

PLASMA RICHE EN PLAQUETTES COMME TRAITEMENT DE L'ARTHROSE DU GENOU.

Solange VISCHER¹, Antoine TURZI²

¹ Senior Scientific Advisor, Regen Lab SA, Suisse; ² CEO, Regen Lab SA, Suisse

Résumé

Le plasma riche en plaquettes (PRP) est un médicament biologique autologue préparé à partir du sang du patient et utilisé comme traitement pour la cicatrisation des plaies et d'autres lésions sur le même patient. Il est encore considéré par beaucoup comme un traitement expérimental de l'arthrose et de ce fait n'est pas pris en charge par les assurances.

Cependant un nombre croissant de sociétés scientifiques reconnaissent le PRP comme une modalité de traitement sûre et efficace de l'arthrose du genou, en se basant sur un grand nombre d'études publiées sur ce sujet par des cliniciens du monde entier.

Ces études cliniques ont été compilées et synthétisées dans différentes méta-analyses récentes qui sont résumées ici.

Ces méta-analyses démontrent l'innocuité, l'efficacité et la supériorité du PRP par rapport aux autres modalités de traitement de l'arthrose du genou par injections intra-articulaires.

Mots-clés : arthrose du genou, plasma riche en plaquettes, PRP, dispositifs médicaux, réglementation, MDR 2017/745, FDA, MDSAP, ISO13485

INTRODUCTION

Aux États-Unis, comme dans le reste du monde, une variété de technologies sont utilisées pour la préparation du PRP. Plusieurs méthodes de préparation manquent de standardisation et de répétabilité d'un patient à l'autre, et il y a même des processus « faits maison », comme le faisaient les transfusionnistes il y a 30 ans.

Cependant, les dispositifs utilisés pour l'isolement du PRP à partir du sang du patient se rapportent à la définition de dispositif médical et doivent de ce fait se conformer aux réglementations en vigueur.

Au cours des 20 dernières années, de multiples technologies permettant la préparation de PRP au chevet du patient ont été approuvées par les autorités de santé de chaque pays.

Dans l'Union Européenne ils sont régis par le règlement 2017/745 (MDR) qui remplace depuis 2021 la directive 93/42/CEE (MDD).

Aux États-Unis, les dispositifs destinés à la préparation du PRP sont réglementés par le CBER (Center for Biologics Evaluation and Research) de la Food and Drug Administration (FDA). Ils portent le code de produit ORG ou PMQ (pour ceux destinés au traitement des plaies) et suivent l'article 864.9246 du Code of Federal Regulation Title 21 (21 CFR 864.9245) pour les séparateurs de cellules sanguines automatisés.

Les Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) ont décidé en 2021 de rembourser les traitements PRP pour les ulcères du pied





diabétique. Depuis plusieurs années, le remboursement de TRICARE couvre les traitements PRP pour les patients militaires atteints d'arthrose du genou.

Regen Lab, Suisse est certifié ISO13485 depuis 2003 pour la fabrication et la commercialisation des RegenKits à l'internationale.

En Europe, les RegenKits ont déjà obtenus leur certificat CE selon la MDR 2017/745.

RegenLab® USA a reçu sa première autorisation de la FDA en mai 2010 avec RegenKit® THT®, qui fait partie d'une famille de dispositifs médicaux fabriqués aux États-Unis depuis novembre 2021.

Conformément à la norme MDSAP ISO-13485, la production de ces dispositifs médicaux suit les normes de gestion de la qualité les plus élevées.

La technologie RegenKit® permet un processus de préparation rapide et standardisé du PRP avec un système en circuit fermé. Ce PRP (RegenPRP) a démontré son innocuité, sa fiabilité et son efficacité dans plus de 300 publications scientifiques et cliniques dans des revues académiques.

Le PRP autologue est une suspension de plaquettes dans le plasma, préparée à partir du sang du patient et utilisée comme traitement pour la cicatrisation des plaies et d'autres lésions sur le même patient, minimisant ainsi la possibilité de réactivité croisée et de réactions allergiques.

Le PRP contient des plaquettes vivantes et fonctionnelles, ce produit biologique est donc différent des autres préparations de facteurs de croissance autologues dérivées du sang tels que les extraits de caillots.

De même, le PRP congelé/décongelé n'est plus considéré comme un vrai PRP car la plupart des plaquettes ne survivent pas à ce processus [1].

Les technologies RegenKit® produisent des traitements PRP à partir de sang frais et peu manipulé pour exploiter et maximiser la capacité de guérison naturelle du patient.

Des revues récentes, telles que Li et al. 2022 [2], et des méta-analyses, voir ci-dessous, ont conclu que le plasma riche en plaquettes est une approche biologique efficace et sûre pour traiter l'arthrose et plus particulièrement l'arthrose du genou.

Ces études montrent que le PRP, par rapport aux deux principales thérapies injectables intra-articulaires, les corticostéroïdes (CS), l'acide hyaluronique (AH), offre un soulagement supérieur de la douleur et une amélioration fonctionnelle [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15].

Les traitements de l'arthrose du genou avec CS et AH sont actuellement couverts par les assurances aux États-Unis. Cependant, même s'il a été cliniquement démontré que ces traitements soulagent la douleur, ils n'ont aucun impact sur le ralentissement de la progression de l'arthrose du genou.

De plus, la visco-supplémentation à l'AH n'offre qu'une faible réduction des symptômes de la douleur par rapport au placebo [16].

Les corticostéroïdes, quant à eux, sont utiles chez les patients présentant des exacerbations aiguës de la douleur et un épanchement articulaire, mais leur utilisation à long terme a été associée à une plus grande perte de volume de cartilage [17].



Par conséquent, un nombre croissant de sociétés scientifiques reconnaissent le PRP comme une modalité de traitement sûre et efficace de l'arthrose du genou.



- **L'AAOS (Académie américaine des chirurgiens orthopédiques)** a reconnu que le PRP a démontré une amélioration significative des résultats rapportés par les patients par rapport au placebo [18].

- **L'ASPN (Société américaine pour la douleur et les neurosciences)**, dans les lignes directrices STEP, est parvenue à un fort



consensus concernant l'innocuité et l'efficacité du PRP intra-articulaire pour le traitement de la douleur et l'amélioration de la fonctionnalité articulaire chez les patients souffrant d'arthrose, notant qu'il était au moins aussi efficace, sinon plus, qu'une série entière de visco-supplémentation à l'AH [19].



- **Le consensus ORBIT de l'ESSKA (Société européenne de traumatologie du sport, de chirurgie du genou et d'arthroscopie)** a conclu qu'il existe suffisamment de preuves précliniques et cliniques pour soutenir l'utilisation du PRP dans l'arthrose du genou [20].

- De même, **le GRIIP (Groupe de recherche international sur les injections de plaquettes)** a déclaré que le PRP est un traitement symptomatique efficace pour l'arthrose légère à modérée du genou et peut être utile dans l'arthrose sévère du genou, avec un niveau de preuve élevé [21].



- Au moins 75% des experts du « **Groupe de travail allemand pour la régénération clinique des tissus** » de la **Société allemande d'orthopédie et de traumatologie (GSOT)** sont parvenus à un consensus sur le fait que l'injection de PRP peut être utile chez les patients atteints d'arthrose légère du genou (grade Kellgren-Lawrence II) [22].



- **Le groupe de travail SIOT (Société italienne d'orthopédie et de traumatologie)** soutient l'utilisation des injections de PRP dans l'arthrose symptomatique du genou [23].

- **La méta-analyse de Riboh** a conclu que le PRP pauvre en leucocytes (LP-PRP) était le traitement le mieux classé par rapport au PRP riche en leucocytes (LR-PRP), à l'AH ou au placebo pour les deux mesures de l'efficacité clinique (scores de l'indice d'arthrose des universités Western Ontario et McMaster (WOMAC) et du Subjective International Knee Documentation Committee (IKDC)) [24].

Après avoir examiné et résumé la littérature publiée jusqu'en mars 2023, Mende et al. 2024 sont arrivés à la même conclusion et recommandent l'utilisation du LP-PRP pour les militaires des Forces armées canadiennes (FAC) atteints d'arthrose légère à modérée du genou (grades Kellgren-Lawrence 1 à 3) afin de ralentir la progression de l'arthrose et de prolonger la carrière militaire des membres des FAC [25].

L'armée américaine fournit également des injections intra-articulaires de PRP aux militaires et aux bénéficiaires de TRICARE [26].

Par rapport à d'autres dispositifs conçus pour préparer le PRP, les dispositifs RegenLab® produisent un PRP avec une composition standardisée. L'utilisation de gels séparateurs thixotropes avec des densités spécifiques permet une isolation précise au niveau cellulaire du PRP des autres composants sanguins. Cette méthode de fractionnement du sang est très reproductible en raison du fait qu'elle est indépendante de l'opérateur et du patient.

Le PRP qui en résulte, le RegenPRP, est un PRP pauvre en leucocytes dans lequel il y a une déplétion spécifique des granulocytes neutrophiles pro-inflammatoires. Le taux de récupération plaquettaire dans le RegenPRP est supérieur à 80 % sans perte spécifique des plaquettes les plus grosses et les plus denses qui sont connues pour être les plus riches en facteurs de croissance [27].

Ce PRP standardisé s'est avéré efficace dans de nombreux domaines thérapeutiques différents.

Pour l'arthrose du genou, 18 études, portant sur un total de 1 057 patients traités avec du RegenPRP, rapportent une réduction significative de la douleur et une amélioration de la fonction [28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45].

De plus, l'étude de **Chen et al.** a montré que les injections de RegenPRP modifient positivement la composition du liquide synovial, avec une diminution des molécules liées à l'inflammation et une augmentation des protéines associées à la chélation et aux fonctions physiologiques anti-âge [31].

Russo et al. ont effectué une évaluation économique de l'utilisation intra-articulaire de la thérapie RegenPRP dans le traitement de l'arthrose du genou par rapport à l'acide hyaluronique (AH) qui représente la thérapie intra-articulaire standard [46]. Les deux thérapies peuvent réduire la douleur, améliorer la qualité de vie du patient et aider le patient à retarder la chirurgie articulaire, ce qui représente un coût élevé pour le système national de santé. Une analyse coût-efficacité a été réalisée à l'aide d'un modèle d'arbre de décision. Les résultats en matière d'efficacité ont été rapportés en termes d'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). Les coûts ont été déclarés en euros (€) évalués en 2016.

Les analyses ont été réalisées pour trois pays européens : l'Allemagne, l'Italie et la France. Le traitement RegenPRP était plus coûteux mais aussi plus efficace que l'AH. En utilisant un seuil de volonté de payer de 10 000 €/AVAQ, le PRP s'est avéré rentable par rapport à l'AH pour les patients atteints d'arthrose du genou modérée à sévère considérant un horizon d'un an.

La principale efficacité de RegenPRP, en plus de l'amélioration de la qualité de vie, était qu'il pouvait retarder l'arthroplastie totale du genou et réduire la révision éventuelle de la prothèse, réduisant ainsi les coûts totaux de l'arthrose du genou et le fardeau économique sur les systèmes de santé.

MÉTA-ANALYSES RÉCENTES SUR L'ARTHROSE

En 2023, Cao et al. ont réalisé une méta-analyse d'études contrôlées randomisées (ECR) afin d'évaluer quantitativement l'efficacité du PRP, par rapport à l'acide hyaluronique, et d'identifier les facteurs pertinents qui affectent de manière significative l'efficacité du traitement du PRP pour l'arthrose [3].

Au total, 45 ECR (3829 participants) impliquant 1 805 participants ayant reçu une injection de PRP ont été inclus dans l'analyse. Les méta-analyses conventionnelles et les modèles pharmacodynamiques à effet maximal ont montré que le PRP était significativement plus efficace que l'AH pour les douleurs articulaires et les troubles fonctionnels (diminution supplémentaire des scores de 1,1, 0,5, 4,3 et 1,1 par rapport au traitement par AH à 12 mois pour les scores de douleur de l'indice de douleur WOMAC, de la rigidité, de la fonction et de l'échelle visuelle analogique (EVA), respectivement). Des scores de symptômes de base plus élevés, un âge plus avancé (≥ 60 ans), un IMC plus élevé (≥ 30), un grade Kellgren-Lawrence plus faible (≤ 2) et une durée d'arthrose plus courte (< 6 mois) étaient significativement associés à une plus grande efficacité du traitement PRP. Ces résultats suggèrent que le PRP est un traitement plus efficace pour l'arthrose que le traitement plus connu de l'AH.

Xiong et al. ont mené une méta-analyse en 2023 en examinant les ECR pertinentes pour déterminer l'efficacité et l'innocuité des injections de PRP pour le traitement de l'arthrose [47]. Ils comprenaient 24 ECR comprenant 1 344 patients atteints d'arthrose. Leurs résultats ont indiqué que les injections de PRP étaient efficaces pour améliorer les scores de douleur EVA. Par rapport aux témoins, les injections de PRP se sont également révélées efficaces pour améliorer le score de résultat des

blessures au genou et de l'arthrose (KOOS), y compris les symptômes de douleur du patient, les activités de la vie quotidienne (AVQ) et la symptomatologie de l'adhérence. Les injections de PRP se sont avérées efficaces pour améliorer les scores WOMAC, y compris la douleur, la raideur et le mouvement fonctionnel des articulations, chez les patients atteints d'arthrose par rapport au groupe témoin. De plus, l'analyse des sous-groupes a montré que les injections de PRP pauvres en leucocytes (LP-PRP) étaient plus efficaces que les injections de PRP riches en leucocytes (LR-PRP) pour améliorer les symptômes de la douleur chez les patients atteints d'arthrose. Ils ont conclu que la thérapie par injection de PRP peut améliorer de manière sûre et efficace l'activité fonctionnelle chez les patients atteints d'arthrose et produire des effets analgésiques positifs chez les patients atteints d'arthrose. De plus, l'effet analgésique du LP-PRP était supérieur à celui du LR-PRP.

MÉTA-ANALYSES RÉCENTES SUR L'ARTHROSE DU GENOU

2024

Jawanda et al. ont comparé l'efficacité des injections intra-articulaires courantes utilisées dans le traitement de l'arthrose du genou, y compris les corticostéroïdes (CS), l'acide hyaluronique (AH), le plasma riche en plaquettes (PRP) et le concentré d'aspiration de moelle osseuse (BMAC), avec un suivi minimum de 6 mois [4].

La recherche documentaire a été effectuée à l'aide des lignes directrices PRISMA 2020 en août 2022 dans les bases de données suivantes: PubMed/MEDLINE, Scopus, la base de données Cochrane des essais contrôlés et la base de données Cochrane des revues systématiques. Quarante-huit essais cliniques randomisés de niveau I à II, avec un suivi minimum de 6 mois, portant sur un total de 9 338 genoux ont été inclus.

L'injection intra-articulaire la plus étudiée était l'AH (40,9%), suivie du placebo (26,2%), du PRP (21,5%), des CS (8,8%) puis du BMAC (2,5%). L'AH et le PRP ont, tous deux, conduit à une amélioration significative de la douleur par rapport au placebo. L'AH, le PRP et le BMAC ont tous conduit à une amélioration significative des scores fonctionnels par rapport au placebo. La surface sous les courbes de classement cumulatif (SUCRA) des interventions a révélé que le PRP, le BMAC et l'AH étaient les traitements ayant la plus grande probabilité d'amélioration de la douleur et de la fonction, avec des scores SUCRA globaux de 91,54, 76,46 et 53,12 respectivement. Les scores SUCRA globaux pour CS et placebo étaient de 15,18 et 13,70.

Ils ont conclu qu'avec un suivi d'au moins 6 mois, le PRP a démontré une amélioration significative de la douleur et de la fonction chez les patients souffrant d'arthrose du genou par rapport au placebo. De plus, le PRP présentait les valeurs SUCRA les plus élevées pour ces résultats par rapport au BMAC, au AH et aux CS.

Khalid et al. ont comparé l'efficacité des thérapies injectables intra-articulaires, y compris la PRP, l'AH, les CS et le placebo, dans l'arthrose du genou. L'extraction des données a porté sur les caractéristiques de base et les mesures des résultats (scores WOMAC, EVA, KOOS et IKDC) à 1, 3, 6 et 12 mois [5].

L'analyse statistique, y compris l'analyse des sous-groupes, l'évaluation de l'hétérogénéité et du biais de publication, a été effectuée à l'aide de Review Manager. Les résultats ont montré que leur méta-analyse de 42 études portant sur 3696 patients a démontré que le traitement PRP entraînait un soulagement significatif de la douleur par rapport aux injections d'AH, comme en témoignent l'amélioration des scores WOMAC ($p \leq 0,00001$) et les scores de douleur EVA ($p = 0,03$). De même, le PRP s'est montré plus efficace dans la réduction des scores WOMAC ($p = 0,004$) et les scores de douleur EVA ($p \leq 0,0001$) par rapport aux injections de CS, l'amélioration la plus significative étant observée à 6 mois. Ils ont conclu que le PRP est un traitement efficace pour l'arthrose du genou. Il procure un soulagement symptomatique, a le potentiel de réduire la progression de la maladie et a des effets durables jusqu'à 12 mois.

Le PRP offre un soulagement de la douleur et une amélioration fonctionnelle supérieurs à ceux des injections de CS et d'AH.

Oeding et al. ont effectué une analyse des ECR comparant le PRP à d'autres injections pour l'arthrose du genou afin d'évaluer la puissance statistique de leurs conclusions [6].

Cette analyse a porté sur les résultats de 1 993 patients. Sur la base de méta-analyses à effets aléatoires, le PRP a démontré un taux significativement plus élevé de résultats positifs par rapport à l'acide hyaluronique ($p = 0,002$) ainsi que des taux plus élevés de soulagement des symptômes rapportés par les patients ($p = 0,019$), ne nécessitant pas de réintervention après le traitement par injection initiale ($p = 0,002$) et atteignant la différence cliniquement importante minimale pour l'amélioration de la douleur ($p = 0,007$) par rapport à tous les autres traitements non chirurgicaux.

Ils ont conclu que la signification statistique des mesures groupées des résultats du traitement utilisées pour évaluer le PRP pour l'arthrose du genou était plus robuste qu'environ la moitié de toutes les méta-analyses comparables menées en médecine et en soins de santé.

2023

Belk et al. ont effectué une revue systématique et une méta-analyse de la littérature pour identifier les études de niveau I qui comparent l'efficacité et l'innocuité du PRP, du concentré d'aspiration de moelle osseuse (BMAC) et des injections d'acide hyaluronique pour le traitement de l'arthrose du genou [7]. Vingt-sept de ces études de niveau I répondaient aux critères d'inclusion et comprenaient un total de 1042 patients ayant reçu une ou plusieurs injections intra-articulaires de PRP, 226 patients traités par BMAC et 1128 patients traités par AH. La méta-analyse a démontré des scores WOMAC post-injection significativement meilleurs ($p < 0,001$), des scores de douleur EVA ($p < 0,01$) et des scores IKDC ($p < 0,001$) chez les patients ayant reçu du PRP par rapport aux patients ayant reçu de l'AH. Il n'y avait pas de différences significatives dans les scores de résultats post-injection lorsque l'on comparait le PRP au BMAC.

Ils ont conclu que les patients qui suivent un traitement pour l'arthrose du genou avec PRP ou BMAC peuvent s'attendre à obtenir de meilleurs résultats cliniques par rapport aux patients qui reçoivent de l'AH.

Chen et al. ont comparé l'efficacité du PRP et de l'AH pour le traitement de l'arthrose [8]. Au total, 30 articles portant sur 2733 patients ont été inclus. Les scores WOMAC et IKDC des groupes PRP à la fin de l'étude se sont avérés meilleurs que ceux des groupes AH, alors qu'il n'y avait pas de différence significative dans les effets indésirables, le taux de satisfaction et l'EVA entre les deux groupes.

Kim et al. ont également effectué une méta-analyse des études de niveau I [9]. Au total, 138 études ont été examinées et vingt-et-un ECR de niveau 1 ont été évalués, englobant un total de 2086 genoux (1 077 traités par PRP et 1009 traités par l'AH). Le PRP a montré une amélioration significative des scores de douleur EVA par rapport à l'AH à 6 et 12 mois. En ce qui concerne la fonction, les injections de PRP ont conduit à une amélioration significativement meilleure des scores WOMAC totaux par rapport à l'AH à 6 mois. Il n'y avait pas de différence significative dans la douleur ou l'enflure du genou liée à la procédure entre les groupes PRP et AH.

Ils ont conclu que les injections intra-articulaires de PRP améliorent la douleur et la fonction chez les patients souffrant d'arthrose du genou jusqu'à 12 mois et sont supérieures à l'AH. Les résultats de cette étude soutiennent l'utilisation clinique systématique d'injections intra-articulaires de PRP pour le traitement de l'arthrose du genou, quels que soient le type et la fréquence d'injection de PRP.

Li et al. ont comparé l'efficacité clinique d'injections multiples de plasma riche en plaquettes (m-PRP) avec des injections multiples d'AH (m-AH) dans le traitement de l'arthrose du genou [10]. Quatorze ECR, évaluant 1512 patients, avaient des mesures de résultats qui comprenaient des scores EVA, WOMAC,

IKDC ou EQ-VAS postopératoires et ont été inclus dans cette revue systématique. Par rapport au groupe d'injections intra-articulaires de m-AH, le groupe d'injections intra-articulaires de m-PRP avait de meilleurs scores de douleur EVA lors des suivis à 3 mois et 12 mois. De plus, le groupe recevant des injections intra-articulaires de m-PRP avait de meilleurs scores WOMAC aux suivis de 1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois par rapport au groupe m-AH. Enfin, le groupe recevant des injections intra-articulaires de m-PRP avait des scores IKDC plus élevés aux suivis de 3 mois et de 6 mois par rapport au groupe m-AH.

Qiao et al. ont réalisé une méta-analyse en réseau utilisant le modèle bayésien à effets aléatoires sur 35 études portant sur 3 104 participants souffrant d'arthrose du genou [11]. Ils ont constaté que le PRP et le PRP combinés à l'AH étaient les plus efficaces pour améliorer la fonction et soulager la douleur après 3, 6 et 12 mois par rapport aux corticostéroïdes, à l'AH et au placebo. De plus, les thérapies combinées PRP et PRP-AH n'ont pas entraîné d'augmentation de l'incidence des événements secondaires liés au traitement par rapport au placebo.

Tao et al. ont comparé l'efficacité d'une dose unique de plasma riche en plaquettes (PRP) avec plusieurs doses de thérapie PRP dans le traitement de l'arthrose du genou [48]. Des analyses groupées des scores de douleur EVA, des scores WOMAC et des événements indésirables ont été effectuées. Sept études (toutes des ECR) de haute qualité méthodologique portant sur 575 patients ont été incluses. L'âge des patients inclus dans cette étude variait de 20 à 80 ans, et le rapport hommes/femmes était équilibré. Le traitement PRP à triple dose a entraîné des scores de douleur EVA significativement meilleurs par rapport au traitement PRP à dose unique à 12 mois ($p < 0,0001$), sans changement significatif observé dans les scores EVA entre le PRP à double dose et le PRP à dose unique à 12 mois. En ce qui concerne les effets indésirables, le traitement à double dose et à triple dose n'a montré aucune différence significative en termes d'innocuité par rapport au traitement à dose unique.

Vilchez-Cavazos et al. ont mené une méta-analyse à l'aide d'un modèle à effets aléatoires et de la méthode générique de variance inverse pour évaluer si l'utilisation du PRP serait aussi efficace dans les études portant sur des patients atteints d'arthrose du genou précoce à modérée que dans les études portant sur des patients atteints d'arthrose terminale, sur la base de la classification de Kellgren-Lawrence [49]. Ils ont inclus 31 essais cliniques qui ont rapporté des données de 2705 sujets. La méta-analyse a révélé une amélioration globale significative de la douleur et de la fonction en faveur du PRP. La sous-analyse de la douleur et de l'amélioration fonctionnelle a montré un soulagement significatif de la douleur dans les études avec des stades d'arthrose Kellgren-Lawrence 1-3 et 1-4 et une amélioration fonctionnelle significative dans les études avec des stades d'arthrose du genou 1-2, 1-3 et 1-4, en faveur du PRP.

Xue et al. ont comparé l'efficacité de différentes injections intra-articulaires pour l'arthrose du genou légère à modérée [12]. Ils ont inclus 16 ECR avec un total de 1 652 patients. La thérapie par injection de PRP avait la plus grande probabilité d'être la meilleure intervention pour réduire la douleur, la raideur et les scores fonctionnels du WOMAC, selon le SUCRA. Dans le groupe de score de douleur EVA, le PRP a surpassé l'acide hyaluronique et les corticostéroïdes. Le PRP a également surpassé les corticostéroïdes dans le groupe du score total du WOMAC. De plus, le PRP a surpassé les autres traitements en termes de réduction de la fonction, de la rigidité et des scores fonctionnels du WOMAC.

2022

Abbas et al. ont fait une méta-analyse sur des études comparant le LP-PRP ou le LR-PRP [50]. Les périodes de suivi étaient de 6 mois et 12 mois. Le critère de jugement principal était la variation du score WOMAC entre le début de l'étude et le suivi. Les critères de jugement secondaires étaient les changements dans la sous-échelle de la douleur WOMAC, les scores de douleur EVA et les scores IKDC entre le début et le suivi, et l'incidence des effets indésirables locaux. Les résultats du traitement ont été analysés à l'aide de la différence moyenne entre les traitements pour les résultats continus et le rapport de cotes pour les résultats binaires, avec des intervalles de crédibilité de 95 %. Les modalités de traitement ont été classées à l'aide de la surface sous les probabilités de classement cumulatif (SUCRA). Vingt-trois études

(20 ECR et 3 études comparatives prospectives) portant sur un total de 2 260 patients et une période de suivi moyenne de 9,9 mois ont été évaluées. Ils n'ont trouvé aucune différence significative ($p < 0,05$) dans toutes les mesures de résultats et les effets indésirables locaux entre le LP-PRP et le LR-PRP. Les classements SUCRA ont révélé que, pour toutes les mesures de résultats, le LP-PRP est préféré au LR-PRP pour les périodes de suivi.

Donovan et al. ont étudié les effets des injections récurrentes de corticostéroïdes intra-articulaires (IACI) à 3 mois et au-delà dans des ECR en comparant les IACI avec d'autres injectables, un placebo ou aucun traitement [13]. Dix ECR ont été inclus (huit études sur l'arthrose du genou ($n = 763$) et deux études sur l'arthrose trapézo-métacarpienne ($n = 121$)). Les patients ont reçu entre 2 et 8 injections, variant selon l'étude. Les études ont comparé les IACI récurrentes avec de l'acide hyaluronique (AH), du plasma riche en plaquettes (PRP), une solution saline ou de l'orgoteine avec un suivi allant de 3 à 24 mois. Des améliorations plus importantes de la douleur, de la fonction et de la qualité de vie tout au long de la période de suivi de 3 à 24 mois ont été notées pour les comparateurs que pour les IACI, les comparateurs démontrant un effet égal ou supérieur. Les IACI récurrents n'ont démontré aucun bénéfice dans la douleur ou la fonction par rapport au placebo à 12-24 mois. Aucun effet indésirable grave n'a été enregistré. Ils ont conclu que les IACI récurrents procurent souvent un soulagement des symptômes inférieur (ou non supérieur) par rapport aux autres injectables (y compris le placebo) à 3 mois et au-delà. D'autres produits injectables (AH, PRP) ont souvent entraîné des améliorations plus importantes de la douleur et de la fonction jusqu'à 24 mois après l'injection.

Rahimzadeh et al. ont comparé l'effet de l'injection intra-articulaire de PRP et de l'ozonothérapie [51]. Une méta-analyse a été réalisée à l'aide de la dernière version de STATA (version 16). Au total, 12 études ont été évaluées ; 6 ECR réalisés sur 251 patients traités par ozonothérapie contre 235 patients dans les groupes témoins, et 6 ECR sur 251 patients traités par PRP contre 230 patients dans les groupes témoins. La différence moyenne des scores de douleur EVA entre le groupe d'ozonothérapie et le groupe témoin au cours du premier mois suivant l'injection était de $-0,02$ ($p < 0,05$). Les différences moyennes de la douleur, de la raideur et du score de la fonction physique WOMAC entre la ligne de base et après PRP étaient respectivement de $-3,53$ ($p = 0,00$), $-0,60$ ($p = 0,00$) et $-5,96$ ($p = 0,00$). Leurs résultats ont montré que le traitement de l'arthrose du genou à l'aide du PRP donne de meilleurs résultats cliniques pendant une période plus longue de 6 à 12 mois après l'injection, tandis que l'ozonothérapie n'a que des résultats à court terme.

Singh et al. ont évalué et comparé l'efficacité de différentes injections intra-articulaires utilisées pour le traitement de l'arthrose du genou, y compris l'AH, les CS et le PRP, avec un suivi du patient d'au moins 6 mois [14]. Vingt-trois études ont été incluses dans lesquelles 4 604 injections ont été réalisées (592 avec PRP, 2371 avec AH, 521 avec CS et 1 120 avec placebo). Tous les traitements intra-articulaires, à l'exception des CS, se sont avérés entraîner une amélioration statistiquement significative des résultats par rapport au placebo. En ce qui concerne les améliorations de la douleur et de la fonction, le PRP s'est avéré posséder la plus grande probabilité d'efficacité, suivi de l'AH, des CS et du placebo.

Wang et al. ont systématiquement analysé les ECR comparant l'efficacité du PRP à celle de l'AH pour le traitement de l'arthrose du genou [15]. Les études ont été incluses selon les critères PICOS et les données pertinentes sur les événements ont été extraites. Le risque de biais a été analysé et un modèle à effets aléatoires a été utilisé pour calculer le rapport de cote et le rapport de risque regroupés à l'aide du logiciel RevMan. Au total, 14 études ont été incluses dans la méta-analyse allant de 2000 à 2021, englobant un total de 613 patients. La méta-analyse présentait un faible risque de biais de publication, et ils ont obtenu le rapport de cotes combiné de 2,55 (IC à 95 % : 1,35-4,84) avec une valeur t_2 de 1,01, une valeur c_2 de 52,79, une valeur I_2 de 77 %, une valeur Z de 2,87 et une valeur $p < 0,00001$. Le rapport de risque combiné était de 1,34 (IC à 95 % : 1,09-1,65) avec une valeur t_2 de 0,09, une valeur c_2 de 73,48, une valeur I_2 de 84 %, une valeur Z de 2,80 et une valeur $p < 0,00001$. Ils ont conclu que leur méta-analyse recommande fortement l'utilisation du PRP pour le traitement de l'arthrose du genou.

CONCLUSION

L'arthrose du genou est une source fréquente de douleurs musculosquelettiques. À mesure que la population vieillit, on s'attend à ce que l'arthrose du genou devienne une cause encore plus fréquente d'invalidité, ce qui entraînera un fardeau croissant pour les individus et un fardeau financier pour nos sociétés et nos systèmes de santé.

Au cours de la dernière décennie, un nombre croissant d'études ont évalué le PRP pour l'arthrose du genou.

Bon nombre de ces études et des méta-analyses qui en résultent confirment que le PRP est une option thérapeutique efficace et sûre pour le traitement de l'arthrose du genou.

Les évaluations médico-économiques montrent également qu'en retardant l'arthroplastie, le PRP réduit le coût total de l'arthrose du genou et donc la charge économique sur les systèmes de santé.

Ces résultats incitent les sociétés savantes à intégrer progressivement le PRP autologue dans leurs recommandations pour la prise en charge de l'arthrose du genou, sur la base de grands volumes de preuves publiées qui démontrent l'efficacité, l'innocuité et la supériorité par rapport aux autres modalités de traitement couvertes.

La technologie standardisée de RegenLab, évaluée dans de nombreux essais cliniques, facilite la production reproductible de PRP autologue au point d'intervention, garantissant le plus haut niveau de qualité et de sécurité pour fournir ces traitements efficaces et rentables aux patients souffrant d'arthrose du genou.

RÉFÉRENCES

1. Perut F, Filardo G, Mariani E, Cenacchi A, Pratelli L, Devescovi V, et al. Preparation method and growth factor content of platelet concentrate influence the osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells. *Cytotherapy* 2013; 15(7): 830-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23731763>
2. Li W, Pan J, Lu Z, Zhu H, Guo J, Xie D. The application of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: A literature review. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association* 2022; 27(2): 420-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33775509>
3. Cao Y, Luo J, Han S, Li Z, Fan T, Zeng M, et al. A model-based quantitative analysis of efficacy and associated factors of platelet rich plasma treatment for osteoarthritis. *Int J Surg* 2023; 109(6): 1742-52. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36999827>
4. Jawanda H, Khan ZA, Warriar AA, Acuna AJ, Allahabadi S, Kaplan DJ, et al. Platelet Rich Plasma, Bone Marrow Aspirate Concentrate and Hyaluronic Acid Injections Outperform Corticosteroids in Pain and Function Scores at a Minimum of 6 Months as Intra-Articular Injections for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Arthroscopy* 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38331363>
5. Khalid S, Ali A, Deepak F, Zulfiqar MS, Malik LU, Fouzan Z, et al. Comparative effectiveness of intra-articular therapies in knee osteoarthritis: a meta-analysis comparing platelet-rich plasma (PRP) with other treatment modalities. *Ann Med Surg (Lond)* 2024; 86(1): 361-72. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38222750>
6. Oeding JF, Varady NH, Fearington FW, Pareek A, Strickland SM, Nwachukwu BU, et al. Platelet-Rich Plasma Versus Alternative Injections for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review and Statistical Fragility Index-Based Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *The American journal of sports medicine* 2024: 3635465231224463. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38420745>
7. Belk JW, Lim JJ, Keeter C, McCulloch PC, Houck DA, McCarty EC, et al. Patients With Knee Osteoarthritis Who Receive Platelet-Rich Plasma or Bone-Marrow Aspirate Concentrate Injections Have Better Outcomes Than Patients Who Receive Hyaluronic Acid: Systematic Review and Meta-analysis. *Arthroscopy* 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36913992>
8. Chen L, Jin S, Yao Y, He S, He J. Comparison of clinical efficiency between intra-articular injection of platelet-rich plasma and hyaluronic acid for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2023; 15: 1759720X231157043. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36950089>
9. Kim JH, Park YB, Ha CW. Are leukocyte-poor or multiple injections of platelet-rich plasma more effective than hyaluronic acid for knee osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg* 2023; 143(7): 3879-97. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36173473>
10. Li S, Xing F, Yan T, Zhang S, Chen F. Multiple Injections of Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Current Evidence in Randomized Controlled Trials. *J Pers Med* 2023; 13(3). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36983613>

11. Qiao X, Yan L, Feng Y, Li X, Zhang K, Lv Z, et al. Efficacy and safety of corticosteroids, hyaluronic acid, and PRP and combination therapy for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2023; 24(1): 926. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38037038>
12. Xue Y, Wang X, Wang X, Huang L, Yao A, Xue Y. A comparative study of the efficacy of intra-articular injection of different drugs in the treatment of mild to moderate knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *Medicine* 2023; 102(12): e33339. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36961175>
13. Donovan RL, Edwards TA, Judge A, Blom AW, Kunutsor SK, Whitehouse MR. Effects of recurrent intra-articular corticosteroid injections for osteoarthritis at 3 months and beyond: a systematic review and meta-analysis in comparison to other injectables. *Osteoarthritis Cartilage* 2022; 30(12): 1658-69. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36108937>
14. Singh H, Knapik DM, Polce EM, Eikani CK, Bjornstad AH, Gursoy S, et al. Relative Efficacy of Intra-articular Injections in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *The American journal of sports medicine* 2022; 50(11): 3140-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34403285>
15. Wang L, Wei L, Ma H, Wang M, Rastogi S. Is platelet-rich plasma better than hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Wideochirurgia i inne techniki maloinwazyjne = Videosurgery and other miniinvasive techniques* 2022; 17(4): 611-23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36818516>
16. Pereira TV, Jüni P, Saadat P, Xing D, Yao L, Bobos P, et al. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022; 378: e069722. <https://www.bmj.com/content/bmj/378/bmj-2022-069722.full.pdf>
17. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, Price LL, Driban JB, Zhang M, et al. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317(19): 1967-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28510679>
18. AAOS_American_Academy_of_Orthopaedic_Surgeons. Platelet-Rich Plasma (PRP) for Knee Osteoarthritis Technology Overview, 2021. https://www.aaos.org/globalassets/quality-and-practice-resources/biologics/technology-overview_prp-for-knee-oa.pdf
19. Hunter CW, Deer TR, Jones MR, Chang Chien GC, D'Souza RS, Davis T, et al. Consensus Guidelines on Interventional Therapies for Knee Pain (STEP Guidelines) from the American Society of Pain and Neuroscience. *Journal of pain research* 2022; 15: 2683-745. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36132996>
20. ESSKA_ORBIT_Consensus. Use of injectable orthobiologics for the treatment of knee osteoarthritis Part 1: blood-derived products (alias PRP). 2022. https://www.esska.org/page/Orthobiologic_Initiative_PRP_WG
21. Eymard F, Ornetti P, Maillet J, Noel E, Adam P, Legre-Boyer V, et al. Intra-articular injections of platelet-rich plasma in symptomatic knee osteoarthritis: a consensus statement from French-speaking experts. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2021; 29(10): 3195-210. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32583023>
22. Tischer T, Bode G, Buhs M, Marquass B, Nehrer S, Vogt S, et al. Platelet-rich plasma (PRP) as therapy for cartilage, tendon and muscle damage - German working group position statement. *J Exp Orthop* 2020; 7(1): 64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32885339>
23. Pesare E, Vicenti G, Kon E, Berruto M, Caporali R, Moretti B, et al. Italian Orthopaedic and Traumatology Society (SIOT) position statement on the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Journal of orthopaedics and traumatology : official journal of the Italian Society of Orthopaedics and Traumatology* 2023; 24(1): 47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37679552>
24. Riboh JC, Saltzman BM, Yanke AB, Fortier L, Cole BJ. Effect of Leukocyte Concentration on the Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *The American journal of sports medicine* 2016; 44(3): 792-800. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25925602>
25. Mende E, Love RJ, Young JL. A Comprehensive Summary of the Meta-Analyses and Systematic Reviews on Platelet-Rich Plasma Therapies for Knee Osteoarthritis. *Mil Med* 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38421752>
26. Means GE, Muench P. Platelet-Rich Plasma Injections for the Treatment of Degenerative Orthopedic Conditions. *Mil Med* 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38349194>
27. Corash L, Tan H, Gralnick HR. Heterogeneity of human whole blood platelet subpopulations. I. Relationship between buoyant density, cell volume, and ultrastructure. *Blood* 1977; 49(1): 71-87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/830377>
28. Abate M, Verna S, Schiavone C, Di Gregorio P, Salini V. Efficacy and safety profile of a compound composed of platelet-rich plasma and hyaluronic acid in the treatment for knee osteoarthritis (preliminary results). *European journal of orthopaedic surgery & traumatology : orthopedie traumatologie* 2015; 25(8): 1321-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26403468>
29. Amrilloevich ND. Intra-articular platelet-rich plasma injections into the knee in patients with early osteoarthritis. *Asian journal of pharmaceutical and biological research* 2021; 10(3). <https://www.ajpbr.org/index.php/ajpbr/article/view/53/60>
30. Chen CPC, Chen JL, Hsu CC, Pei YC, Chang WH, Lu HC. Injecting autologous platelet rich plasma solely into the knee joint is not adequate in treating geriatric patients with moderate to severe knee osteoarthritis. *Experimental gerontology* 2019; 119: 1-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30664923>
31. Chen CPC, Cheng CH, Hsu CC, Lin HC, Tsai YR, Chen JL. The influence of platelet rich plasma on synovial fluid volumes, protein concentrations, and severity of pain in patients with knee osteoarthritis. *Experimental gerontology* 2017; 93: 68-72. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28433472>

32. Chen CPC, Hsu CC, Huang SC, Lin MY, Chen JL, Lin SY. The application of thermal oscillation method to augment the effectiveness of autologous platelet rich plasma in treating elderly patients with knee osteoarthritis. *Experimental gerontology* 2020; 142: 111120. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33091524>
33. Chen JL, Chen CH, Cheng CH, Chen CC, Lin KY, Chen CPC. Can the addition of ultrasound-guided genicular nerve block using 5% dextrose water augment the effect of autologous platelet rich plasma in treating elderly patients with knee osteoarthritis? *Biomedical journal* 2021; 44(6 Suppl 1): S144-S53. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35289285>
34. Ciapini G, Simonetti M, Giuntoli M, Varchetta G, De Franco S, Ipponi E, et al. Is the Combination of Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid the Best Injective Treatment for Grade II-III Knee Osteoarthritis? A Prospective Study. *Advances in orthopedics* 2023; 2023: 1868943. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36938102>
35. Gobbi A, Karnatzikos G, Mahajan V, Malchira S. Platelet-rich plasma treatment in symptomatic patients with knee osteoarthritis: preliminary results in a group of active patients. *Sports health* 2012; 4(2): 162-72. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23016084>
36. Gobbi A, Karnatzikos G, Malchira S, Kumar A. Platelet Rich Plasma (PRP) in Osteoarthritis. In: Lana JFSD, Santana MHA, Belangero WD, Luzo ACM, editors. *Platelet-Rich Plasma*: Springer Berlin Heidelberg, 2014: 231-6. http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-642-40117-6_11
37. Gobbi A, Lad D, Karnatzikos G. The effects of repeated intra-articular PRP injections on clinical outcomes of early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015; 23(8): 2170-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24748286>
38. Hegaze AH, Hamdi AS, Alqrache A, Hegazy M. Efficacy of Platelet-Rich Plasma on Pain and Function in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Prospective Cohort Study. *Cureus* 2021; 13(3): e13909. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33868853>
39. Huang PH, Wang CJ, Chou WY, Wang JW, Ko JY. Short-term clinical results of intra-articular PRP injections for early osteoarthritis of the knee. *Int J Surg* 2017; 42: 117-22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28476542>
40. Lin KY, Yang CC, Hsu CJ, Yeh ML, Renn JH. Intra-articular Injection of Platelet-Rich Plasma Is Superior to Hyaluronic Acid or Saline Solution in the Treatment of Mild to Moderate Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Triple-Parallel, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthroscopy* 2019; 35(1): 106-17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30611335>
41. Mangone G, Orioli A, Pinna A, Pasquetti P. Infiltrative treatment with Platelet Rich Plasma (PRP) in gonarthrosis. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases* 2014; 11(1): 67-72. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25002882>
42. Napolitano M, Matera S, Bossio M, Crescibene A, Costabile E, Almolla J, et al. Autologous platelet gel for tissue regeneration in degenerative disorders of the knee. *Blood Transfus* 2012; 10(1): 72-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22044954>
43. Palco M, Fenga D, Basile GC, Rizzo P, Cavalieri B, Leonetti D, et al. Platelet-Rich Plasma Combined with Hyaluronic Acid versus Leucocyte and Platelet-Rich Plasma in the Conservative Treatment of Knee Osteoarthritis. A Retrospective Study. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(3). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33802325>
44. Su F, Tong MW, Lansdown DA, Luke A, Ma CB, Feeley BT, et al. Leukocyte-Poor Platelet-Rich Plasma Injections Improve Cartilage T1p and T2 and Patient-Reported Outcomes in Mild-to-Moderate Knee Osteoarthritis. *Arthroscopy, Sports Medicine, and Rehabilitation* 2023. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666061X23000676>
45. Wu YT, Hsu KC, Li TY, Chang CK, Chen LC. Effects of Platelet-Rich Plasma on Pain and Muscle Strength in Patients With Knee Osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil* 2018; 97(4): 248-54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29210705>
46. Russo S, Landa P, Landi S. The potential economic role of regenerative therapy in the treatment of knee osteoarthritis. Cost-utility analysis for the treatment of knee OA in three European countries: Platelet-Rich-Plasma dedicated kit versus Hyaluronic acid. Department of Management, Università Ca' Foscari Venezia 2019; Working Paper n. 2/2019. <http://virgo.unive.it/wpideas/storage/2019wp02.pdf>
47. Xiong Y, Gong C, Peng X, Liu X, Su X, Tao X, et al. Efficacy and safety of platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10: 1204144. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37441691>
48. Tao X, Aw AAL, Leeu JJ, Bin Abd Razak HR. Three Doses of Platelet-Rich Plasma Therapy Are More Effective Than One Dose of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arthroscopy* 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37236291>
49. Vilchez-Cavazos F, Blazquez-Saldana J, Gamboa-Alonso AA, Pena-Martinez VM, Acosta-Olivo CA, Sanchez-Garcia A, et al. The use of platelet-rich plasma in studies with early knee osteoarthritis versus advanced stages of the disease: a systematic review and meta-analysis of 31 randomized clinical trials. *Arch Orthop Trauma Surg* 2023; 143(3): 1393-408. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35043252>
50. Abbas A, Du JT, Dhotar HS. The Effect of Leukocyte Concentration on Platelet-Rich Plasma Injections for Knee Osteoarthritis: A Network Meta-Analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2022; 104(6): 559-70. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34826301>
51. Rahimzadeh P, Imani F, Azad Ehyaei D, Faiz SHR. Efficacy of Oxygen-Ozone Therapy and Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis and Systematic Review. *Anesth Pain Med* 2022; 12(4): e127121. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36937082>

