

# LE PLASMA RICHE EN PLAQUETTES COMME TRAITEMENT AUTOLOGUE SÛR ET EFFICACE DE LA CICATRISATION DES PLAIES CHRONIQUES.

Solange VISCHER<sup>1</sup>, Antoine TURZI<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Senior Scientific Advisor, Regen Lab SA, Suisse; <sup>2</sup> 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 et n'est pas pris en charge par les assurances malgré le fait qu'il existe maintenant un consensus médical important parmi les cliniciens du monde entier qui ont publié des études sur l'innocuité et l'efficacité de l'utilisation du PRP pour les plaies chroniques.

Les États-Unis sont devenus pionniers dans ce domaine en décidant en 2021 de prendre en charge la couverture des traitements par gel de PRP autologue pour le traitement des plaies chroniques du pied diabétiques non cicatrisantes.

Différentes méta-analyses récentes, résumées ici, ont compilé et synthétisé les études cliniques faites sur des patients souffrant de plaie chronique et traités avec des gels de PRP en comparaison au traitement standard. Ces méta-analyses démontrent l'innocuité et l'efficacité des gels de PRP pour le traitement de plaies chroniques telles que les ulcères du pied diabétique, les ulcères veineux de la jambe et les escarres.

**Mots-clés :** plaies chroniques, ulcère du pied diabétique, ulcère veineux, escarres, plasma riche en plaquettes, PRP, dispositifs médicaux, réglementation, MDR 2017/745, FDA, MDSAP, ISO13485

## INTRODUCTION

En avril 2021 aux États-Unis, les Centers for Medicare & Medicaid Services ont publié la détermination de la couverture nationale (NCD 270.3) pour la prise en charge du PRP autologue pour le traitement des plaies diabétiques chroniques non cicatrisantes en vertu de l'article 1862 (a) (1) (A) de la loi sur la sécurité sociale.

Une durée de traitement de 20 semaines est couverte lorsqu'elle est préparée par des dispositifs, tels que **RegenKit® Wound Gel-2**, dont les indications approuvées par la FDA incluent **la prise en charge des plaies cutanées exsudatives, telles que les ulcères diabétiques**.

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

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

Aux États-Unis, 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 des RegenKits suit en Europe et aux États-Unis 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].

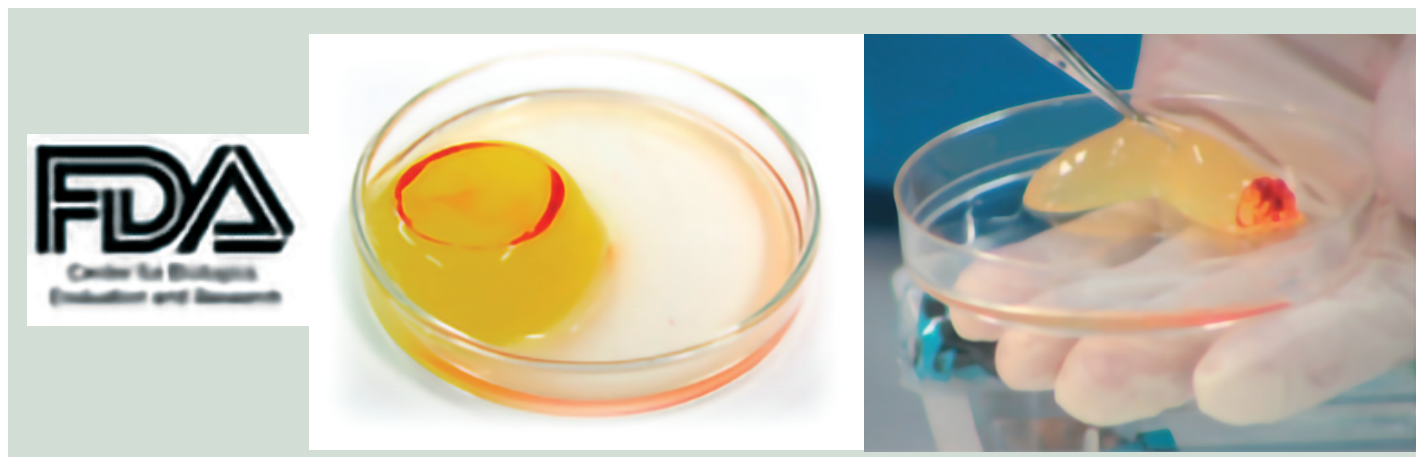
Les technologies RegenKit®, telles que RegenKit® Wound Gel-2, produisent des traitements PRP à partir de sang frais et peu manipulé pour exploiter et maximiser la capacité de guérison naturelle du patient.

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 d'un gel ou d'une membrane PRP utilisés comme pansement biologique pour le traitement des plaies sont réglementés par le CBER (Center for Biologics Evaluation and Research) de la Food and Drug Administration (FDA). Ils portent le code de produit PMQ 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 dispositifs approuvés par la FDA pour le traitement des plaies sont :

- Autologel System, Cytomedix, Inc, USA, (BK060007)
- 3C Patch System, Reapplies Aps, Denmark, (BK140211, BK170002, BK200471)
- RegenKit® Wound Gel-2, Regen Lab SA, Switzerland, (BK210661)
- Une autre famille de dispositifs a été approuvée avec le code de produit PMQ, mais ces dispositifs (RD1 et RD2 Systems, RedDress Ltd, Israël, (BK170095, BK190349, BK200464, BK210570)) ne sont pas utilisés pour préparer un gel de PRP mais un caillot de sang total combiné à de la poudre de kaolin.

**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 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 [2].

**Ce PRP standardisé s'est avéré efficace dans de nombreux domaines thérapeutiques différents. En ce qui concerne les plaies chroniques, RegenPRP a été utilisé avec succès dans dix études sur un total de 213 patients [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].**

Toutes ces études ont montré que l'utilisation de RegenPRP permet aux patients d'obtenir une ré-épithélialisation et une fermeture des plaies chroniques telles que les ulcères du pied diabétique, les ulcères veineux et d'autres plaies chroniques d'étiologie diverse.

Plus précisément, en ce qui concerne les ulcères du pied diabétique, les gels plaquettaires préparés avec RegenPRP ont démontré leur innocuité et leur efficacité lors d'évaluations cliniques.

- **La thérapie par RegenWound Gel (RWG) a été étudiée dans le cadre d'un essai contrôlé monocentrique, ouvert, randomisé et simultané, où quatre-vingt-onze sujets ont été évalués (47 dans le groupe RWG, 44 dans le groupe témoin).** Les sujets enrôlés ont été diagnostiqués avec un diabète de type 1 ou de type 2, avec un ou plusieurs ulcères du pied diabétique (UPD), classés comme grade 3A selon la classification de l'Université du Texas. Tous les sujets ont reçu un traitement standard (TS), comprenant le nettoyage des plaies, l'ablation des tissus nécrotiques ou infectés, la prise en charge de l'infection de la plaie, le traitement des complications osseuses et la décharge appropriée. En plus du TS, le groupe RWG a reçu une application de RegenPRP sous forme de gel toutes les 2 à 3 semaines lorsque cela a été jugé nécessaire pendant un maximum de 6 semaines. À la semaine 6, 55,3 % des sujets du groupe RWG ont eu leur ulcère fermé ; tandis que cette valeur était de 25,6 % pour les sujets du groupe témoin. À la semaine 12 (c'est-à-dire à la fin de la visite d'étude), le taux de fermeture de l'ulcère était de 77,3 % dans le groupe RWG, comparativement à 35,1 % dans le groupe témoin [13].

- **Une autre étude clinique qui a évalué l'innocuité et l'efficacité du gel autologue RegenPRP pour les UPD a examiné le traitement des patients atteints de maladie artérielle périphérique (MAP) et d'ulcères du pied diabétique concomitants, qui sont classés comme grade 1C selon la classification de l'Université du Texas.** Trente des soixante-douze sujets étudiés souffrent d'une MAP sévère, classée comme ischémie critique des membres. En traitant tous les patients avec le gel autologue RegenPRP, 100 % des membres ont été sauvés chez les 42 patients qui avaient des UPD avec une MAP non critique, et 73 % des membres ont été sauvés avec les 30 patients qui avaient des UPD avec une MAP critique, pour une moyenne de 89 % de récupération des membres [9].

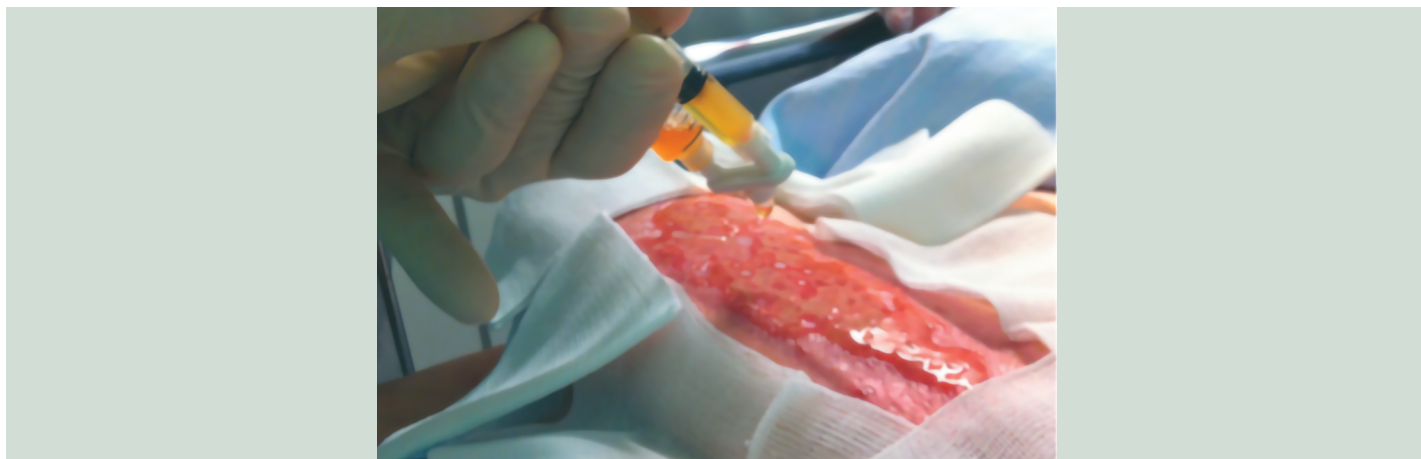
- **Russo et al. ont réalisé une étude pour déterminer le rapport coût-efficacité du traitement par gel de RegenPRP par rapport au traitement standard du point de vue du système de santé français** [14]. Une analyse coût-efficacité a été réalisée à l'aide d'un modèle décisionnel de Markov auprès d'une cohorte de patients atteints de DFU chronique (durée de > 3 semaines) à haut risque orthopédique et présentant des ulcères classés 3A selon la classification de l'Université du Texas. Les résultats en matière d'efficacité ont été rapportés en termes d'année de vie ajustée en fonction de la qualité (QALY). Les coûts ont été déclarés en euros (€) évalués en 2019. Une approche de micro-coût parallèlement à une étude clinique a été utilisée pour évaluer l'utilisation des ressources. Le rapport coût-efficacité incrémental du traitement PRP était de -613 €/QALY, ce qui, étant inférieur à zéro, indique la prédominance de la thérapie PRP. Ils ont conclu que le gel de RegenPRP était une alternative rentable ou même économique aux soins standard en raison de l'amélioration des taux de guérison complète.

## MÉTA-ANALYSES RÉCENTES SUR L'UTILISATION DU PRP AUTOLOGUE POUR LES PLAIES CHRONIQUES

### Plaies chroniques

**Li et al. (2023)** ont mené une étude pour comparer les gels de PRP avec les pansements salins normaux dans le traitement des plaies chroniques [15]. Trois cent trente (330) patients présentant des plaies chroniques, rapportés dans huit études contrôlées randomisées (ECR), ont été inclus dans cette étude. Au total, 169 sur 330 (51,21 %) ont été traités avec des gels de PRP et 161 sur 330 (48,79 %) ont été traités avec des pansements salins normaux. Les résultats regroupés ont montré que le taux de guérison complet du groupe PRP était significativement plus élevé que celui du groupe salin à 8 semaines et 12 semaines, respectivement. De plus, il n'y avait pas de différences significatives dans les taux d'infection de la plaie et les événements indésirables entre les deux groupes. Par rapport au pansement salin normal, le gel de PRP pourrait améliorer efficacement le pronostic des plaies chroniques. De plus, les gels de PRP se sont avérés sûrs n'ayant pas augmenté le taux d'infection des plaies ou la survenue d'événements indésirables. Ils ont conclu que le PRP devrait être disponible pour le traitement des plaies chroniques.

**Meznerics et al. (2022)** ont étudié les effets thérapeutiques du plasma riche en plaquettes sur le traitement des plaies chroniques [16]. Ils ont identifié 48 ECR éligibles comparant le PRP au traitement conventionnel de l'ulcère. Trente-trois groupes d'étude de 29 ECR avec un total de 2 198 plaies ont montré que les chances de fermeture complète étaient significativement plus élevées dans le groupe PRP que dans le groupe témoin (OR = 5,32 ; IC : 3,37 ; 8,40 ; I<sup>2</sup> = 58 %). Ils ont conclu que le PRP est une modalité sûre et efficace pour améliorer la cicatrisation des plaies. En le mettant en œuvre dans la pratique clinique, le plasma riche en plaquettes pourrait devenir un outil précieux et largement utilisé, car il pourrait non seulement améliorer la qualité de vie des patients, mais aussi réduire le fardeau des soins de santé liés à la gestion des plaies.





## Ulcères du pied diabétique

**Peng et al. (2024)** ont mené une revue systématique des ECR comparant le PRP autologue aux traitements conventionnels pour les ulcères du pied diabétique, conformément aux lignes directrices de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [17].

Au total, 10 ECR impliquant 550 patients (279 ayant reçu du PRP et 271 recevant un traitement conventionnel) ont été inclus. Dans cette étude, on a observé que le PRP améliorait significativement le taux de guérison (risque relatif [RR] = 1,38, intervalle de confiance à 95 % [IC] 1,05 - 1,82,  $p = 0,02$ ) et raccourcissait le temps de guérison (différence moyenne [DM] = -23,23, IC à 95 % -45,97 à -0,49,  $p = 0,05$ ) des patients atteints de DFU par rapport au traitement conventionnel.

Les données disponibles suggèrent que l'incidence des événements indésirables était plus faible dans le groupe PRP que dans le groupe traitement conventionnel.

Les auteurs ont conclu que, par rapport au traitement conventionnel, le PRP favorisait efficacement la guérison des patients atteints de DFU en améliorant indubitablement le taux de guérison et le temps de guérison.

**Platini et al. (2024)** ont mené une revue systématique d'essais contrôlés randomisés pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du gel de PRP autologue en tant que nouveau traitement des ulcères du pied diabétique par rapport au traitement standard chez les patients adultes. Huit ECR portant sur 598 patients ont été éligibles pour cette analyse.

Ils ont conclu que, par rapport aux soins standard / traitement conventionnel, le gel de PRP autologue pouvait améliorer considérablement le taux de guérison, raccourcir le temps de guérison, raccourcir la durée du séjour à l'hôpital et réduire le taux d'amputation [18].

**Ruiz-Munoz et al. (2024)** ont mené une revue systématique d'essais contrôlés randomisés examinant l'effet du PRP par rapport aux traitements conventionnels sur le taux de guérison de l'ulcère chez les patients diabétiques. Les résultats ont été rapportés selon les lignes directrices de PRISMA.



Onze articles ont été inclus dans cette revue. Les études ont inclus un total de 418 individus dans le groupe expérimental et 410 individus dans le groupe témoin, ce qui donne un total de 828 participants. La qualité des études a été évaluée à l'aide de l'outil CASPe pour la lecture critique des preuves scientifiques dans les 11 essais cliniques inclus dans cette revue. Toutes les études ont réussi l'évaluation, avec des notes allant de 10 à 11 sur un total de 11 points, ce qui indique une qualité élevée.

Ils ont constaté que le traitement PRP augmente considérablement le taux de guérison de l'ulcère par rapport aux traitements conventionnels existants et ont conclu que le PRP peut être considéré comme le premier choix pour traiter la fermeture et la guérison des ulcères chez les patients diabétiques [19].

**Deng et al. (2023)** ont mené une revue systématique et une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés afin d'étudier, d'évaluer et de synthétiser les données scientifiques relatives à l'innocuité et à l'efficacité thérapeutique du PRP autologue dans la prise en charge des ulcères du pied diabétique par rapport au traitement conventionnel ou à tout autre traitement de substitution [20]. Au total, 22 articles ont été inclus. Les essais sélectionnés ont porté sur un total de 1559 personnes qui présentaient des ulcères du pied diabétique. Parmi ces participants, 785 ont été soumis à un traitement avec du PRP, tandis que les 774 autres ont été assignés à un groupe témoin. Les résultats de la méta-analyse indiquent que le PRP autologue a un effet positif significatif sur le taux de cicatrisation ( $RR = 1,42$ , IC à 95 % 1,30-1,56,  $p < 0,001$ ), réduit le temps de guérison ( $DM = -3,13$ , IC à 95 %  $-5,86$  à  $-0,39$ ,  $p < 0,001$ ), accélère la réduction de la surface de l'ulcère ( $DM = 1,02$ , IC à 95 % 0,51-1,53,  $p < 0,001$ ), diminue le taux d'amputation ( $RR = 0,35$ , IC à 95 % 0,15-0,83,  $p < 0,001$ ) et n'augmente pas l'incidence des événements indésirables ( $RR = 0,96$ , IC à 95 % 0,57-1,61,  $p > 0,05$ ) par rapport au traitement conventionnel.

Les résultats de cette revue systématique et de cette méta-analyse indiquent que l'utilisation de la thérapie PRP autologue est une approche thérapeutique viable et sûre pour les ulcères du pied diabétique, car elle améliore efficacement la cicatrisation des plaies.

**Gong et al. (2023)** ont réalisé une méta-analyse pour évaluer l'effet du plasma riche en plaquettes par rapport à la prise en charge standard pour le traitement d'ulcères du pied diabétique [21]. Une recherche documentaire systématique, jusqu'en mars 2022, a été effectuée sur 19 études incluant 1 435 sujets présentant des plaies d'ulcère du pied diabétique au début des études ; 723 d'entre eux ont été traités avec du plasma riche en plaquettes et 712 ont reçu des soins standard. Ils ont découvert que l'utilisation de plasma autologue riche en plaquettes permettait une cicatrisation des ulcères du pied diabétique significativement plus élevée par rapport au traitement témoin ( $P < 0,001$ ).

**OuYang et al. (2023)** ont évalué l'efficacité du traitement PRP pour le traitement d'ulcères du pied diabétique dans 20 études contrôlées conformément aux lignes directrices PRISMA [22]. Ces études ont inclus 1266 patients, dont 698 traités par PRP. Les auteurs ont découvert que le PRP améliore significativement le taux de guérison ( $p < 0,001$ ) et raccourcit le temps de guérison ( $p < 0,001$ ) des patients atteints de DFU par rapport au traitement conventionnel.

**Su et al. (2023)** ont étudié l'efficacité et l'innocuité du PRP autologue pour le traitement de l'ulcère du pied diabétique [23]. Dix-sept études portant sur un total de 1303 participants (649 randomisés dans le groupe PRP et 654 dans un groupe de soins standard) ont répondu aux critères d'admissibilité et ont été incluses dans l'étude. Par rapport aux soins standard, le PRP semblait favoriser le taux de guérison complète (odds ratio (OR) : 2,11 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,55-2,86). Le PRP semble également raccourcir significativement le temps de guérison complète (durée moyenne : -19,04 jours ; IC à 95 % : -20,46--17,61). Il n'y avait pas de différence significative dans les événements indésirables. Les résultats des analyses de sensibilité ont été robustes. Ils ont conclu que le PRP est un traitement adjuvant efficace et sûr pour les ulcères du pied diabétique.

## Ulcères veineux de la jambe

**Hu et al. (2024)** ont évalué l'efficacité et l'innocuité du PRP par rapport à la thérapie conventionnelle pour le traitement des ulcères veineux. Une revue systématique de quatre bases de données a identifié 16 essais cliniques randomisés impliquant 699 patients. Le PRP a considérablement amélioré la cicatrisation complète de l'ulcère et a augmenté le pourcentage de la zone de l'ulcère guéri d'une différence moyenne de 47 %. De plus, le PRP a raccourci le temps nécessaire à une guérison complète de 3,25 mois en moyenne. Le PRP a considérablement diminué la récurrence de l'ulcère sans augmenter les risques d'infection ou de dermatite irritative.

Ils ont conclu que le PRP est une alternative viable et sûre pour le traitement de l'ulcère veineux, apportant des améliorations significatives dans les résultats de guérison et que l'intégration du PRP dans les procédures cliniques standard a le potentiel d'améliorer la qualité de vie des patients et de réduire le fardeau des soins de santé [24].



**Fang et al. (2023)** ont évalué les effets cliniques du plasma riche en plaquettes dans le traitement des ulcères veineux des membres inférieurs en appliquant une méthode de méta-analyse [25]. Au total, 294 patients atteints d'ulcères veineux des membres inférieurs provenant de 6 études ont été inclus dans la méta-analyse. Il y avait 148 patients dans le groupe expérimental traités par PRP contre 146 patients dans le groupe témoin traités par thérapie conventionnelle. La différence entre le taux de guérison du groupe expérimental et celui du groupe témoin était statistiquement significative. Cette étude a suggéré que l'application de PRP pour les ulcères veineux des membres inférieurs accélère le processus de cicatrisation des plaies et améliore les taux de cicatrisation des plaies.

**Yammine et al. (2022)** ont mené une revue systématique visant à évaluer l'efficacité du PRP par rapport à la norme de soins couramment utilisée pour traiter les ulcères veineux des membres inférieurs [26]. Dix études prospectives (8 randomisées) répondaient aux critères d'inclusion et comprenaient 451 patients avec 527 ulcères veineux. Les résultats étaient les suivants : a) l'odds ratio pondéré du taux de guérison moyen était de 2,84 (IC à 95 % = 1,160 à 5,056, I<sup>2</sup> = 41,4 %, p = 0,0004), b) les zones moyennes d'ulcères guéris étaient de 79,2 ± 19 % pour le groupe PRP et de 51,7 ± 36 % pour le groupe témoin (p = 0,007) en faveur du groupe PRP, et c) l'odds ratio pondéré du taux d'infection n'a montré aucune différence significative entre les deux groupes.

De plus, des corrélations négatives ont été trouvées entre le taux de guérison et la durée des ulcères veineux et la taille initiale des ulcères. Cette méta-analyse a démontré des effets bénéfiques significatifs du PRP autologue par rapport aux soins standard sur le taux de guérison, la réduction de la surface et la réduction du temps de guérison des ulcères veineux. L'infection et les autres complications étaient similaires aux soins standard. Ils ont conclu que leurs données analytiques soutiennent l'utilisation du PRP comme traitement sûr et efficace pour les ulcères veineux.

## Escarres

**Hu et al. (2024)** ont exploré le potentiel du PRP pour les escarres [27]. Leur méta-analyse sur 9 ECR, portant sur 511 patients atteints de 523 escarres, a révélé une amélioration significative du taux de guérison (p < 0.0001). De plus, la différence moyenne standard pour la zone de l'ulcère guéri a favorisé le groupe PRP, reflétant une amélioration de 1,38 cm<sup>2</sup> (p = 0,02).

La réduction des scores d'évaluation de la guérison des escarres dans le groupe PRP a surpassé celle observée dans le groupe témoin, démontrant une différence moyenne standard de 1,69 (p = 0,01).

Ils ont conclu que le PRP se distingue comme une approche thérapeutique prometteuse et sûre pour les escarres.

## CONCLUSION

De nombreuses études cliniques, des revues systématiques de la littérature et des méta-analyses ont démontré la valeur du PRP dans le traitement des plaies chroniques, y compris les ulcères du pied diabétique, les ulcères veineux de la jambe et les escarres.

**Des publications récentes confirment la tendance observée dans les méta-analyses et les revues précédentes qui ont toutes conclu que le PRP améliorerait le taux de cicatrisation des plaies chroniques et ne soulevait aucun problème de sécurité [28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38].**

Les plaies chroniques représentent une épidémie silencieuse qui touche une grande partie de la population mondiale, en particulier les groupes vulnérables tels que les personnes âgées et les personnes défavorisées sur le plan socio-économique.

Dans les pays développés, on estime que 1 à 2 % de la population souffrira d'une plaie chronique au cours de sa vie [39].

L'augmentation spectaculaire du vieillissement de la population ne fera qu'augmenter ces chiffres. Le plasma riche en plaquettes, lorsqu'il est préparé à partir du propre sang du patient avec des dispositifs médicaux approuvés par les autorités, s'est avéré être un traitement sûr et efficace présentant des avantages thérapeutiques et médico-économiques significatifs pour la prise en charge des plaies cutanées exsudatives, telles que les ulcères diabétiques et les ulcères veineux de la jambe.

**La technologie standardisée RegenKit® Wound Gel est indiquée pour le traitement des plaies chroniques et facilite la production efficace et reproductible d'un gel de PRP autologue au point d'intervention, garantissant le plus haut niveau de qualité et de sécurité pour la fourniture de ces traitements efficaces et économiques aux patients souffrant de plaies chroniques.**

## 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. 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>
3. Cervelli V, De Angelis B, Lucarini L, Spallone D, Balzani A, Palla L, et al. Tissue regeneration in loss of substance on the lower limbs through use of platelet-rich plasma, stem cells from adipose tissue, and hyaluronic acid. *Adv Skin Wound Care* 2010; 23(6): 262-72. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20489388>
4. Cervelli V, Lucarini L, Spallone D, Brinci L, de Angelis B. Use of platelet rich plasma and hyaluronic acid on exposed tendons of the foot and ankle. *J Wound Care* 2010; 19(5): 186, 8-90. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20505591>
5. Cervelli V, Lucarini L, Spallone D, Palla L, Colicchia GM, Gentile P, et al. Use of platelet-rich plasma and hyaluronic acid in the loss of substance with bone exposure. *Adv Skin Wound Care* 2011; 24(4): 176-81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422842>
6. Cervelli V, Gentile P, Brinci L, Pasquali CD, Bocchini I, Angelis BD. Use of Platelet Rich Plasma (PRP) and Hyaluronic Acid in Treatment of Extremity Gunshot Injuries: A Case Report. *World journal of plastic surgery* 2016; 5(1): 80-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27308248>





7. Filomia D, Ventura C, Crescibene A, Almolla J, Napolitano M. Treatment of pilonidal sinus disease with autologous platelet-rich plasma. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia* 2013; 148(6): 704-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24442056>
8. Gentile P, De Angelis B, Agovino A, Orlandi F, Migner A, Di Pasquali C, et al. Use of Platelet Rich Plasma and Hyaluronic Acid in the Treatment of Complications of Achilles Tendon Reconstruction. *World journal of plastic surgery* 2016; 5(2): 124-32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27579267>
9. Kontopodis N, Tavlasi E, Papadopoulos G, Pantidis D, Kafetzakis A, Chalkiadakis G, et al. Effectiveness of Platelet-Rich Plasma to Enhance Healing of Diabetic Foot Ulcers in Patients With Concomitant Peripheral Arterial Disease and Critical Limb Ischemia. *The international journal of lower extremity wounds* 2016; 15(1): 45-51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25795280>
10. Monami M, Mirabella C, Scatena A, Nreu B, Zannoni S, Aleffi S, et al. CO(2) laser for the treatment of diabetic foot ulcers with exposed bone. A consecutive series of type 2 diabetic patients. *Journal of endocrinological investigation* 2017; 40(8): 819-22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28260184>
11. Rainys D, Cepas A, Dambrauskaite K, Nedzelskiene I, Rimdeika R. Effectiveness of autologous platelet-rich plasma gel in the treatment of hard-to-heal leg ulcers: a randomised control trial. *J Wound Care* 2019; 28(10): 658-67. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31600109>
12. Tabanjeh SF, Al-Malki T, Kharabsheh RA, Mahmood D. A case series of autologous platelet-rich plasma injection in treating chronic ulcers conducted in Saudi Arabia. *Int J Health Sci (Qassim)* 2023; 17(2): 46-56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36891041>
13. Clavel S, Denizot C, Boëzennec B, Turzi A, Albache NA. A randomized, controlled, clinical study comparing the efficacy of an autologous standardized leucocyte-poor platelet gel with standard care for the treatment of chronic neuropathic diabetic foot ulcers. Manuscript submitted for publication.
14. Russo S, Landi S, Courric S. Cost-Effectiveness Analysis for the Treatment of Diabetic Foot Ulcer in France: Platelet-Rich Plasma vs Standard of Care. *Clinicoecon Outcomes Res* 2022; 14: 1-10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35018103>
15. Li S, Xing F, Yan T, Zhang S, Chen F. The Efficiency and Safety of Platelet-Rich Plasma Dressing in the Treatment of Chronic Wounds: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pers Med* 2023; 13(3). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36983611>
16. Meznerics FA, Fehervari P, Dembrovszky F, Kovacs KD, Kemeny LV, Csupor D, et al. Platelet-Rich Plasma in Chronic Wound Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Journal of clinical medicine* 2022; 11(24). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36556151>
17. Peng Y, Wang J, Liu X, Zhou Y, Jia S, Xu J, et al. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of vascular surgery* 2024; 98: 365-73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37355015>
18. Platini H, Adammayanti KA, Maulana S, Putri PMK, Layuk WG, Lele J, et al. The Potential of Autologous Platelet-Rich Plasma Gel for Diabetic Foot Ulcer Care Among Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2024; 20: 21-37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38288358>
19. Ruiz-Munoz M, Martinez-Barrios FJ, Fernandez-Torres R, Lopezosa-Reca E, Marchena-Rodriguez A. Autologous platelet-rich plasma (APRP) in diabetes foot disease: a meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2024; 38(2): 108690. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38278034>
20. Deng J, Yang M, Zhang X, Zhang H. Efficacy and safety of autologous platelet-rich plasma for diabetic foot ulcer healing: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of orthopaedic surgery and research* 2023; 18(1): 370. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37202812>
21. Gong F, Zhang Y, Gao J, Li X, Zhang H, Ma G, et al. Effect of platelet-rich plasma vs standard management for the treatment of diabetic foot ulcer wounds: A meta-analysis. *Int Wound J* 2023; 20(1): 155-63. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35751432>
22. OuYang H, Tang Y, Yang F, Ren X, Yang J, Cao H, et al. Platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcer: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1256081. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38169990>
23. Su YN, Li J, Feng DH, Lu RR, Dong GX, Zhao DY. Efficacy and safety of autologous platelet-rich plasma for diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis. *J Wound Care* 2023; 32(12): 773-86. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38060413>
24. Hu Z, Wang S, Yang H, Xu H, Shan B, Lin L, et al. Efficacy and safety of platelet-rich plasma in the treatment of venous ulcers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Wound J* 2024; 21(2): e14736. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38361238>

25. Fang Q, Zhang Y, Tang L, Li X, Zhang X, Gang JJ, et al. Clinical Study of Platelet-Rich Plasma (PRP) for Lower Extremity Venous Ulcers: A Meta-Analysis and Systematic Review. *The international journal of lower extremity wounds* 2023; 22(4): 641-53. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34665051>
26. Yammine K, Ghanimeh J, Jil Agopian S, Assi C, Hayek F. PRP Versus Standard of Care for Venous leg Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Comparative Studies. *The international journal of lower extremity wounds* 2022; 15347346221094424. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35422142>
27. Hu Z, Xv H, Feng A, Wang S, Han X. Efficacy and Safety of Platelet-Rich Plasma for Pressure Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The international journal of lower extremity wounds* 2024; 15347346241227001. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38239009>
28. Aleksandrowicz H, Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Venous Leg Ulcers: Advanced Therapies and New Technologies. *Biomedicines* 2021; 9(11). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34829797>
29. Carter MJ, Fylling CP, Parnell LK. Use of platelet rich plasma gel on wound healing: a systematic review and meta-analysis. *Eplasty* 2011; 11:e38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&listuids=22028946>
30. Dai J, Jiang C, Sun Y, Chen H. Autologous platelet-rich plasma treatment for patients with diabetic foot ulcers: a meta-analysis of randomized studies. *J Diabetes Complications* 2020; 34(8): 107611. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32402839>
31. Del Pino-Sedeno T, Trujillo-Martin MM, Andia I, Aragon-Sanchez J, Herrera-Ramos E, Iruzubieta Barragan FJ, et al. Platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: A meta-analysis. *Wound Repair Regen* 2019; 27(2): 170-82. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30575212>
32. Ding H, Fu XL, Miao WW, Mao XC, Zhan MQ, Chen HL. Efficacy of Autologous Platelet-Rich Gel for Diabetic Foot Wound Healing: A Meta-Analysis of 15 Randomized Controlled Trials. *Advances in wound care* 2019; 8(5): 195-207. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31737414>
33. Hirase T, Ruff E, Surani S, Ratnani I. Topical application of platelet-rich plasma for diabetic foot ulcers: A systematic review. *World J Diabetes* 2018; 9(10): 172-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30364787>
34. Hu Z, Qu S, Zhang J, Cao X, Wang P, Huang S, et al. Efficacy and Safety of Platelet-Rich Plasma for Patients with Diabetic Ulcers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Advances in wound care* 2019; 8(7): 298-308. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31832277>
35. Li Y, Gao Y, Gao Y, Chen D, Wang C, Liu G, et al. Autologous platelet-rich gel treatment for diabetic chronic cutaneous ulcers: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes* 2019; 11(5): 359-69. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30182534>
36. Putrantyo II, Mosahebi A, Smith O, De Vega B. Investigating Effectiveness of Topical Autologous Platelet-rich Plasma as Prophylaxis to Prevent Wound Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Malaysian Journal of Medicine & Health Sciences* 2021; 17.
37. Qu W, Wang Z, Hunt C, Morrow AS, Urtecho M, Amin M, et al. The Effectiveness and Safety of Platelet-Rich Plasma for Chronic Wounds: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2021; 96(9): 2407-17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34226023>
38. Qu S, Hu Z, Zhang Y, Wang P, Li S, Huang S, et al. Clinical Studies on Platelet-Rich Plasma Therapy for Chronic Cutaneous Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Advances in wound care* 2022; 11(2): 56-69. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33607926>
39. Falanga V, Isseroff RR, Soulika AM, Romanelli M, Margolis D, Kapp S, et al. Chronic wounds. *Nat Rev Dis Primers* 2022; 8(1): 50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35864102>