

Unité d'évaluation des technologies et  
des modes d'intervention en santé (UETMIS)  

---

Centre hospitalier de l'Université de Montréal

# L'EMPLOI DU PLASMA RICHE EN PLAQUETTES POUR LE TRAITEMENT DE QUELQUES INDICATIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES

*Analyse sommaire de la littérature pertinente*

*Préparée par*

Simon Deblois

Luigi Lepanto

Juillet 2019



Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Ce document est également offert en format PDF sur le site Web du CHUM.

Auteurs : Simon Deblois, M.A., M. Sc.  
Luigi Lepanto, M.D., M. Sc., FRCP (C)

Pour de plus amples renseignements sur cette publication ou sur toute autre activité de l'UETMIS, veuillez communiquer avec :

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS)  
Centre hospitalier de l'Université de Montréal  
Pavillon S, bureau S05-322A  
850, rue Saint-Denis  
Montréal (Québec) H2X 0A9  
Téléphone : 514 890-8000, poste 36132  
Télécopieur : 514 412-7460  
Courriel : detmis.chum@ssss.gouv.qc.ca

Comment citer ce document :

« Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS). Centre hospitalier de l'Université de Montréal. *L'emploi du plasma riche en plaquettes pour le traitement de quelques indications musculo-squelettiques*. Analyse sommaire de la littérature pertinente. Préparée par Simon Deblois et Luigi Lepanto. Juillet 2019 ».

ISBN 978-2-89528-127-6

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

## TABLE DES MATIÈRES

---

TABLE DES MATIÈRES .....	3
MISSION.....	4
REMERCIEMENTS .....	5
ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS .....	6
<b>1 INTRODUCTION.....</b>	<b>7</b>
1.1 Homologation .....	7
1.2 Questions de recherche.....	7
<b>2 MÉTHODOLOGIE.....</b>	<b>8</b>
2.1 Recherche bibliographique.....	8
2.2 Appréciation de la qualité méthodologique des études incluses .....	8
<b>3 RÉSULTATS.....</b>	<b>9</b>
3.1 Appréciation de la qualité de la preuve.....	9
3.2 Principales tendances.....	13
3.3 Résultats par indication.....	14
3.3.1 Arthrose symptomatique.....	14
3.3.2 Tendinopathies.....	15
3.3.3 Déchirures ligamentaires.....	17
3.3.4 Traitement de la douleur discogénique.....	17
3.3.5 Impact économique associé à l'emploi du P.R.P. pour les indications précitées.....	17
<b>4 CONCLUSIONS GÉNÉRALES SE DÉGAGEANT DES ÉTUDES CONSULTÉES .....</b>	<b>18</b>
<b>5 LACUNES À COMBLER DANS L'ÉTAT DES CONNAISSANCES.....</b>	<b>18</b>
<b>6 RECOMMANDATION.....</b>	<b>18</b>
<b>7 RÉFÉRENCES.....</b>	<b>19</b>

Tableau 1 - Appréciation de la qualité méthodologique des revues systématiques et des méta-analyses identifiées, à l'aide d'AMSTAR 2 .....	10
---	----

## MISSION

---

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) a pour mission de conseiller les décideurs du CHUM dans leurs choix de technologies et de modes d'intervention en santé, en basant sa méthodologie sur les données probantes, les pratiques les plus efficaces dans le domaine de la santé et l'état des connaissances actuelles. En outre, en conformité avec la mission universitaire du CHUM, elle travaille à diffuser les connaissances acquises au cours de ses évaluations, tant au sein de la communauté du CHUM qu'à l'extérieur, contribuant ainsi à l'implantation d'une culture d'évaluation et d'innovation.

En plus de s'associer aux médecins, aux pharmaciens, aux membres du personnel infirmier et aux autres professionnels du CHUM, l'UETMIS travaille de concert avec la communauté de pratique. Cette dernière est composée des unités d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé des autres centres hospitaliers universitaires, de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) ainsi que du Réseau universitaire intégré de santé et de services sociaux de l'Université de Montréal (RUIS de l'UdeM).

L'UETMIS participe également au processus permanent d'amélioration continue de la performance clinique. Elle travaille de concert avec l'équipe de la gestion de l'information à élaborer des tableaux de bord, permettant une évaluation critique et évolutive des secteurs d'activités cliniques. L'UETMIS propose des pistes de solution, contribuant à accroître la performance clinique par une analyse des données probantes et des lignes directrices cliniques, de même que des pratiques exemplaires. Cette démarche est réalisée en collaboration avec les gestionnaires (administratifs et cliniques).

### Divulgence de conflit d'intérêts

Aucun conflit à signaler.

## REMERCIEMENTS

---

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) souhaite remercier D<sup>r</sup> Martin Lamontagne, physiatre, qui a révisé une version préliminaire de cette analyse sommaire de la littérature. Ses commentaires et ses suggestions de références additionnelles ont été pris en considération et ont permis d'enrichir l'analyse et en produire la version finale. L'UETMIS souhaite également remercier D<sup>re</sup> Isabelle Denis, chef du service de physiothérapie, pour sa réactivité et son suivi au cours de la réalisation de cette étude.

## ACRONYMES ET ABRÉVIATIONS

---

ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
AH	Acide hyaluronique
AMSTAR	<i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
ASES	<i>American shoulder and elbow surgeons</i>
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
DASH	<i>Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand</i>
DMP	Différence moyenne pondérée
ECR	Essai Clinique randomisé
ETMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IC	Intervalle de confiance
IKDC	<i>International Knee Documentation Committee</i>
M.-A.	Méta-analyse
MAYO	<i>Modified Mayo performance index</i>
P.R.P.	Plasma riche en plaquettes
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
VISA-A	<i>Victorian Institute of Sports Assessment – Achilles</i>
WOMAC	<i>Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index</i>

# 1 INTRODUCTION

Le plasma riche en plaquettes (P.R.P.) a été employé pour le traitement des blessures musculo-squelettiques des tissus mous et des fractures, de l'arthrose, des malformations osseuses, de la dégénérescence des articulations, des cicatrices et en chirurgie orthopédique [1]. Les traitements alternatifs dans ce contexte incluent la physiothérapie, les injections de corticostéroïdes ou l'emploi d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Dans ce contexte, l'administration d'une dose de P.R.P. vise à favoriser la régénération des tissus [1].

Afin de répondre à une demande d'évaluation reçue du service de physiatrie du CHUM, une analyse sommaire de la littérature a été effectuée afin de comparer l'efficacité clinique, l'innocuité et l'impact économique associés à l'emploi du plasma riche en plaquettes, d'une part, à l'emploi de l'acide hyaluronique (AH), d'un corticostéroïde, du sang complet, d'un placebo de solution saline ou d'autres comparateurs pertinents pour le traitement de quelques indications musculosquelettiques.

## 1.1 Homologation

Le P.R.P. a été développé en Italie en 1987 pour transfusion autologue à des patients de chirurgie cardiaque [2]. Plus tard, les chirurgiens orthopédiques ont adapté l'intervention pour promouvoir l'adhésion des greffes d'os et prévenir la mort des tissus [2]. Les cliniciens ont créé le P.R.P. comme traitement de la douleur musculo-squelettique parce que les plaquettes sont une riche source de facteurs de croissance qui peuvent être bénéfiques pour la guérison [2].

Aux États-Unis, un certain nombre d'appareils employés pour préparer le P.R.P. ont été approuvés par la FDA pour emploi dans le traitement des greffes osseuses, mais non pour le traitement de la douleur musculo-squelettique [2]. L'emploi du P.R.P. pour le traitement de la douleur musculo-squelettique (en dehors des indications de l'étiquette) pourrait représenter un marché de 4,5 milliards \$ US au cours de la prochaine décennie [2]. Aux États-Unis, les patients paient en totalité les coûts du P.R.P. parce que la plupart des compagnies d'assurance ne remboursent pas les coûts de procédures expérimentales qui ne sont pas homologuées par la FDA. En Europe, le coût du traitement est payé par les systèmes de santé nationaux [2]. Au Canada, quelques appareils employés pour préparer le P.R.P. sont homologués par Santé Canada, dont les systèmes Angel de Arthrex et SmartPrep de TERUMO BCT.

## 1.2 Questions de recherche

- Quelle est l'efficacité clinique relative du plasma riche en plaquettes en comparaison de l'AH, d'un corticostéroïde, du sang complet, d'un placebo de solution saline ou d'autres comparateurs pertinents pour le traitement des indications suivantes :
  - Arthrose symptomatique (genou, hanche, cheville, épaule) ?
  - Traitement des tendinopathies ?
  - Déchirures tendineuses symptomatiques ?
  - Traitement de la douleur discogénique ?
  
- Quels sont les effets indésirables associés à l'emploi du plasma riche en plaquettes en comparaison de l'AH, d'un corticostéroïde, du sang complet, d'un placebo de solution saline ou d'autres comparateurs pertinents pour le traitement des indications suivantes :
  - Arthrose symptomatique (genou, hanche, cheville, épaule) ?
  - Traitement des tendinopathies ?
  - Déchirures tendineuses symptomatiques ?
  - Traitement de la douleur discogénique ?

- Quel est l'impact économique associé à l'emploi du plasma riche en plaquettes en comparaison de l'AH, d'un corticostéroïde, du sang complet, d'un placebo de solution saline ou d'autres comparateurs pertinents pour le traitement des indications suivantes :
  - Arthrose symptomatique (genou, hanche, cheville, épaule) ?
  - Traitement des tendinopathies ?
  - Déchirures tendineuses symptomatiques ?
  - Traitement de la douleur discogénique ?

## 2 MÉTHODOLOGIE

### 2.1 Recherche bibliographique

Une recherche bibliographique a été effectuée dans les bases de données bibliographiques PubMed et *EBM Reviews (Cochrane, ACP Journal Club, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Methodology Register, Cochrane Health Technology Assessment et NHS Economic Evaluation Database)*. Le moteur de recherche Google Scholar a également été consulté.

Les mots-clés suivants ont notamment été employés :

- Platelet-Rich Plasma
- Osteoarthritis
- Tendinopathy
- Discogenic Back Pain
- Orthopaedics
- Musculoskeletal Injuries
- Systematic review
- Meta-analysis
- Health Technology Assessment

Une attention particulière a été portée aux études de synthèse pertinentes, dont des revues systématiques, des méta-analyses et des rapports d'ETMIS. Seules les études primaires citées dans la demande d'évaluation transmise par le service de physiatrie ont été consultées.

Seules les études de synthèse publiées à la suite de la revue Cochrane de Moraes et coll. (2014) ont été prises en considération [3]. La dernière collecte de données bibliographiques a été effectuée le 12 juillet 2019.

Une version préliminaire de cette analyse sommaire a été soumise à un expert du service de physiatrie du CHUM, pour relecture et commentaires. Cet expert a porté à l'attention des auteurs quelques articles additionnels pertinents à la problématique à l'étude, dont quelques revues systématiques et méta-analyses. Seules les revues systématiques et méta-analyses ont été analysées.

### 2.2 Appréciation de la qualité méthodologique des études incluses

La qualité méthodologique des revues systématiques et des méta-analyses consultées a été appréciée, à l'aide d'AMSTAR 2 [4]. Seules les publications qui satisfaisaient aux critères d'AMSTAR 2 suivants ont été inclus dans la présente analyse :



- Emploi d'une stratégie de recherche documentaire exhaustive (item 4)
- Sélection des études et/ou extraction des données par deux évaluateurs (items 5 et 6)
- Description adéquate des études incluses (item 8)
- Appréciation du risque de biais (item 9)

### **3 RÉSULTATS**

Un rapport d'ETMIS [1], 21 revues systématiques et méta-analyses [3, 5-24] et 2 revues narratives ont été identifiés [25, 26]. Trois essais cliniques randomisés (ECR) cités dans la demande d'évaluation reçue du service de physiothérapie ont également été pris en considération [27-29]. Sept de ces publications portent sur l'emploi du P.R.P pour le traitement de l'arthrose du genou [1, 5, 7, 10, 11, 13, 15]. 11 portent sur le traitement des tendinopathies [1, 3, 6, 8, 9, 14-16, 18, 26] et six sur le traitement des déchirures ligamentaires [1, 3, 12, 25, 28, 29].

#### **3.1 Appréciation de la qualité de la preuve**

Une appréciation de la qualité méthodologique des 21 revues systématiques et méta-analyses identifiées a été effectuée, à l'aide d'AMSTAR 2 [4]. Le tableau 1 fait état des résultats de l'appréciation de leur qualité méthodologique à l'aide d'AMSTAR 2. Six d'entre elles ne satisfaisaient pas aux critères d'appréciation d'AMSTAR 2 énoncés au point 2.2 et ont donc été exclues de la présente analyse [19-24].

Les 15 autres ont été incluses dans cette analyse sommaire [3, 5-14]. Treize d'entre elles comportent une méta-analyse [3, 6-10, 12-18]. Dans la majorité des méta-analyses, les méthodes employées pour agréger les résultats sont décrites de façon satisfaisante et paraissent adéquates. Seulement six ont tenu compte de l'appréciation du risque de biais dans l'interprétation des résultats de la revue systématique avec ou sans méta-analyse [3, 6, 9, 14-16]. Huit revues systématiques avec ou sans méta-analyse aient effectué une appréciation adéquate du biais de publication. À cet égard, six de ces études n'ont pas relevé de biais de publication significatif [7, 10, 14, 16-18], tandis que celle de Chen et coll. a observé un biais de publication significatif [6]. Dans l'étude de Zhang et coll., il n'a pas été possible d'apprécier le risque de biais de publication compte tenu du faible nombre d'études par regroupement [15]. Toutefois, seulement deux études ont analysé les sources de financement des études incluses [8, 12].

Tableau 1 – Appréciation de la qualité méthodologique des revues systématiques et des méta-analyses identifiées, à l'aide d'AMSTAR 2

ÉTUDE	QUESTION ET INCLUSION	PROTOCOLE	JUSTIFICATION DE LA SÉLECTION	STRATÉGIE DE RECHERCHE	SÉLECTION DES ÉTUDES	EXTRACTION DES DONNÉES	JUSTIFICATION DES EXCLUSIONS	DESCRIPTION DES ÉTUDES INCLUSES	APPRÉCIATION DU RISQUE DE BIAIS	DÉCLARATION DES SOURCES DE FINANCEMENT DES ÉTUDES INCLUSES	AGRÉGATION DES RÉSULTATS	IMPACT DU RISQUE DE BIAIS SUR LES RÉSULTATS	IMPACT DU RISQUE DE BIAIS SUR L'INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS	APPRÉCIATION DE L'HÉTÉROGÉNÉITÉ	APPRÉCIATION DU BIAIS DE PUBLICATION	APPRÉCIATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS
Critères d'AMSTAR 2 [4]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
<b>Incluses</b>																
Campbell 2015 [5]	Non	Non	Non	Oui partiel	Oui	Non	Non	Non	Oui partiel	Non	Pas de M.-A.	Pas de M-A	Non	Non	Pas de M-A	Oui
Chen 2018 [6]	Oui	Non	Non	Oui partiel	Oui	Oui	Non	Oui partiel	Oui partiel	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Dai 2016 [7]	Oui	Non	Non	Oui partiel	Oui	Oui	Non	Oui partiel	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
Fitzpatrick 2017 [8]	Non	Non	Non	Oui partiel	Oui	Oui	Non	Oui partiel	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui
Franchini 2018 [9]	Non	Non	Non	Oui partiel	Oui	Oui	Non	Oui partiel	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Oui
Kanchanatawan (2015) [10]	Oui	Non	Non	Oui partiel	Oui	Oui	Non	Oui partiel	Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui
Liu 2019 [18]	Oui	Oui partiel	Non	Oui partiel	Non	Oui	Non	Oui partiel	Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui

ÉTUDE	QUESTION ET INCLUSION	PROTOCOLE	JUSTIFICATION DE LA SÉLECTION	STRATÉGIE DE RECHERCHE	SÉLECTION DES ÉTUDES	EXTRACTION DES DONNÉES	JUSTIFICATION DES EXCLUSIONS	DESCRIPTION DES ÉTUDES INCLUSES	APPRÉCIATION DU RISQUE DE BIAIS	DÉCLARATION DES SOURCES DE FINANCEMENT DES ÉTUDES INCLUSES	AGRÉGATION DES RÉSULTATS	IMPACT DU RISQUE DE BIAIS SUR LES RÉSULTATS	IMPACT DU RISQUE DE BIAIS SUR L'INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS	APPRÉCIATION DE L'HÉTÉROGÉNÉITÉ	APPRÉCIATION DU BIAIS DE PUBLICATION	APPRÉCIATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS
Critères d'AMSTAR 2 [4]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Meheux 2015 [11]	Non	Oui partiel	Non	Oui partiel	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non	Pas de M.-A.	Pas de M-A	Non	Non	Pas de M-A	Oui
Miller 2017 [14]	Non	Non	Non	Oui partiel	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Moraes 2014 [3]	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
Sanapati 2018 [12]	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui partiel	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui
Shen 2017 [13]	Non	Oui partiel	Non	Oui partiel	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui
Xu 2019 [16]	Oui	Non	Non	Oui partiel	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Zhang 2018 [15]	Oui	Non	Non	Oui partiel	Oui	Oui	Non	Oui partiel	Oui	Non	Non	Non	Oui	Non	Oui	Oui
Zhang 2018 [17]	Oui	Non	Non	Oui partiel	Oui	Non	Non	Oui partiel	Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui

ÉTUDE	QUESTION ET INCLUSION	PROTOCOLE	JUSTIFICATION DE LA SÉLECTION	STRATÉGIE DE RECHERCHE	SÉLECTION DES ÉTUDES	EXTRACTION DES DONNÉES	JUSTIFICATION DES EXCLUSIONS	DESCRIPTION DES ÉTUDES INCLUSES	APPRÉCIATION DU RISQUE DE BIAIS	DÉCLARATION DES SOURCES DE FINANCEMENT DES ÉTUDES INCLUSES	AGRÉGATION DES RÉSULTATS	IMPACT DU RISQUE DE BIAIS SUR LES RÉSULTATS	IMPACT DU RISQUE DE BIAIS SUR L'INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS	APPRÉCIATION DE L'HÉTÉROGÉNÉITÉ	APPRÉCIATION DU BIAIS DE PUBLICATION	APPRÉCIATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS
Critères d'AMSTAR 2 [4]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
<b>Exclus</b>																
Balasubramaniam 2015 [24]	Non	Non	Non	Oui partiel	Non	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Pas de M.-A.	Pas de M-A	Oui	Oui	Pas de M-A	Oui
Di Matteo 2015 [22]	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Pas de M.-A.	Pas de M-A	Non	Non	Pas de M-A	Oui
Dupley 2017 [21]	Non	Non	Oui	Oui partiel	Non	Non	Non	Oui partiel	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui
Filardo 2015 [19]	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Pas de M.-A.	Pas de M-A	Non	Non	Pas de M-A	Non
Filardo 2018 [23]	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Pas de M.-A.	Pas de M-A	Non	Non	Pas de M-A	Oui
Lai 2015 [20]	Non	Non	Non	Oui partiel	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Pas de M.-A.	Pas de M-A	Non	Non	Pas de M-A	Oui

## 3.2 Principales tendances

Plusieurs revues systématiques et méta-analyses récentes ont apprécié l'efficacité clinique du P.R.P. pour différentes indications visant des atteintes du système musculo-squelettique. Un rapport d'ETMIS, et 15 revues systématiques et méta-analyses ont été inclus dans la présente analyse [1, 3, 5-14]. Deux revues narratives récentes ont aussi été prises en considération [25, 26]. Un certain nombre de ces études de synthèse font état de résultats cliniques favorables au P.R.P. pour certaines indications. Le rapport d'ETMIS et toutes les revues systématiques et méta-analyses sur lesquels la présente analyse est fondée ont apprécié la qualité méthodologique des études primaires qu'elles ont incluses. Ces études de synthèse font état d'une qualité méthodologique faible à moyenne de la majorité des études incluses, de même que de l'hétérogénéité modérée à élevée des caractéristiques des études incluses [1, 3, 5-18]. Ainsi, de certains résultats favorables, quelques ETMIS, revues systématiques et méta-analyses vont juger que l'intervention peut conduire à une amélioration de certains résultats cliniques [5-8, 10, 11, 13, 14, 16], tandis que d'autres concluent que l'état des connaissances ne permet pas de recommander l'emploi du P.R.P. pour les indications visées [1, 3, 9, 12, 15, 17, 18]. Deux autres revues narratives concluent qu'il n'y a pas de consensus sur l'efficacité du P.R.P. sur le plan clinique et économique [25, 26].

Une revue Cochrane, publiée en 2014, a recensé la preuve disponible concernant le traitement de plusieurs blessures musculo-squelettiques avec le P.R.P. [3]. L'analyse de la preuve regroupée n'a pas permis d'observer de différences significatives entre une injection de P.R.P. et un comparateur quant à la fonction et les effets indésirables, mais a permis de noter des différences significatives favorables au P.R.P. quant à la douleur à court terme ( $\leq 3$  mois) [3]. Les résultats quant aux effets sur la douleur à moyen terme (3 mois  $< 1$  an) et long terme ( $\leq 1$  an) sont mitigés et l'hétérogénéité était trop grande pour permettre de regrouper les résultats [3]. La qualité de la preuve observée à l'aide de GRADE était de très faible qualité [3, 30]. Les sources de biais identifiées incluent l'absence d'enregistrement préalable des protocoles de recherche et de potentiels biais de communication sélective des résultats, des incohérences en termes d'indications testées et le manque de standardisation dans la méthode de préparation du P.R.P. et de la quantification du P.R.P. injecté aux patients [3].

L'analyse de la preuve par Moraes et coll., par indicateur d'efficacité clinique ou d'innocuité et par indication, donne des résultats mitigés. Ainsi, au niveau de l'impact d'une injection de P.R.P. sur la fonction, aucune différence significative avec un comparateur n'a été observée, à court, moyen ou long terme [3]. Une différence significative favorable au P.R.P. a été observée sur le contrôle de la douleur à court terme. Par ailleurs, les résultats à moyen et long terme étaient mitigés. Les résultats par indication présentent une faible différence statistiquement significative favorable au P.R.P. ou sont mitigés, comme on le verra dans les sections qui suivent. Moraes et coll. font état de la nécessité d'enrichir la preuve quant à l'innocuité du P.R.P. pour le traitement de blessures musculo-squelettiques [3]. Il convient de noter qu'à l'exception de cette revue Cochrane, seulement trois autres des études incluses dans la présente analyse ont apprécié l'innocuité du PRP pour certaines des indications précitées [7, 13, 16].

Dans une revue systématique et une méta-analyse récentes, Franchini et coll. (2018) ont apprécié l'efficacité du P.R.P. en orthopédie pour plusieurs indications non chirurgicales (épicondylite latérale, fasciite plantaire, tendinite d'Achille, tendinite rotulienne, tendinite de la coiffe des rotateurs) [9]. De façon générale, aucune différence significative entre le P.R.P. et les comparateurs n'a été notée, ou un bénéfice clinique marginal favorable au P.R.P. a été rapporté, sur le plan de la douleur perçue ou de la fonction [9]. Les auteurs ont estimé que plusieurs des résultats n'étaient pas concluants et ont souligné l'hétérogénéité importante des caractéristiques des études incluses. L'étude de Franchini et coll. est de bonne qualité méthodologique, mais soulève des biais importants sur le plan la qualité quant à la preuve observée à l'aide de GRADE. Les biais potentiels relevés incluent la communication sélective des résultats, l'imprécision et l'incohérence des résultats observés [9]. Le nombre d'observations a été jugé trop faible pour détecter des événements rares [9].

Dans une revue narrative canadienne traitant de l'efficacité clinique et de l'innocuité d'injections du P.R.P. pour le traitement de plusieurs indications (réparation de la coiffe des rotateurs, tendinopathies, blessures aux ischio-jambiers, réparation du ligament croisé antérieur et épicondylite médiale), Hussain et coll. (2017) expriment une confiance limitée dans les conclusions des méta-analyses publiées en raison de biais perçus dans le

regroupement des études et l'hétérogénéité entre les études [25]. Ils estiment que les cliniciens songeant à employer le P.R.P. pour le traitement des blessures musculosquelettiques devraient être conscients que la preuve présente des incohérences et n'est pas concluante jusqu'à maintenant [25].

### 3.3 Résultats par indication

#### 3.3.1 Arthrose symptomatique

##### Arthrose du genou

Un rapport d'examen rapide, publié par l'ACMTS, en 2017 a inclus sept revues systématiques portant sur l'efficacité et l'innocuité d'injections de P.R.P. pour le traitement de l'arthrose du genou [1]. Celles-ci ont été jugées de qualité faible à élevée. Les conclusions qui se dégagent de la preuve sont mitigées et bien que certains des résultats soient favorables au P.R.P. (réduction de la douleur à court et moyen terme, amélioration de la qualité de vie à moyen terme, améliorations au niveau de la fonction, réduction des effets indésirables), ils ne sont pas rapportés de façon constante d'une étude de synthèse à l'autre [1].

L'analyse des résultats de six revues systématiques et de méta-analyses récentes corrobore cette affirmation, comme il sera démontré ci-après [5, 7, 10, 11, 13, 15]. Seule celle de Shen et coll. est incluse dans le rapport d'examen rapide de l'ACMTS, eu égard au traitement de l'arthrose du genou [13].

La revue systématique de Campbell et coll. (2015) a inclus trois méta-analyses ayant apprécié les résultats associés aux injections de P.R.P. d'une part, et aux injections d'AH ou de placebo intraarticulaire d'autre part, dans le traitement de l'arthrose du genou [5]. Des améliorations à 2, 6 et 12 mois ont été observées. Il n'est pas clair si les injections multiples, le « double spinning » ou les agents activateurs ont eu un impact sur les résultats. Les patients dont l'arthrose était la moins documentée par radiographie bénéficiaient davantage d'un traitement par P.R.P.

L'étude conclut que le P.R.P. permet d'améliorer davantage les symptômes de patients dont la maladie dégénérative serait peu avancée et que le risque d'événements indésirables augmente avec le nombre d'injections. Les auteurs estiment que l'emploi du P.R.P. devrait être considéré chez les patients souffrant d'arthrose du genou [5]. Par ailleurs, ils soulignent la forte hétérogénéité de la preuve et un risque de biais modéré à élevé dans les études individuelles incluses [5].

Dans une revue systématique plus récente ayant inclus 14 ECR (1 423 participants), Shen et coll. (2017) ont comparé l'efficacité clinique et l'innocuité du P.R.P. à celle d'injections d'AH, d'un placebo, d'ozone et d'un corticostéroïde [13]. Les études primaires incluses comptaient entre 11 et 96 participants et le suivi a été d'une durée de 12 semaines à 12 mois [13]. L'évaluation du risque de biais a indiqué que 4 études sont à faible risque de biais et 10 à risque élevé [13]. En comparaison du groupe contrôle, les injections de P.R.P. ont réduit significativement le score de douleur WOMAC à 3, 6 et 12 mois. Le P.R.P. a aussi amélioré significativement le score de fonction physique WOMAC à 3, 6 et 12 mois [13]. Le P.R.P. a aussi amélioré significativement le score WOMAC total à 3, 6, et 12 mois [13]. Aucune différence significative dans le risque d'événement indésirable post-injection a été observée [13]. Les événements indésirables rapportés n'étaient pas spécifiques et incluaient la douleur, la rigidité, la syncope, les étourdissements, les maux de tête, la nausée, la gastrite, la transpiration et la tachycardie [13].

Ces résultats sont semblables à ceux observés par Kanchanatawan et coll. (2015), qui ont constaté des différences significatives favorables au P.R.P. quant aux résultats fonctionnels (mesurés à l'aide des indices WOMAC, IKDC et EQ-VAS) sur une période d'une durée inférieure ou égale à un an en comparaison avec l'AH ou un placebo [10]. Comme Shen et coll., cette étude n'a pas observé de différences significatives dans les effets indésirables, lorsque comparée à l'AH ou à un placebo [10, 13]. Elle suggère que le P.R.P. est plus efficace que l'AH ou un placebo pour réduire les symptômes et améliorer la qualité de vie. Ces auteurs concluent que le P.R.P. a le potentiel d'être le traitement de choix pour les patients avec une arthrose modérée à sévère qui n'ont pas répondu aux traitements conventionnels [10].

Une autre revue systématique ayant inclus 6 études (739 participants) a observé des différences généralement significatives favorables au P.R.P. comparativement à l'AH et à un placebo, jusqu'à 12 mois après les injections, tant au niveau de la fonction que de la douleur perçue [11]. Cette étude a conclu que la preuve était limitée quant à l'efficacité relative du P.R.P. en comparaison d'un corticostéroïde, de même que de l'efficacité relative du plasma riche en comparaison du plasma pauvre en plaquettes [11].

Dans une méta-analyse incluant 10 ECR (1 069 participants), Dai et coll. (2017) ont comparé l'efficacité clinique du P.R.P. à celle de l'AH, d'un placebo de solution saline, d'un corticostéroïde, de l'exercice ou à l'absence de traitement [7]. De la méta-analyse de Dai et coll., il se dégage qu'à court et moyen terme (6 mois), aucune différence significative n'a été observée entre le P.R.P. et l'AH quant à l'amélioration de la fonction et la réduction de la douleur [7]. Par ailleurs, à 12 mois, une différence statistiquement significative favorable au P.R.P. a été observée [7]. En comparaison d'un placebo de solution saline, les résultats à 6 et 12 mois étaient significativement meilleurs pour le P.R.P. tant en ce qui a trait à la douleur qu'à la fonction [7].

Dans une autre méta-analyse ayant inclus trois études observationnelles prospectives et 10 ECR (1520 participants), Zhang et coll. ont observé une différence significative favorable au P.R.P. sur la douleur perçue (appréciée à l'aide du score WOMAC) à 6 et 12 mois, en comparaison avec l'AH [15]. Aucune différence significative n'a été observée quant à la douleur perçue à 3 et 6 mois, telle que mesurée à l'aide du score VAS [15]. Des résultats semblables ont été observés quant à l'amélioration de la fonction (mesurés à l'aide du score WOMAC et de l'échelle EuroQol [15]. Les auteurs concluent que les injections de P.R.P. ne sont pas significativement plus efficaces que l'AH pour le traitement de l'arthrose du genou [15].

Comme Kanchanatawan et coll. et Shen et coll., Dai et coll. n'ont pas observé de différence significative quant aux événements indésirables entre le P.R.P., l'AH et le placebo de solution saline [7, 10, 13]. Les effets indésirables étaient définis comme de la douleur, de la rigidité, des étourdissements, des maux de tête, des nausées ou des infections [7]. L'innocuité n'a pas été analysée par Zhang et coll. [15].

### **3.3.2 Tendinopathies**

#### **Coiffe des rotateurs et épicondylite latérale**

Sept des études incluses dans la revue systématique avec méta-analyse de Franchini et coll. ont apprécié l'impact d'une injection de P.R.P. sur la douleur perçue et la fonction pour le traitement d'une épicondylite latérale, en comparaison d'injections de stéroïde, de bupivacaïne, du sang complet et du placebo de solution saline [9]. L'analyse des données regroupées n'a pas démontré de différences significatives avec les comparateurs au niveau de l'échelle visuelle analogue (douleur perçue) à 3 mois (6 études, 328 patients) (DMP -2,86, IC de 95 %, -8,57 - 2,85, I<sup>2</sup>=80 %) [9]. Une différence significative a été observée à 6 mois quant à l'échelle visuelle analogue (3 études, 158 patients) (DMP -12,97, IC de 95 %, -20,61 - 5,34, I<sup>2</sup>=78 %) [9]. La preuve a été jugée de qualité très faible et à risque de biais élevé [9]. L'analyse par sous-groupe en distinguant le comparateur a donné sensiblement les mêmes résultats.

L'analyse de l'impact d'une injection de P.R.P. sur la douleur perçue dans le traitement de déchirures à la coiffe des rotateurs à 3 et 6 mois n'a pas montré de différences significatives avec les comparateurs [9].

Dans une revue systématique avec méta-analyse, Chen et coll. ont observé une réduction de la douleur à long terme dans le groupe de patients ayant été traités avec le P.R.P. pour des blessures à la coiffe des rotateurs et épicondylite latérale [6]. Les auteurs soulignent la forte hétérogénéité de la preuve et la possibilité d'un biais de publication [6].

Dans une revue systématique avec méta-analyse portant sur les tendinopathies symptomatiques, une étude par sous-groupes a démontré que l'épicondylite latérale était le type de tendinopathie sur lequel le traitement par P.R.P. avait le plus d'effet sur la douleur perçue, sur l'échelle VAS (12 sous-groupes sur 18, DMP =0,57) [14]. En comparaison, les blessures à la coiffe des rotateurs (3 groupes, DMP=0,32), au tendon d'Achille (2 groupes, DMP=0,22) et au tendon rotulien (1 groupe, DMP=0,13) ont été moins étudiées et sont associées à des effets négligeables ou de petite taille sur la douleur perçue, sur l'échelle VAS [14]. Les comparateurs incluent les injections de solution saline, de corticostéroïdes et d'analgésiques locaux [14]. L'analyse par sous-groupes



effectuée par Miller et coll. a également démontré un effet plus grand du traitement par P.R.P. sur la douleur perçue sur l'échelle VAS dans les groupes comptant le plus de femmes, ce qui tend à démontrer une efficacité clinique plus grande du traitement par P.R.P. chez les femmes, pour le traitement des tendinopathies [14].

Le rapport d'examen rapide de l'ACMTS a recensé 3 ECR portant sur le traitement de l'épicondylite latérale[1]. Le premier n'a pas observé de différence significative entre le P.R.P. et des injections autologues de sang entier, pour le traitement de la douleur, la fonction et le succès des traitements. Un second a noté une différence favorable au comparateur (injections de glucocorticostéroïde) quant au traitement de la douleur et un troisième a observé des différences statistiquement significatives favorables au P.R.P. dans le traitement de la douleur [1].

La revue Cochrane de Moraes et coll. (2014) tire également des conclusions mitigées quant à l'efficacité du P.R.P. sur la fonction ou le traitement de la douleur par rapport à une injection de sang entier ou de solution saline [3]. Trois études ont été incluses, dont celle de Krogh et coll., également incluse dans le rapport de l'ACMTS [1, 27].

Une méta-analyse ayant comparé les résultats associés à des injections de plasma riche en plaquettes à des injections de corticostéroïdes a observé des différences significatives favorables au plasma riche en plaquettes quant à la réduction de la douleur perçue et l'amélioration de la fonction, au cours de périodes de 1 à 6 mois, à l'aide des indices VAS, MAYO et DASH [16]. Les auteurs ont toutefois nuancé leurs observations en faisant état de la faible qualité de la preuve et de la probabilité que de nouvelles études affectent la confiance dans les résultats présentés et proposent de nouvelles estimations [16]. Les sources de biais observées à l'aide de l'approche Cochrane comptent l'absence d'appréciation à l'aveugle des résultats dans toutes les études incluses et des résultats incomplets [16].

## Épaule

Moraes et coll. n'ont observé aucune différence cliniquement significative entre le P.R.P. et le comparateur quant au score fonctionnel de l'épaule de Constant, lorsque du P.R.P. est appliqué au site de réparation d'une déchirure de la coiffe des rotateurs (DMP 2,47, IC de 95 %, 0,68 à 4,26, I<sup>2</sup> = 50 %) [3]. Les résultats aux autres scores (DASH, L'Insalata et ASES) pour l'évaluation de la douleur à l'épaule et au coude ne sont pas cohérents d'une étude à l'autre et l'hétérogénéité des devis n'a pas rendu possible le regroupement des résultats [3].

Une revue narrative portant sur l'emploi du P.R.P. pour le traitement des pathologies de l'épaule (tendinopathies de la coiffe des rotateurs, tendinopathies des biceps, déchirures à la coiffe des rotateurs ou des bourrelets) conclut qu'il n'y a pas de consensus sur l'efficacité du P.R.P. sur le plan clinique et économique [26].

## Tendinite d'Achille et tendinite rotulienne

Dans une méta-analyse incluant 18 études, Fitzpatrick et coll. (2016) ont apprécié l'efficacité clinique de thérapies reposant sur l'emploi du P.R.P. pour le traitement des tendinopathies [8]. Seulement 8 études sur 18 ont été jugées à faible risque de biais. L'étude conclut que la preuve appuie l'emploi d'injections simples de plasma riche en leucocytes guidées par ultrasons pour le traitement des tendinopathies [8].

Tel qu'évoqué ci-haut, Miller et coll. ont observé des effets de taille négligeable à petite du plasma riche en plaquettes pour le traitement de la tendinite d'Achille et de la tendinite rotulienne en comparaison d'injections salines, d'analgésiques locaux et de corticostéroïdes [14].

Une méta-analyse a comparé les résultats associés à l'emploi du plasma riche en plaquettes combiné à l'entraînement excentrique d'une part à l'emploi d'un placebo de solution saline combiné à un entraînement excentrique d'autre part pour le traitement des tendinites d'Achille et n'a pas noté de différences statistiquement significatives entre les deux interventions quant à la sévérité de la tendinite (telle que mesurée par l'indice VISA-A), l'épaisseur du tendon ou l'activité observée au Doppler couleur [17]. Une autre méta-analyse a comparé la sévérité de la tendinite (telle que mesurée par l'indice VISA-A), le score VAS et l'épaisseur du tendon à la suite d'une injection de plasma riche en plaquettes uniquement d'une part aux résultats observés à la suite d'une injection d'un placebo de solution saline combiné à un entraînement excentrique d'autre part, pour le traitement des tendinites d'Achille [18]. Les résultats observés furent mitigés. En effet, bien que des



différences significatives aient été observées dans le groupe d'intervention six semaines après le traitement (DMP 0,46, IC de 95%, 0,15, 0,77) à l'indice de sévérité VISA-A, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes à 12 et 24 mois [18]. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée entre le groupe d'intervention et le groupe contrôle à six et 24 mois à l'indice VAS, bien qu'à 12 mois, une différence significative favorable au P.R.P. ait été observée (DMP 1,10, IC de 95%, 0,53, 1,68) [18].

Un ECR comparant une injection de P.R.P. à celle d'une solution saline n'a pas noté de différence significative entre les 2 interventions, dans le traitement de la tendinite d'Achille [1]. Un ECR a noté une différence significative favorable au P.R.P. dans le traitement de la tendinite rotulienne, en comparaison d'un traitement à l'aiguille [1].

### ***3.3.3 Déchirures ligamentaires***

#### **Réparation du ligament croisé antérieur**

Le rapport d'examen rapide de l'ACMTS fait état de résultats mitigés en ce qui a trait à l'effet d'une injection de P.R.P. lors d'une chirurgie du ligament croisé antérieur [1]. L'analyse se fonde sur les résultats de 2 revues systématiques, dont celle de Figueroa et coll., également incluse dans la revue narrative de Hussain et coll. [25], qui fait également état de résultats mitigés. Comme le soulignent ces auteurs, la revue systématique Cochrane de Moraes et coll. et la revue systématique de Figueroa et coll. (2015) n'ont pas rapporté de différences généralement significatives associées à l'emploi de P.R.P., bien que les résultats n'aient pas été regroupés, compte tenu de leur hétérogénéité [3, 25]. La chirurgie est alors considérée comme l'intervention principale et le P.R.P. comme un traitement adjuvant ou complémentaire. **L'hypothèse selon laquelle le P.R.P. pourrait permettre d'éviter la chirurgie n'est pas validée.**

### ***3.3.4 Traitement de la douleur discogénique***

Le rapport d'examen rapide de l'ACMTS a inclus un ECR qui rapporte une différence significative favorable au P.R.P. quant à la douleur, la fonction et la satisfaction, lorsque comparé à une injection d'agent de contraste, dans le traitement de la douleur discogénique [1].

Une revue de littérature récente a apprécié l'impact sur le traitement de la douleur et l'amélioration de la fonction associé à une injection intra discale de P.R.P. [12]. Six études ont été recensées, dont un ECR jugé de grande qualité qui comptait 47 participants au total [28]. La qualité de la preuve a été jugée de qualité modérée à élevée et l'hétérogénéité entre les devis des études et les résultats attendus n'a pas permis de regrouper les données. Cinq des études ont démontré une réduction des indices de douleur, avec un échantillon regroupé de 165. Dans une méta-analyse des données à une seule branche, la différence des moyennes des indices de douleur à six mois était de 40,6 (IC de 95 %, -68,1 à -13,19,  $P < 0,0001$ ,  $I^2 = 97,8$  %). La différence des moyennes à 12 mois a aussi permis d'observer une réduction statistiquement significative de 36,4 (IC de 95 %, -62,3 à -20,5,  $P < 0,003$ ,  $I^2 = 82,9$  %). L'une des études ne comptait que 14 participants au total [29]. Il n'a pas été possible de regrouper les données concernant l'appréciation de la fonction et les indicateurs et les méthodes employées étaient différents.

### ***3.3.5 Impact économique associé à l'emploi du P.R.P. pour les indications précitées***

Le rapport d'examen rapide de l'ACMTS (2017) n'a identifié aucune étude coût-efficacité associée au traitement des blessures musculosquelettiques des tissus mous et des fractures, de l'arthrose, des malformations osseuses, de la dégénérescence des articulations, des cicatrices et en chirurgie orthopédique [1]. Les revues systématiques et les méta-analyses consultées n'ont pas apprécié l'impact économique associé à l'emploi du P.R.P. Ainsi, cet impact n'a été apprécié que dans les deux revues narratives citées plus haut, ces dernières stipulant qu'il n'y a pas de consensus quant à l'efficacité du P.R.P. sur le plan économique.

## **4 CONCLUSIONS GÉNÉRALES SE DÉGAGEANT DES ÉTUDES CONSULTÉES**

Il n'est pas possible de tirer de conclusions définitives quant à l'efficacité du P.R.P. dans les indications cliniques analysées, à l'examen de la preuve. Certaines des études consultées ont constaté de modestes améliorations favorables au P.R.P. en comparaison du placebo, de l'AH ou de l'absence de traitement pour certaines indications. Toutefois, de façon générale, la qualité de la preuve est faible et il existe beaucoup d'hétérogénéité quant aux caractéristiques des études incluses dans les études de synthèse permettant de guider la prise de décision clinique, ce qui rend les comparaisons difficiles entre les résultats observés. L'analyse des résultats par indication tend à démontrer qu'il n'y a pas de constance d'une étude de synthèse à l'autre dans les conclusions qui s'en dégagent, bien que celles-ci soient contemporaines les unes des autres. En outre, bien que certaines améliorations associées à l'emploi du P.R.P. soient notées les études de synthèse, les résultats positifs observés ne sont pas constants d'une étude à l'autre. Ainsi, il est difficile d'en tirer des indications pour la pratique clinique. Il n'est pas possible de conclure de l'examen des études consultées que le P.R.P. peut guérir certaines des indications cliniques prises en considération ou faire régresser les modifications dégénératives, compte tenu du faible nombre de mesures objectives (établies par exemple par imagerie), de la faible qualité et de l'hétérogénéité de la preuve.

Enfin, la preuve quant à l'innocuité du P.R.P. dans les indications cliniques analysées est limitée et gagnerait à être étayée par de nouvelles études de bonne qualité.

## **5 LACUNES À COMBLER DANS L'ÉTAT DES CONNAISSANCES**

- De nouvelles études cliniques de très bonne qualité sont requises afin de confirmer l'efficacité clinique et l'innocuité du plasma riche en plaquettes pour les indications visées par la demande.

## **6 RECOMMANDATION**

- Il serait pertinent de saisir l'occasion qu'offre le milieu clinique du CHUM pour réaliser des études de grande qualité méthodologique afin de confirmer l'efficacité clinique et l'innocuité du plasma riche en plaquettes pour les indications visées par la demande. Un appui méthodologique pourrait être offert à cet effet par le Carrefour de l'innovation et de l'évaluation en santé du Centre de recherche du CHUM.

## 7 RÉFÉRENCES

1. la Fleur, P. and C. Argaez, *CADTH Rapid Response Reports, in Platelet-Rich Plasma Injections for Wound Healing and Tissue Rejuvenation: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness and Guidelines*. 2017, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH): Ottawa (ON).
2. Clendenen, N. and A. Ginde, *Efficacy of platelet-rich plasma as conservative treatment in orthopaedics*. *Blood Transfus*, 2018. **16**(6): p. 473-474.
3. Moraes, V.Y., et al., *Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(4): p. Cd010071.
4. Shea, B.J., et al., *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both*. *Bmj*, 2017. **358**: p. j4008.
5. Campbell, K.A., et al., *Does Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injection Provide Clinically Superior Outcomes Compared With Other Therapies in the Treatment of Knee Osteoarthritis? A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses*. *Arthroscopy*, 2015. **31**(11): p. 2213-21.
6. Chen, X., et al., *The Efficacy of Platelet-Rich Plasma on Tendon and Ligament Healing: A Systematic Review and Meta-analysis With Bias Assessment*. *Am J Sports Med*, 2018. **46**(8): p. 2020-2032.
7. Dai, W.L., et al., *Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials*. *Arthroscopy*, 2017. **33**(3): p. 659-670.e1.
8. Fitzpatrick, J., et al., *The Effectiveness of Platelet-Rich Plasma Injections in Gluteal Tendinopathy: A Randomized, Double-Blind Controlled Trial Comparing a Single Platelet-Rich Plasma Injection With a Single Corticosteroid Injection*. *Am J Sports Med*, 2018. **46**(4): p. 933-939.
9. Franchini, M., et al., *Efficacy of platelet-rich plasma as conservative treatment in orthopaedics: a systematic review and meta-analysis*. *Blood Transfus*, 2018. **16**(6): p. 502-513.
10. Kanchanatawan, W., et al., *Short-term outcomes of platelet-rich plasma injection for treatment of osteoarthritis of the knee*. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2016. **24**(5): p. 1665-77.
11. Meheux, C.J., et al., *Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review*. *Arthroscopy*, 2016. **32**(3): p. 495-505.
12. Sanapati, J., et al., *Do Regenerative Medicine Therapies Provide Long-Term Relief in Chronic Low Back Pain: A Systematic Review and Metaanalysis*. *Pain Physician*, 2018. **21**(6): p. 515-540.
13. Shen, L., et al., *The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *J Orthop Surg Res*, 2017. **12**(1): p. 16.
14. Miller, L.E., et al., *Efficacy of platelet-rich plasma injections for symptomatic tendinopathy: systematic review and meta-analysis of randomised injection-controlled trials*. *BMJ Open Sport Exerc Med*, 2017. **3**(1): p. e000237.
15. Zhang, H.F., et al., *Intra-articular platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis*. *Drug Des Devel Ther*, 2018. **12**: p. 445-453.
16. Xu, Q., J. Chen, and L. Cheng, *Comparison of platelet rich plasma and corticosteroids in the management of lateral epicondylitis: A meta-analysis of randomized controlled trials*. *Int J Surg*, 2019. **67**: p. 37-46.
17. Zhang, Y.J., et al., *Is Platelet-rich Plasma Injection Effective for Chronic Achilles Tendinopathy? A Meta-analysis*. *Clin Orthop Relat Res*, 2018. **476**(8): p. 1633-1641.
18. Liu, C.J., et al., *Platelet-rich plasma injection for the treatment of chronic Achilles tendinopathy: A meta-analysis*. *Medicine (Baltimore)*, 2019. **98**(16): p. e15278.

19. Filardo, G., et al., *Platelet-rich plasma: why intra-articular? A systematic review of preclinical studies and clinical evidence on PRP for joint degeneration*. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2015. **23**(9): p. 2459-74.
20. Lai, L.P., et al., *Use of Platelet-Rich Plasma in Intra-Articular Knee Injections for Osteoarthritis: A Systematic Review*. *Pm r*, 2015. **7**(6): p. 637-48.
21. Dupley, L. and C.P. Charalambous, *Platelet-Rich Plasma Injections as a Treatment for Refractory Patellar Tendinosis: A Meta-Analysis of Randomised Trials*. *Knee Surg Relat Res*, 2017. **29**(3): p. 165-171.
22. Di Matteo, B., et al., *Platelet-rich plasma: evidence for the treatment of patellar and Achilles tendinopathy--a systematic review*. *Musculoskelet Surg*, 2015. **99**(1): p. 1-9.
23. Filardo, G., et al., *Platelet-rich plasma in tendon-related disorders: results and indications*. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2018. **26**(7): p. 1984-1999.
24. Balasubramaniam, U., R. Dissanayake, and L. Annabell, *Efficacy of platelet-rich plasma injections in pain associated with chronic tendinopathy: A systematic review*. *Phys Sportsmed*, 2015. **43**(3): p. 253-61.
25. Hussain, N., H. Johal, and M. Bhandari, *An evidence-based evaluation on the use of platelet rich plasma in orthopedics - a review of the literature*. *Sicot j*, 2017. **3**: p. 57.
26. Schneider, A., et al., *Platelet-rich plasma and the shoulder: clinical indications and outcomes*. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2018. **11**(4): p. 593-597.
27. Krogh, T.P., et al., *Treatment of lateral epicondylitis with platelet-rich plasma, glucocorticoid, or saline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Am J Sports Med*, 2013. **41**(3): p. 625-35.
28. Tuakli-Wosornu, Y.A., et al., *Lumbar Intradiskal Platelet-Rich Plasma (PRP) Injections: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Study*. *Pm r*, 2016. **8**(1): p. 1-10; quiz 10.
29. Akeda, K., et al., *Intradiscal Injection of Autologous Platelet-Rich Plasma Releasate to Treat Discogenic Low Back Pain: A Preliminary Clinical Trial*. *Asian Spine J*, 2017. **11**(3): p. 380-389.
30. Guyatt, G., et al., *GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables*. *Journal of clinical epidemiology*, 2011. **64**(4): p. 383-394.