

Le plasma riche en plaquettes en chirurgie plastique

RÉSUMÉ : Le plasma riche en plaquettes est un concept : celui d'utiliser les plaquettes et les facteurs de croissance contenus dans les plaquettes à des fins de stimulation cellulaire, soit sous forme d'angiogenèse, soit sous forme de synthèse de matrice extracellulaire, soit sous forme de multiplication et différenciation cellulaire.

En chirurgie réparatrice, le PRP est principalement utilisé pour faciliter la cicatrisation cutanée ou pour augmenter le taux de prise de greffe adipocytaire. En médecine esthétique, il est principalement utilisé sous forme d'injections de mésothérapie pour stimuler la régénération cutanée, en injection de comblement pour améliorer l'aspect des rides et des sillons, ou dans le cuir chevelu pour diminuer ou ralentir l'alopecie androgénique.

Au stade de la recherche, le PRP pourrait augmenter la fiabilité des lambeaux fascio-cutanés et le taux de prise des greffes de cartilage par la néovascularisation qu'il entraîne.



→ F. PICARD

Service de Chirurgie Plastique,
Hôpital Henri Mondor,
CRÉTEIL

Définition et méthode de fabrication

Le plasma riche en plaquettes (PRP) est un biomatériau en plein essor [1], utilisé dans de nombreux pays et de nombreuses disciplines notamment la chirurgie plastique, la chirurgie orthopédique et la chirurgie maxillofaciale.

Le PRP est un concept : celui d'utiliser les plaquettes et les facteurs de croissance contenus dans les plaquettes à des fins de stimulation cellulaire, soit sous forme d'angiogenèse, soit sous forme de synthèse de matrice extracellulaire (fibres de collagène et fibres élastiques), soit sous forme de multiplication et différenciation cellulaire (kératinocytes, fibroblastes, préadipocytes, cellules souches mésenchymateuses).

À ce jour, le terme PRP est devenu imprécis, car sa nature "vivante" en fait un matériel complexe, composé de cellules et de protéines pouvant se présenter sous forme liquide ou sous forme de gel appelé *Platelet gel* (PG).

Il est composé principalement de cellules (des plaquettes accompagnées ou pas de leucocytes) et de nombreuses protéines dont des facteurs de croissance sécrétés par les plaquettes.

Malheureusement, les procédés de fabrication n'ont pas été uniformisés, ce qui a engendré un certain flou terminologique. Après analyse de la littérature et des différentes méthodes de fabrication [2], les différents types de PRP sont :

- le PRP pur (pauvre en leucocyte), non activé, donc sous forme liquide ;
- le PRP pur (pauvre en leucocyte), activé secondairement, donc sous forme de gel ;
- le PRP riche en leucocyte, non activé, donc sous forme liquide ;
- le PRP riche en leucocyte, activé secondairement, donc sous forme de gel ;
- le "plasma riche en fibrine" qui est très semblable à du PRP pur activé, donc sous forme de gel.

La fabrication du PRP diffère selon les méthodes, et se compose de 3 à 6 étapes selon les protocoles (**fig. 1**) :

RECHERCHE

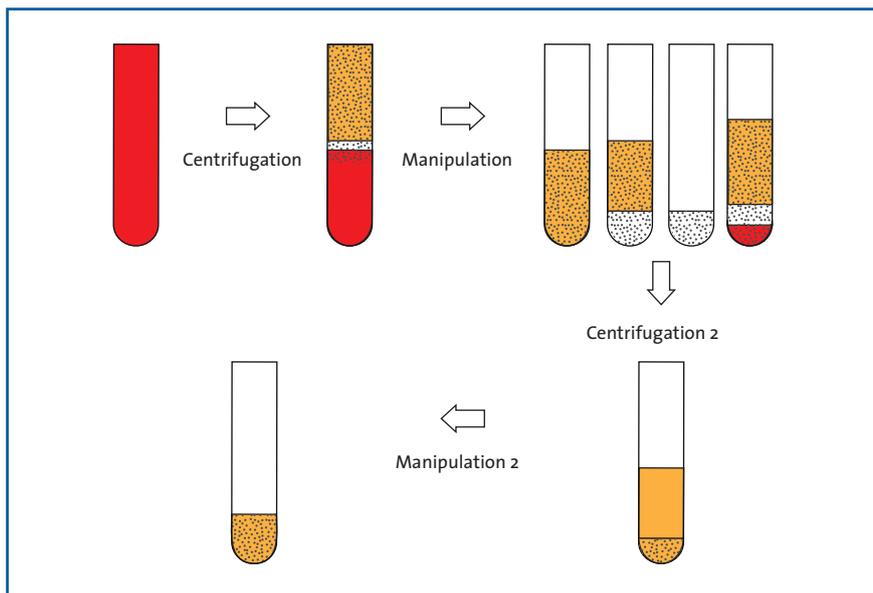


FIG. 1 : Schématisation de la fabrication de PRP.

>>> **Étape 1 :** prise de sang veineux, d'un volume allant généralement de 5 mL à 60 mL, dans un tube contenant un anticoagulant de type citrate (fig. 2).

>>> **Étape 2 :** centrifugation du tube d'une durée allant de 2 à 17 minutes et de vitesse allant de 130 à 200 g, ou de 1 500 à 3 200 rpm (fig. 3).

>>> **Étape 3 :** collection du surnageant seul, ou du *buffy coat* seul (phase intermédiaire blanchâtre) ou du surnageant et du *buffy coat* ensemble, ou du surnageant et du *buffy coat* et de la partie supérieure de la phase des globules rouges



FIG. 2 : Prélèvement sanguin avec le kit Regen Lab®.

(fig. 4). Certaines méthodes de fabrication s'arrêtent à cette étape.

>>> **Étape 4 :** seconde centrifugation d'une durée allant de 2 à 15 minutes et de vitesse allant de 100 à 5 000 g, ou de 3 000 à 4 000 rpm.

>>> **Étape 5 :** éviction du surnageant. Enfin, selon le type d'utilisation clinique, le PRP ainsi obtenu peut être activé.



FIG. 3 : Centrifugation à 1500 g (équivalent pour cette machine à 340 *10 soit 3400 rotations par minute) pendant 5 minutes. Ces paramètres sont propres au kit et à la centrifugeuse Regen Lab®.

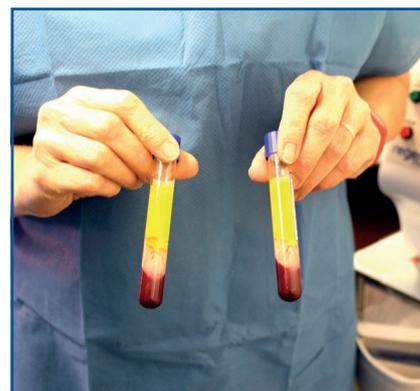


FIG. 4 : Contenu du tube après centrifugation : phase supérieure jaune constituée de plasma et de plaquettes, phase intermédiaire blanchâtre appelée *buffy coat* constituée de globules blancs et de plaquettes, et phase inférieure rouge constituée essentiellement de globules rouges.

>>> **Étape 6 :** ajout de calcium seul ou de calcium et de thrombine

Concernant les méthodes de fabrication, il est intéressant de noter que :

- les différentes vitesses et durées de centrifugation sont très variables selon les études et les kits commerciaux ;
- le contenu en leucocytes dépend de la manipulation lors de l'étape 3. En effet, les leucocytes se trouvent majoritairement dans la partie inférieure du *buffy coat* ;
- les méthodes de fabrication sont souvent qualifiées de "méthode à une centrifugation" ou "méthode à deux centrifugations", selon le nombre de centrifugations utilisées dans le protocole de fabrication.

Ainsi, à partir d'un prélèvement sanguin, on obtient un concentré de plaquettes sous forme liquide, pauvre ou riche en leucocytes, que l'on peut activer par du calcium et/ou de la thrombine, ce qui entraîne sa gélification par polymérisation du fibrinogène en un réseau de fibrine et de plaquettes agrégées.

Généralement, la concentration en plaquettes du PRP est comprise entre 1,5 et 5 fois la concentration sanguine en plaquettes, et la concentration en

leucocytes du PRP est comprise entre 0,01 et 50 fois la concentration sanguine en leucocytes. Lorsqu'elles sont activées, les plaquettes sécrètent leur contenu composé de granules, qui contiennent de nombreux facteurs de croissance ainsi que des protéines liées à la cicatrisation dont : le TGF β (promotion de la synthèse de matrice extracellulaire), le PDGF (différenciation cellulaire, chimiotactisme), l'IGF-I et II (prolifération cellulaire, maturation cellulaire, synthèse de matrice osseuse), le FGF (angiogenèse, prolifération fibroblastique), l'EGF (prolifération cellulaire), le VEGF (angiogenèse), l'ECGF (prolifération des cellules endothéliales, angiogenèse).

L'activation du PRP "non activé" par du calcium et/ou de la thrombine n'est pas systématique. En effet, l'utilisation du PRP suffit à activer les plaquettes du fait qu'elles sont mises en contact avec un autre milieu que le milieu sanguin.

Avant utilisation, le PRP est maintenu à l'état "non activé" par l'adjonction au prélèvement sanguin d'un "anticoagulant" (et non d'un "antiagrégant"), lequel empêche le fibrinogène de former un thrombus de fibrine qui agrégerait et activerait les plaquettes entre elles.

Il existe donc deux moyens d'activer les plaquettes du PRP :

- soit l'utiliser directement, auquel cas il s'activera progressivement au contact du tissu à traiter ;
- soit le mettre en contact avec du calcium et/ou de la thrombine, auquel cas il s'activera instantanément en quelques dizaines de secondes.

Activer le PRP lors de son utilisation est encore, à l'heure actuelle, une question non résolue. De nombreux laboratoires ont créé des kits commerciaux pour simplifier et fiabiliser la fabrication de PRP. En plus de ces kits, on trouve dans la littérature des méthodes "maisons" de fabrication de PRP.

À titre informatif, les kits commerciaux retrouvés dans la littérature sont : Regen PRP[®], Regen Lab ; Arthrex ACP[™] Double Syringe System, Arthrex ; Gravitational Platelet Separation System[®], Biomet ; Platelet Concentrate Collection System[®] ; Curasan PRP Kit[®] ; Plateltex[®] ; Electra Cell Separator[®] ; SmartPrep[®] ; Fibrinet[®] ; Anitua PRGF[®] ; Magellan[®].

Utilisations en chirurgie plastique

1. Cicatrisation cutanée

Que ce soit en applications sous forme de gel ou en injections dans les plaies chroniques (**fig. 5**), le PRP a été étudié dans de très nombreuses études cliniques (plus de 50) sur des plaies chroniques, des plaies laissées en cicatrisation dirigée, des brûlures et des plaies expérimentales. L'utilisation de PRP dans cette indication est basée sur le fait que les facteurs de croissance contenus dans les plaquettes pourraient faire bourgeonner les plaies, entraîner une néovascularisation et une épidermisation.

Après analyse méticuleuse des articles [3, 4], il est très difficile de conclure pour plusieurs raisons : les PRP utilisés n'étaient pas identiques (concentration en plaquettes, riches ou pauvres en leucocyte, activés ou pas), les méthodes d'utilisation n'étaient pas identiques

(applications sous forme de gel ou injections sous forme liquide), les fréquences n'étaient pas identiques (quotidiennes, hebdomadaires, bimensuelles, mensuelles) et les plaies étaient différentes (plaies aiguës traumatiques ou chirurgicales, brûlures, plaies chroniques diabétiques, escarres, ulcères veineux ou artériels).

À mon sens, le PRP "améliore" la cicatrisation en termes de vitesse et de taux de cicatrisation : il fait bourgeonner et s'épithélialiser plus rapidement les plaies laissées en cicatrisation dirigée et les plaies qui n'évoluent pas ou peu, notamment chez les patients polyopathologiques, ou lorsque l'on craint qu'une exposition osseuse ou tendineuse ne puisse pas bourgeonner. En revanche, le PRP n'entraîne aucun bénéfice sur l'aspect des cicatrices cutanées d'un point de vue esthétique.

2. Greffe

Le PRP a été très étudié, notamment en adjonction au *lipofilling*, pour aider la prise de greffe adipocytaire avec plus d'une dizaine d'études comparatives [5]. Cependant et encore une fois, de nombreux paramètres variaient entre les études, surtout le type de PRP utilisé et la concentration de PRP utilisé par rapport au volume de greffe. De plus, on ne peut nier les difficultés d'évaluation du taux de maintien des volumes greffés ; il est

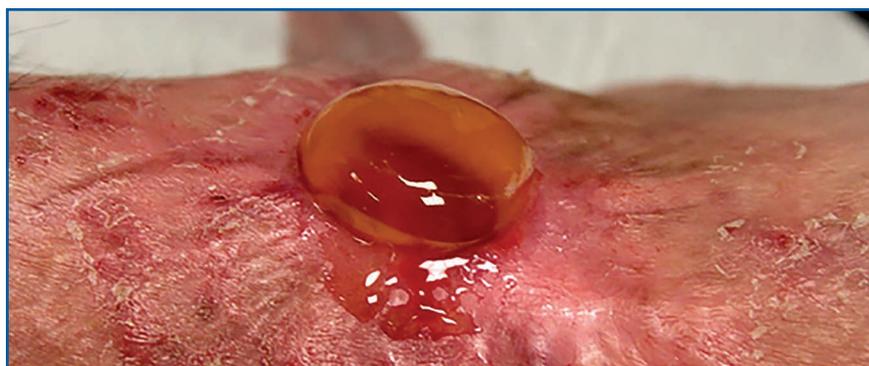


FIG. 5 : Application de *Platelet gel* sur un ulcère chronique.

RECHERCHE

donc très difficile de conclure. On peut seulement noter une tendance au fait que l'adjonction de PRP dans les greffes adipocytaires augmente le taux de maintien des greffes adipocytaires.

L'utilisation de PRP a été beaucoup moins étudiée sur les greffes de peau [6] et, encore une fois, la nature du PRP utilisé ainsi que les modes d'utilisation variaient notablement entre les études. Concernant le taux de prise des greffes de peau et l'épithélialisation du site donneur, les résultats sont très hétérogènes, et aucune tendance ne se dessine.

Concernant l'utilisation du PRP sur les greffes cartilagineuses [7], il est intéressant de noter que toutes les études (quatre études expérimentales sur du cartilage de lapin) ont montré une augmentation du taux de prise du cartilage. Ces résultats sont encourageants, et pourraient notamment entraîner une utilisation du PRP dans les greffes composites de reconstruction d'aile nasale.

Une seule étude datant de 2005 a évalué l'utilisation de PRP dans les greffes capillaires [8], et a retrouvé une augmentation du taux de prise de 15 % après imbibition des greffons dans du PRP. Cependant, c'est la seule étude sur le sujet.

3. Fiabilisation des lambeaux

Le PRP a été étudié uniquement de manière expérimentale sur des lambeaux fascio-cutanés axiaux [9], perforant ou au hasard chez des lapins ou des rats. Les résultats sont très consensuels : les injections de PRP dans des lambeaux fascio-cutanés augmentent histologiquement la densité de vascularisation et macroscopiquement le taux de survie. Il ne s'agit que d'études expérimentales, mais les résultats sont concordants.

4. Alopécie

Le PRP a été étudié sous forme d'injections dans le cuir chevelu chez des

patients présentant une alopécie. Au moins huit études cliniques sur l'alopécie androgénique [10] et deux études sur l'alopécie *areata* [11] ont été réalisées jusqu'à présent. Une fois de plus, les PRP utilisés, les fréquences et les nombres d'injections variaient selon les études, mais les résultats étaient concordants et retrouvaient une augmentation du nombre de cheveux par centimètre carré, une augmentation du diamètre des cheveux et une diminution du test de traction.

5. Cicatrices, vergetures et laser

Le PRP a été étudié dans plus de dix études cliniques en adjonction à d'autres traitements pour traiter les cicatrices et vergetures [12], que ce soit le *lipofilling*, le *microneedling* ou le laser. Encore une fois, les PRP et protocoles utilisés variaient selon les études. Néanmoins, ces études ne retrouvent pas pour l'instant d'utilité au PRP sur l'amélioration esthétique de l'aspect des cicatrices ou vergetures.

6. Comblement

Deux études de Sclafani *et al.* [13, 14] ont analysé les injections de PRP activé, donc sous forme de gel, dans les rides ou les sillons en tant que produit de comblement. Les résultats montrent une certaine efficacité et entendent une diffusion de cette utilisation, d'autant plus qu'il s'agit d'un produit autologue avec des résultats qui se pérenniseraient. Une troisième étude récente par Kamakura *et al.* [15] a analysé les injections de PRP associé à du FGF (*Fibroblast growth factor*) dans les rides et les sillons, et a retrouvé des résultats encourageants bien que pas très clairs sur les photos publiées dans l'article.

7. Mésothérapie

La mésothérapie au PRP [16] a été assez peu étudiée, mais devrait devenir de pratique courante par son caractère

autologue et ses propriétés stimulantes, régénératrices et probablement rajeunissantes. Les effets retrouvés dans les études cliniques sont une augmentation de l'épaisseur du derme et de l'épiderme, et 1 cas rapporté a retrouvé une dépigmentation d'une tache de mélasma [17] sur le visage par de la mésothérapie au PRP.

Conclusion

Le PRP est une biotechnologie nouvelle en pleine expansion en chirurgie plastique bien que les preuves scientifiques ne sont pas encore évidentes. Cependant, force est de constater que de nombreuses équipes à travers le monde y croient. Des indices concordants montrent que le PRP agit au niveau de la peau, que ce soit en termes d'épaisseur, de cicatrisation, de vascularisation ou de la pousse des cheveux.

Pour résumer, mon opinion est que le PRP a encore quelques bonnes années devant lui, notamment en médecine esthétique (rajeunissement et alopécie), pour la cicatrisation (plaies chroniques, expositions de structures tendineuses ou osseuses, patients polyopathologiques, lambeaux axiaux en semi-urgence) et pour les greffes adipocytaires.

Bibliographie

1. MARX RE, CARLSON ER, EICHSTAEDT RM *et al.* Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1998;85:638-646.
2. MAGALON J, BAUSSET O, SERRATRICE N *et al.* Characterization and comparison of 5 platelet-rich plasma preparations in a single-donor model. *Arthroscopy*, 2014; 30: 629-638.
3. PICARD F, HERSANT B, BOSCH R *et al.* The growing evidence for the use of platelet-rich plasma on diabetic chronic wounds: A review and a proposal for a new standard care. *Wound Repair Regen*, 2015;23: 638-643.
4. PICARD F, HERSANT B, BOSCH R *et al.* Should we use platelet-rich plasma as an adjunct

therapy to treat “acute wounds”, “burns”, and “laser therapies”: A review and a proposal of a quality criteria checklist for further studies. *Wound Repair Regen*, 2015;23:163-170.

5. JIN R, ZHANG L, ZHANG YG. Does platelet-rich plasma enhance the survival of grafted fat? An update review. *Int J Clin Exp Med*, 2013;6:252-258.
6. SCHADE VL, ROUKIS TS. Use of platelet-rich plasma with split-thickness skin grafts in the high-risk patient. *Foot Ankle Spec*, 2008;1:155-159.
7. JEON YR, KANG EH, YANG CE *et al*. The effect of platelet-rich plasma on composite graft survival. *Plast Reconstr Surg*, 2014;134:239-246.
8. UEBEL CO, DA SILVA JB, CANTARELLI D *et al*. The role of platelet plasma growth factors in male pattern baldness surgery. *Plast Reconstr Surg*, 2006;118:1458-1466; discussion 1467.
9. KIM HY, PARK JH, HAN YS *et al*. The effect of platelet-rich plasma on flap survival in random extension of an axial pattern flap in rabbits. *Plast Reconstr Surg*, 2013;132:85-92.
10. TAKIKAWA M, NAKAMURA S, NAKAMURA S *et al*. Enhanced effect of platelet-rich plasma containing a new carrier on hair growth. *Dermatol Surg*, 2011;37:1721-1729.
11. TRINK A, SORBELLINI E, BEZZOLA P *et al*. A randomized, double-blind, placebo and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet-rich plasma on alopecia areata. *Br J Dermatol*, 2013;169:690-694.
12. SUH DH, LEE SJ, LEE JH *et al*. Treatment of striae distensae combined enhanced penetration platelet-rich plasma and ultrasound after plasma fractional radiofrequency. *J Cosmet Laser Ther*, 2012;14:272-276.

POINTS FORTS

- ➔ Le PRP est un concept : les plaquettes et les facteurs de croissance qu'elles contiennent semblent aider à la régénération et à la vascularisation des tissus.
- ➔ À partir d'une prise de sang et d'un kit commercial ou d'une méthode “maison”, les chirurgiens plasticiens peuvent disposer de PRP très facilement.
- ➔ En chirurgie réparatrice, ses principales utilisations sont la cicatrisation des plaies en cicatrisation dirigée ou chroniques et l'augmentation du taux de prise des greffes adipocytaires.
- ➔ En chirurgie esthétique, ses principales utilisations sont la régénération cutanée (vieillesse ou cicatrices) et l'alopecie androgénique.

13. SCLAFANI AP. Platelet-rich fibrin matrix for improvement of deep nasolabial folds. *J Cosmet Dermatol*, 2010;9:66-71.
14. SCLAFANI AP. Safety, efficacy, and utility of platelet-rich fibrin matrix in facial plastic surgery. *Arch Facial Plast Surg*, 2011;13:247-251.
15. KAMAKURA T, KATAOKA J, MAEDA K *et al*. Platelet-Rich Plasma with Basic Fibroblast Growth Factor for Treatment of Wrinkles and Depressed Areas of the Skin. *Plast Reconstr Surg*, 2015;136:931-939.
16. KANG BK, SHIN MK, LEE JH *et al*. Effects of platelet-rich plasma on wrinkles and skin tone in Asian lower eyelid skin: preliminary results from a prospective, randomised, split-face trial. *Eur J Dermatol*, 2014;24:100-101.

17. CAYIRLI M, CALIŞKAN E, AÇIKGÖZ G *et al*. Regression of melasma with platelet-rich plasma treatment. *Ann Dermatol*, 2014;26:401-402.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Les photos utilisées proviennent des kits de fabrication du laboratoire Regen Lab®.

Les données de la littérature n'ont pas été citées dans l'article par volonté de la revue. Je les fournis bien volontiers sur simple demande à mon adresse email : dr.picard.frederic@gmail.com