



Université
de Liège
Faculté de Médecine
Kinésithérapie et Réadaptation

ÉVALUATION DE LA RÉGÉNÉRATION TENDINEUSE
SUITE À L'INJECTION
DE CONCENTRÉS PLAQUETTAIRES
DANS LES TENDONS LÉSÉS DES RATS.

*Mémoire réalisé en vue de l'obtention du grade de
Master en Kinésithérapie et Réadaptation*

Par Hélène REMY

Promoteurs : J-M CRIELAARD
J-F KAUX

Année académique 2008-2009

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur J.M. CRIELAARD pour avoir accepté d'être mon promoteur et pour m'avoir proposé un sujet d'étude.

Je remercie également mon second promoteur, le Docteur J.F. KAUX, pour m'avoir guidée et soutenue tout au long de l'élaboration de mon travail.

Mes remerciements s'adressent ensuite à l'équipe expérimentale composée des Professeur P. DRION et A. COLIGE, du Docteur F. PASCON ainsi que Monsieur V. LIBERTIAUX sans qui nous n'aurions pu obtenir l'ensemble des résultats si précieux à l'élaboration de notre travail.

Je remercie enfin Mademoiselle J. LOXHAY, ainsi que toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la finalisation de mon mémoire.

Table des matières

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | RESUME/ABSTRACT..... | 4 |
| 2 | INTRODUCTION..... | 6 |
| 3 | TENDON SAIN | 8 |
| 4 | PHYSIOPATHOLOGIE DE LA TENDINOPATHIE | 13 |
| 5 | TRAITEMENTS DES TENDINOPATHIES | 16 |
| 5.1 | Traitements conventionnels passifs..... | 16 |
| 5.1.1 | Les AINS :..... | 16 |
| 5.1.2 | Les orthèses :..... | 16 |
| 5.1.3 | Les thérapies physiques passives : | 17 |
| 5.1.4 | Les injections de corticostéroïdes : | 18 |
| 5.2 | Traitements actifs | 19 |
| 5.2.1 | L'entraînement excentrique :..... | 19 |
| 5.3 | Traitements plus récents..... | 21 |
| 5.3.1 | La thérapie par ondes de choc extracorporelles (ESWT) :..... | 21 |
| 5.3.2 | L'oxyde nitrique (NO) : | 22 |
| 5.3.3 | L'injection de MMP-inhibitrice : | 23 |
| 5.3.4 | La thérapie sclérotique : | 23 |
| 5.3.5 | L'injection de toxine botulinique (BTA) : | 23 |
| 5.3.6 | Les cellules souches : | 24 |
| 5.3.7 | Les injections de sang ou de plasma riche en plaquettes (PRP) : | 24 |
| 5.3.8 | La chirurgie :..... | 24 |
| 6 | PLATELET-RICH PLASMA (PRP) | 26 |
| 6.1 | Le platelet-rich plasma | 26 |
| 6.2 | Etudes réalisées/Revue de littérature | 30 |
| 6.2.1 | Rôles du PRP dans divers domaines médicaux :..... | 31 |
| 6.2.2 | Rôles du PRP dans la cicatrisation musculaire et tendineuse : | 31 |
| 6.2.3 | Rôles du PRP dans les tendinopathies : | 33 |
| 6.3 | Mode de préparation général du PRP | 37 |
| 6.4 | Partie expérimentale | 38 |
| 6.4.1 | Préparation du PRP : | 38 |
| 6.4.2 | Protocole des études biomécanique, biochimique et histologique sur les rats :..... | 39 |
| 6.4.3 | Résultats : | 42 |
| 6.4.4 | Discussion : | 52 |
| 7 | CONCLUSION | 53 |
| 8 | BIBLIOGRAPHIE | 55 |
| 9 | ANNEXES | 61 |

1 RESUME/ABSTRACT

Résumé :

Les tendinopathies sont des pathologies fréquentes qui touchent aussi bien les sportifs professionnels et occasionnels que la population générale.

Actuellement, de nombreux traitements sont décrits dans la littérature, mais il n'existe que peu de preuves permettant de supporter leur efficacité. De plus, malgré un traitement adéquat et suivi correctement, certaines tendinopathies se chronicisent.

C'est donc pour cela qu'une nouvelle thérapeutique des tendinopathies chroniques par injection de concentrés plaquettaires (*platelet-rich plasma* ou PRP) fait actuellement l'objet de nombreuses recherches. Ce traitement a déjà été évalué dans diverses études *in vitro* et *in vivo* et ses effets semblent non seulement efficaces dans les processus de réparation tissulaire, mais également dans la gestion des tendinopathies. Cependant, ces études sont peu nombreuses : une d'entre elles a rapporté l'efficacité du PRP dans le traitement des épicondylites et une autre, dans le traitement des tendinopathies rotuliennes.

Dans le but de renforcer les résultats des différentes études réalisées sur ce sujet, nous avons évalué la régénération tendineuse suite à l'injection de concentrés plaquettaires dans des tendons lésés. Ces expériences ont été effectuées sur des rats. Les résultats obtenus suite aux analyses biomécaniques, biochimiques et histologiques ont révélé une meilleure réparation tissulaire dans les tendons traités par PRP et ces expérimentations engendrent encore de meilleurs résultats lorsque du VEGF111 y était ajouté.

Par conséquent, on pourrait avancer l'hypothèse, qu'en clinique, la guérison des ruptures Achilléennes pourrait être améliorée par l'injection de *platelet-rich plasma*. Cette thérapeutique pourrait également être efficace dans le traitement des tendinopathies chroniques rebelles aux thérapies classiques et être envisagée avant un traitement chirurgical.

Cependant, des études randomisées effectuées à long terme et réalisées sur un plus grand nombre de sujets seraient utiles dans le but de confirmer la réelle efficacité du PRP.

Abstract :

Tendinopathies are frequent pathologies affecting both professional and occasional athletes as well as the general public. Nowadays, various treatments are described in the literature but there is little evidence to support their effectiveness. Moreover, unless cured with an adequate treatment which needs careful attention, tendinopathies tend to get chronic.

It is for these reasons that a new way of treating chronic tendinopathies with injections of platelet-rich plasma (PRP) is actually being the subject of a few studies. This treatment has already been evaluated in various studies both *in vitro* and *in vivo* and its effects seem efficient with the tissues repairing processes, as well as the general management of tendinopathies. However, these studies are not numerous: one of them demonstrated the efficiency of PRP in the treatment of epicondylitis while another was successful in curing patellar tendinopathies. In an effort to strengthen the results of the studies realised on this topic, we have evaluated the regeneration of tendinitis after an injection of PRP in hurt tendons. These experiments have been realised on rats. The results, obtained after biomechanics, biochemical and histological analyses were conducted, revealed a higher tissue recovery for tendons treated with PRP. Results are even better when VEGF111 was added to the PRP treatment.

Hence, we can make the assumption that, in clinical conditions, recovery from ruptured Achilles tendons could be ameliorated with the injections of *platelet-rich plasma*. This therapy could even be efficient in treating cases such as chronic tendinopathies that are immune to classic therapies and it could be tried before surgical treatment.

However, randomized studies to be realised in a longer term perspective and on a greater number of patients would be necessary and useful in order to confirm PRP's efficiency.

2 INTRODUCTION

La prévalence des affections musculosquelettiques est extrêmement élevée, estimée entre 2 et 65% (en fonction de l'âge et de la population étudiée). En traumatologie du sport, les pathologies d'hyperutilisation comptent pour 30 à 50% de toutes les blessures sportives (27).

Parmi celles-ci, la tendinopathie est la forme la plus typique et la plus commune aussi bien chez les athlètes que dans la population générale (27). De plus, elle est le trouble tendineux le plus courant, qui affecte une partie considérable de sportifs occasionnels et professionnels. Elle touche également un grand nombre de travailleurs qui exercent une tâche répétitive sur une même structure tendineuse (54).

Il est très difficile de réaliser une étude épidémiologique générale à propos des tendinopathies chez les sportifs en raison des cultures et habitudes sportives nationales variables. Cependant, des études épidémiologiques nationales sont essentielles pour chaque pays afin d'élaborer des programmes de prévention des blessures sportives (27).

Le terme « tendinopathie » est recommandé de nos jours pour décrire l'ensemble des conditions douloureuses qui se développent dans et autour du tendon en réponse à l'hyperutilisation (3, 4). Ce terme général remplace peu à peu les termes « tendinite » et « tendinose ». En effet, la « tendinite » correspond à un état histopathologique qui décrit la déficience du tendon et qui associe une inflammation intra-tendineuse et des douleurs. Le terme « tendinose », quant à lui, est employé pour décrire un état histopathologique sans signe inflammatoire ou en corrélation avec des symptômes cliniques (3, 4, 27).

Cliniquement, la tendinopathie est caractérisée par des douleurs lors d'activités physiques, par une diminution de la fonction, un gonflement localisé et parfois des crépitations palpables. Elle est directement en relation avec le volume des charges répétées auquel sont soumises les cellules tendineuses. En général, l'examen clinique révèle des douleurs à l'étirement, à la contraction isométrique et à la palpation. Même si le diagnostic reste essentiellement clinique, les examens complémentaires les plus utilisés afin de poser le diagnostic formel de tendinopathie sont l'échographie (US) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Les US fournissent des renseignements morphologiques excellents et restent des examens relativement peu coûteux. Quant à l'IRM, il s'agit d'une pratique plus onéreuse mais également beaucoup plus sensible que les US. Cependant cette extrême précision peut révéler des anomalies structurales pouvant ne pas toujours correspondre aux symptômes (3, 27, 54).

Plusieurs types de tendinopathies, aiguës, subaiguës et chroniques, peuvent être diagnostiquées en fonction de la durée des symptômes :

- de 0 à 6 semaines pour les aiguës.
- de 6 à 12 semaines pour les subaiguës.
- plus de 3 mois pour les chroniques.

La pathogenèse exacte des tendinopathies est actuellement mal comprise. Par conséquent, les tendinopathies évoluent souvent vers la chronicité, malgré un traitement adéquat et suivi correctement (27).

Actuellement, de nombreux traitements sont décrits dans la littérature, mais il n'existe que peu de preuves permettant de supporter leur efficacité.

En effet, aucune étude n'a pu prouver l'action bénéfique à long terme d'un traitement particulier pour les tendinopathies chroniques. Cependant, durant la période aiguë de la pathologie, certains traitements se sont avérés efficaces à court terme.

En raison du faible taux de guérison des tendinopathies chroniques, des recherches sont actuellement en cours dans le but de développer des thérapeutiques efficaces, telle que l'injection de concentré plaquettaire (PRP), traitement qui fera l'objet de notre mémoire.

Notre travail se subdivisera en deux parties distinctes.

La première contiendra des informations théoriques. Ainsi, nous commencerons par une description du **tendon sain**. Nous présenterons ensuite la **physiopathologie de la tendinopathie** et envisagerons enfin les **différentes modalités thérapeutiques** pour traiter les tendinopathies.

La seconde partie sera entièrement consacrée à une nouvelle thérapeutique des tendinopathies chroniques par injection de concentrés plaquettaires ou PRP (*platelet-rich plasma*). Celle-ci comportera une **description** précise du PRP, suivie d'une présentation des **études réalisées** à ce sujet. Enfin, une **partie expérimentale** clôturera ce chapitre. Cette dernière évaluera, chez des rats, les effets des injections de PRP ou de facteurs de croissance sur la cicatrisation des tendons d'Achille lésés.

3 TENDON SAIN

Les tendons attachent les muscles à leurs points d'insertion sur les os, sous forme de connexions puissantes mais souples. Ils permettent la transmission de la force de contraction du muscle à distance de celui-ci et entraînent le mouvement de l'articulation concernée. Ces structures d'attache sont peu extensibles mais flexibles (41, 52, 54).

Les tendons normaux peuvent se présenter sous différentes formes : des cordes arrondies, des bandes ayant la forme de lanières ou de rubans aplatis (41). Ils sont de couleur blanc brillant et ont une texture fibroélastique (27, 41, 54).

Le tendon est un tissu conjonctif dense, très riche en matrice extra-cellulaire (environ 80% du volume totale) dans laquelle sont étendus des éléments cellulaires (environ 20% de ce volume) (Figure 1). Par conséquent, le ratio cellule/matrice y est faible.

Parmi ces cellules, on compte majoritairement des fibroblastes (90 à 95 %), classifiés histologiquement en ténoblastes et en ténocytes.

→ Les ténoblastes sont des cellules immatures, en forme de fuseau (ovoïde), qui possèdent de nombreux organites cytoplasmiques, dont un appareil de Golgi volumineux, reflétant donc une activité de synthèse assez élevée. Lorsqu'ils vieillissent, les ténoblastes deviennent allongés et se transforment en ténocytes.

→ Les ténocytes, dont l'apparence est très allongée en coupe longitudinale, représentent un plus faible pourcentage des cellules tendineuses. Leur ratio noyaux/cytoplasme élevé suggère une activité métabolique plus faible que celle des ténoblastes.

Les 5 à 10 % des éléments cellulaires restant comprennent des chondrocytes (aux sites d'insertion à l'os), des cellules synoviales, et les cellules endothéliales et musculaires des vaisseaux sanguins (41, 52).

La matrice extra-cellulaire des tendons est composée de 70% d'eau et de 30% de masse sèche (constituants solides), qui est synthétisée et sécrétée par les fibroblastes (Figure 1). Cette dernière contient entre autres, du collagène de type I principalement (65-80% de la masse sèche) et de l'élastine, une protéine élastique (2% de la masse sèche). Le reste de la matrice, la substance fondamentale, est une matière solide composée de protéoglycan, de glycosaminoglycan, et de glycoprotéines (fibronectine, tenascin-C, etc.) (41).

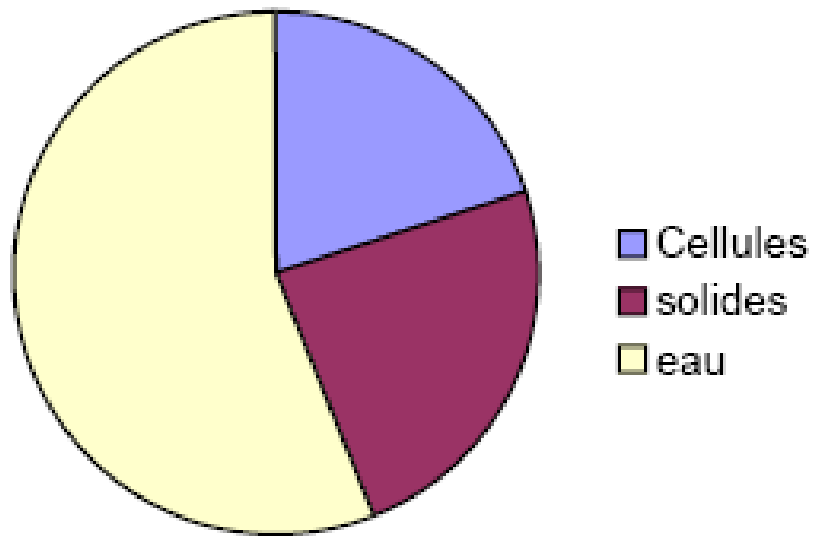


Figure 1. Composition du tendon :
Cellules et matrice (composée d'eau et de différents constituants solides (57).

L'unité fondamentale du tendon est la molécule de collagène, également appelée tropocollagène (Figure 2).

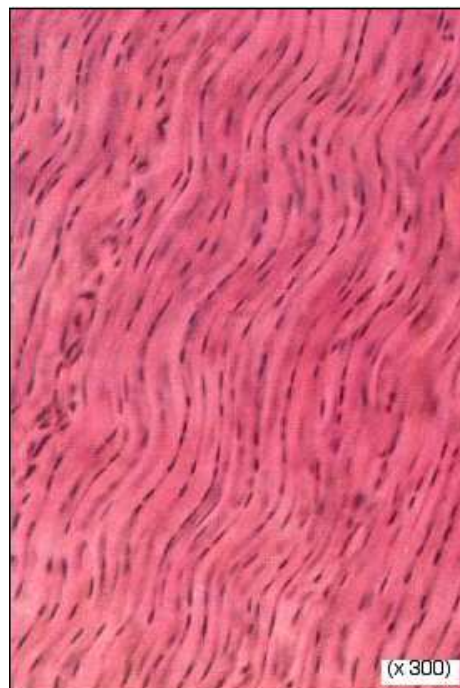


Figure 2. Histologie tendineuse.
Notez l'abondance des fibres de collagène regroupées en faisceaux très épais et parallèles. Les fibrocytes (dont on voit bien les noyaux sur ces préparations) sont peu nombreux et aplatis entre les faisceaux de collagène (58).

Plusieurs molécules de collagène sont regroupées pour former des micro-fibrilles qui sont par la suite regroupées en fibrilles, puis en fibres, et enfin en faisceaux (Figure 3).

Les fibrilles ainsi que les fibres de collagène sont entourées d'un amas de différents types de protéoglycanes.

Les faisceaux primaires, secondaires et tertiaires sont, quant à eux, réunis par une fine couche de tissu conjonctif lâche réticulaire appelée endoténon.

L'ensemble du tendon est, lui, recouvert par une autre couche mince (contigüe à l'endoténon), connue sous le nom d'épitenon. Celui-ci contient des vaisseaux sanguins, lymphatiques, et des nerfs, il entoure le tendon et s'étend en profondeur de celui-ci entre les faisceaux tertiaires.

Superficiellement, l'épitenon peut être entouré par le paraténon, un tissu conjonctif lâche contenant des fibrilles de collagène de types I et III, quelques fibrilles élastiques et un revêtement intérieur de cellules synoviales.

La grande stabilité mécanique du collagène confère au tendon ses caractéristiques de résistance et de rigidité (41, 52).

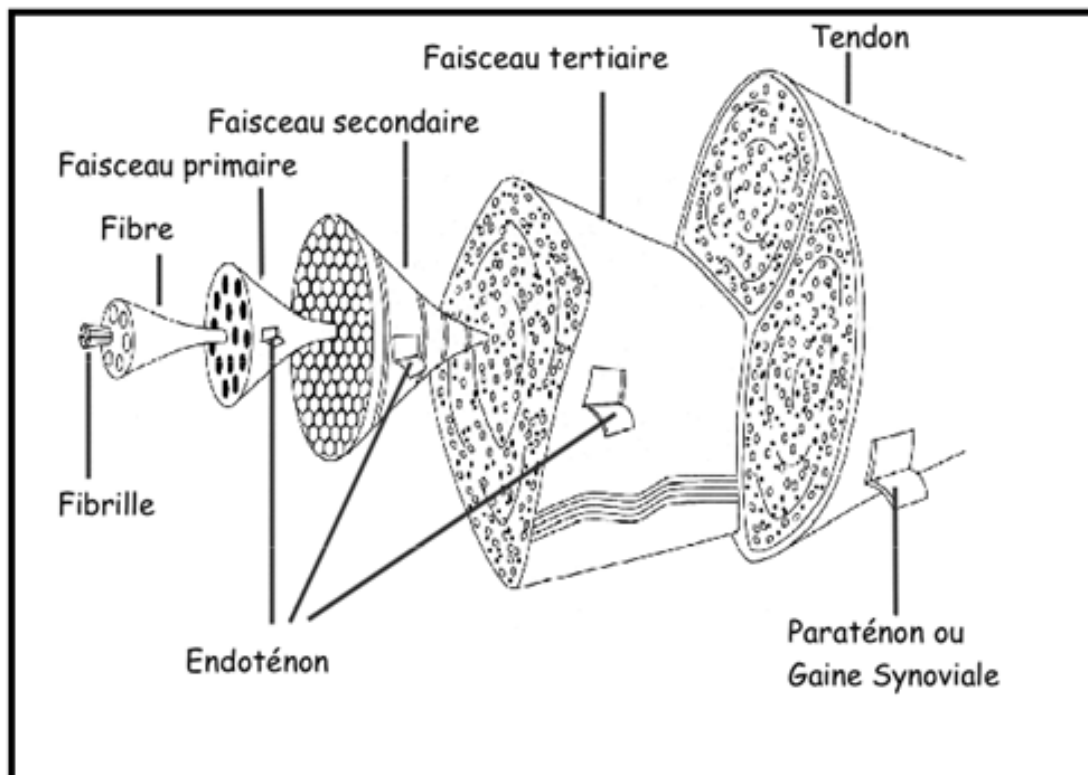


Figure 3.

Structure tendineuse : Arrangement du collagène en niveaux hiérarchiques de complexité croissante (41).

Il est possible d'observer des gaines synoviales (fibreuses) autour de certains tendons (Figure 4). Celles-ci sont retrouvées dans les zones sujettes à des stress mécaniques très importants, comme les tendons des mains ou des pieds, où une lubrification efficace est requise. Les mouvements du tendon à l'intérieur de cette gaine sont lubrifiés par du liquide synovial (41, 52).

Même si une gaine fibreuse n'est pas toujours présente, la surface du tendon est toujours lisse et dense, ne présentant que des connexions minimales avec les tissus avoisinants, ce qui permet une mobilité relativement libre du tendon (52).

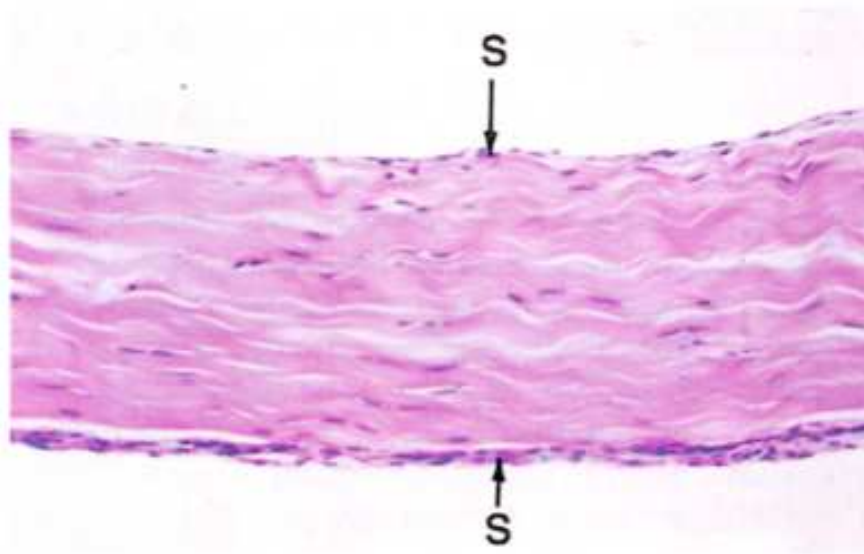


Figure 4.

Certains tendons sont recouverts à différents endroits, d'une gaine fibreuse bordée de synoviale S (52).

Les cellules fibroblastiques qui se trouvent entre les fibres de collagène, le long de l'axe tendineux, sont importantes pour maintenir le tendon en bonne santé (Figure 5). Elles peuvent se proliférer, synthétiser du collagène ainsi que tous les composants de la matrice extracellulaire. Elles participent également à la production d'énergie (41).

La consommation d'oxygène par les tendons est 7,5 fois inférieure à celle des muscles squelettiques. Ce faible taux métabolique des cellules fibroblastiques ajouté à la pauvre vascularisation tendineuse entraînent une cicatrisation lente après une blessure (41, 52).

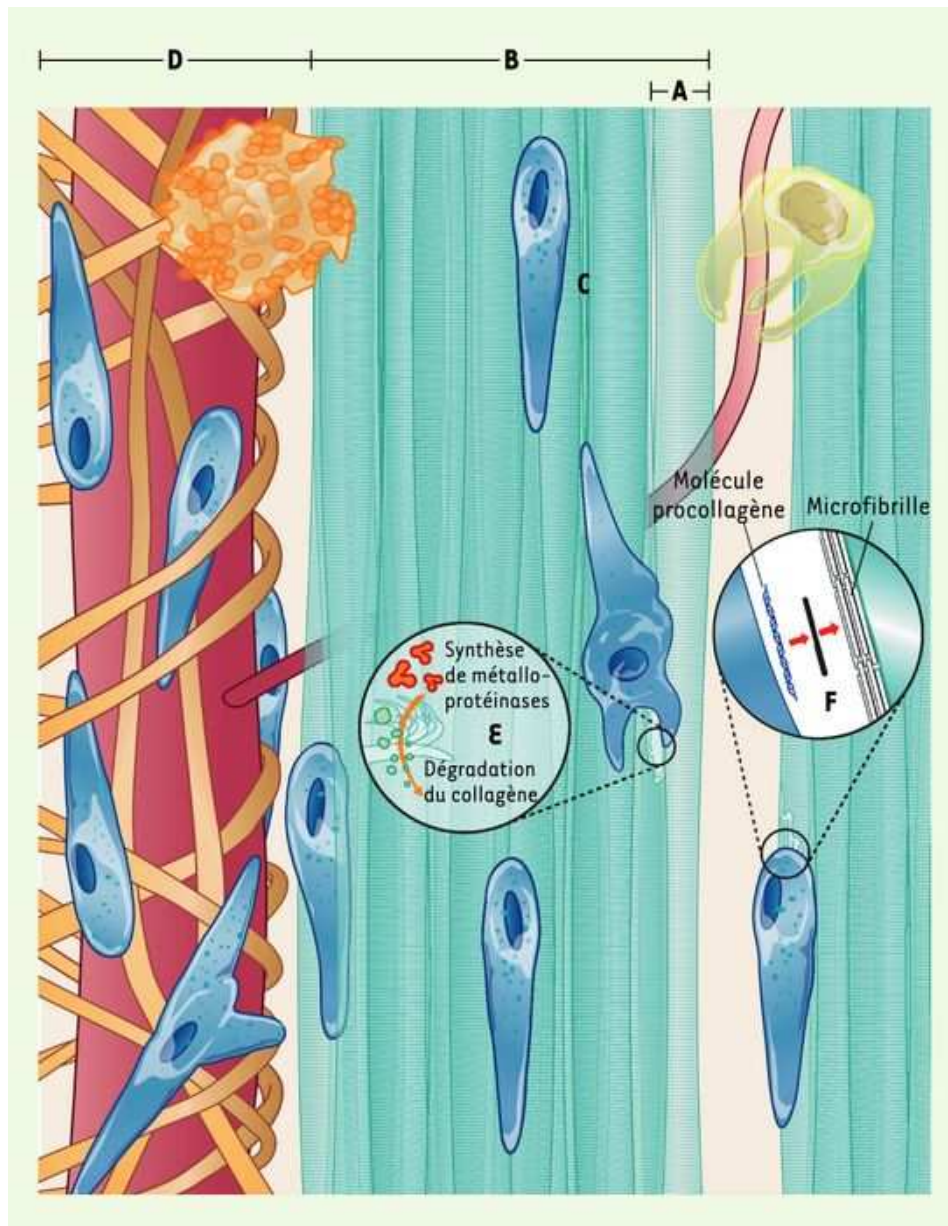


Figure 5.

Les fibres de collagène (*A*) sont regroupées en faisceaux primaires (*B*), entre lesquels reposent des ténocytes (fibroblastes tendineux) quiescents (*C*), dont le noyau est fusiforme.

Peu de vaisseaux sanguins irriguent la partie centrale du tendon.

Le paraténon (enveloppe externe du tendon) (*D*) est constitué de tissu conjonctif lâche parsemé de fibroblastes et de mastocytes. La densité vasculaire du paraténon est cinq à six fois supérieure à celle de la partie centrale du tendon.

En réponse aux stress mécaniques physiologiques, les ténocytes synthétisent à la fois des métalloprotéases (*E*) (composants de la matrice) et/ou des molécules de procollagène (*F*).

(59).

4 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA TENDINOPATHIE

La pathogénèse exacte de la tendinopathie reste mal connue. Cependant, un grand nombre de recherches et d'études, entre autres sur l'étiologie des tendinopathies, leur physiopathologie et l'origine des douleurs, sont entreprises depuis de nombreuses années. Celles-ci proposent différents résultats et différentes hypothèses que nous aborderons dans les paragraphes suivants.

L'étiologie semble multi-factorielle. Des facteurs intrinsèques et extrinsèques peuvent intervenir.

Parmi les premiers types de facteurs se retrouvent l'âge, le sexe masculin, les variantes anatomiques, la diminution de la perfusion vasculaire, des facteurs génétiques, l'obésité, le groupe sanguin type O, etc.

Les facteurs extrinsèques regroupent quant à eux les charges répétitives, la force excessive, les mouvements anormaux ou inhabituels, de nouvelles activités, des erreurs de planification d'entraînement, des chaussures ou équipements sportifs nouveaux ou trop vieux, la nutrition, certains médicaments (les corticostéroïdes locaux ou systémiques, les fluoroquinolones), la contraception orale chez la femme, les drogues, etc.

Certaines maladies peuvent aussi en être la cause, tels que les maladies infectieuses, l'arthrite rhumatoïde, le psoriasis, l'hyperparathyroïdie, l'hyperthyroïdie, l'hypertension, les maladies systémiques, le diabète, l'artériosclérose, etc.

Tous ces facteurs (24, 27, 54), intervenant parfois seuls, parfois en association, sont susceptibles d'engendrer des tendinopathies.

Cependant, le modèle explicatif le plus fréquemment accepté pour l'étiologie de la tendinopathie semble être la surcharge et l'hyperutilisation tendineuse (3, 15, 27, 41).

Il est à remarquer que les tendinopathies affectent aussi les sujets sédentaires. La surcharge et l'hyperutilisation tendineuses ne peuvent donc à elles seules expliquer la manifestation de la tendinopathie (15).

En cas de tendinopathie, les tendons présentent divers changements, d'une part, macroscopiques : gonflement du tendon, perte de propriétés mécaniques, fragilisation du tissu tendineux et changement de couleur (gris ou brun-jaune) (27, 54) ; et d'autre part, microscopiques, également révélés par divers examens tels que l'échographie et l'IRM (3, 4). Ces modifications seront développées ci-dessous.

Revenons tout d'abord, sur le terme proprement dit de « tendinopathie », remplaçant peu à peu celui de « tendinite » en raison de problèmes liés à sa définition. En effet, plusieurs études ont démontré qu'il n'y avait pas ou peu de cellules inflammatoires au sein des tendons exposés à l'hyperutilisation (4, 15). De plus, les modalités thérapeutiques traditionnelles basées sur la modulation de l'inflammation (comme par exemple les AINS) ont un succès limité dans le traitement chronique (3, 4).

Cependant, il existerait tout de même un processus inflammatoire en relation avec le développement de la tendinopathie et il est possible que l'inflammation joue également un rôle dans les tendinopathies chroniques. En effet, l'absence de cellules inflammatoires dans et autour de la lésion ne veut pas dire que des médiateurs inflammatoires ne sont pas impliqués dans sa pathogénie.

De fait, lors de la tendinopathie, les cellules endothéliales expriment et répondent à un réseau de médiateurs de l'inflammation, comme les interleukines, les prostaglandines, l'oxyde nitrique synthétase, les facteurs de croissance et d'autres modulateurs potentiels (glutamate, substance P), etc. (27).

Des changements se produisent également dans la matrice extracellulaire, au niveau de l'expression et de l'activité d'une variété d'enzymes la dégradant, les métalloprotéinases (ou MMPs) et en particulier, les collagénases et gélatinases. En plus de la libération de MMPs, on observe également une diminution des tissus inhibiteurs des MMPs (TIMPs), ce qui a pour conséquence une augmentation de l'activité protéolytique dans la dégénération tendineuse (3). La balance entre les MMPs et leurs inhibiteurs semble essentielle dans le maintien de l'homéostasie de la matrice extracellulaire du tendon (3, 14, 27). Les changements observés au niveau de la composition de la matrice du tendon sont donc réalisés d'une part par les médiateurs inflammatoires et d'autre part par les enzymes métalloprotéinases (27).

En cas de tendinopathie, d'autres observations ont aussi été faites.

Tout d'abord, l'expression de gènes codant pour des molécules de cartilage augmente et les ténocytes provenant du site de la tendinopathie produisent un nombre anormal de collagène III (54).

De plus, se produit une augmentation de la production de COX-2, de l'expression de phospholipase-A2 et de l'activation de protéine kinase, activant le stress (27).

Enfin, il est possible de faire les observations suivantes au microscope photonique : (3, 15, 27, 41, 54)

- les faisceaux de collagène sont désorganisés et discontinus, les fibres sont plus fines avec une perte de la structure hiérarchique caractéristique des tendons sains.
- la substance lâche (composée de protéoglycans et de glycosaminoglycans) de la matrice est plus importante. La concentration de glycosaminoglycans est donc plus élevée.
- changements de la cellularité : les ténocytes sont plus importants et plus nombreux, ne présentent plus leur forme normale de fuseau et possèdent des noyaux plus ronds.
- augmentation des vaisseaux sanguins et des nerfs. La néovascularisation est également vue sur l'écho-doppler.
- augmentation de l'apoptose cellulaire. Elle s'explique par le stress oxydatif et par la perte de cellules de tension homéostatique.

La tendinopathie est une pathologie douloureuse. Plusieurs études récentes se sont penchées sur l'origine de ces douleurs (15), tout en sachant que les changements macroscopiques et microscopiques jouent un rôle certain dans l'apparition de la souffrance physique.

Tout d'abord l'ancienne théorie de la « tendinite », qui disait qu'un processus inflammatoire était la cause des douleurs chroniques dans le tendon, est presque abandonnée, car lors d'examens histologiques, aucune cellule inflammatoire n'a été détectée dans les tendinopathies et, de plus, les études de microdialyse n'ont pas montré d'augmentation de prostaglandines E2 dans les douleurs tendineuses chroniques.

Une théorie traditionnelle suggère que la douleur provient de la séparation des fibres de collagènes, dans les cas sévères de tendinopathie. Mais cette théorie a été fortement contestée par des arguments convaincants. En effet, l'excision de collagène à partir de tendons rotuliens lors d'un prélèvement d'auto-greffe cause très peu de douleur au niveau du site donneur.

A l'aube du 2^{ème} millénaire, Khan *et al* ont proposé une nouvelle théorie intéressante, celle de l'hypothèse « biochimique ». Celle-ci suggère que la production locale de substances signales peut avoir des effets sur les changements tissulaires, sur la régulation vasculaire et/ou le signalement de la douleur et donc que des médiateurs biochimiques (substance P, acétylcholine, cathécholamines) présents dans le tissu tendineux peuvent influencer ou irriter les nocicepteurs, dans et aux alentours du tendon. Ces dernières années, d'autres études ont fourni la preuve d'une production locale, non-nerveuse de substances signales, au niveau des ténocytes, normalement produites par les neurones. Ces résultats renforcent l'hypothèse « biochimique ». Il est également intéressant de savoir qu'une association a été notée entre le degré de vascularisation (pathologique) et le niveau de douleur chez les patients souffrant de tendinopathies (15).

5 TRAITEMENTS DES TENDINOPATHIES

Ce chapitre est consacré à la description des différents traitements des tendinopathies. Les divers procédés sont présentés selon plusieurs critères dont les résultats attendus, leur éventuelle efficacité et parfois les effets secondaires.

5.1 TRAITEMENTS CONVENTIONNELS PASSIFS

5.1.1 LES AINS :

Les AINS sont des substances médicamenteuses, dont le but est de réduire l'inflammation en inhibant la synthèse de facteurs inflammatoires (cellules inflammatoires, prostaglandines, interleukines, etc.).

Le fait d'associer l'administration locale (patches, gel) et la prise orale d'AINS semble être une technique efficace pour traiter, soulager à court terme des douleurs de phase aigüe associées à une hyperutilisation du tendon (2, 4, 27).

Cependant, aucune étude n'a pu démontrer l'efficacité à long terme des AINS dans le traitement des tendinopathies chroniques (4).

De plus, leur utilisation à long terme augmente le risque de complications gastro-intestinales, cardio-vasculaires et rénales associées à ces médicaments (4, 27).

5.1.2 LES ORTHÈSES :

Les orthèses peuvent être utiles pour modifier la direction de la force agissant sur l'insertion osseuse, pour renforcer les stimuli proprioceptifs ou pour corriger les troubles de la statique.

Une étude récente a montré qu'un traitement avec orthèses suivi pendant 12 semaines améliore les symptômes des patients présentant une tendinopathie chronique du corps du tendon d'Achille et que les effets seraient similaires à ceux d'un programme excentrique (43).

D'autres études rapportent que les effets des orthèses sont supérieurs à ceux de la physiothérapie en ce qui concerne les activités de tous les jours, mais pas en ce qui concerne le soulagement de la douleur à court-terme (27).

5.1.3 LES THÉRAPIES PHYSIQUES PASSIVES :

En ce qui concerne les thérapies physiques et passives comme les ultrasons, l'ionophorèse avec des AINS, le massage transverse profond, l'acupuncture, ou le laser à bas niveau, certaines études ont montré des effets positifs (diminution des douleurs, amélioration de la fonction) de ces traitements dans la gestion des tendinopathies. Ces observations valent en général, pour l'ensemble des thérapies physiques, sauf pour le laser, qui n'est généralement pas recommandé pour traiter les tendinopathies.

Ci-dessous, voici une brève description des effets des différents traitements passifs :

Les ultrasons sont utilisés pour leurs effets antalgique, fibrolytique et thermique. Ils peuvent aussi exercer une action anabolique au niveau de la synthèse de collagène par les fibroblastes. Leur utilisation est principalement indiquée dans les épicondylites latérales et en cas de tendinopathies calcifiantes d'épaule (4, 19, 27).

L'ionophorèse utilise des courants ioniques pour libérer localement des substances médicamenteuses, principalement des corticostéroïdes et des AINS (4).

Le massage transverse profond (MTP) est souvent utilisé dans le traitement des tendinopathies. Il s'effectue perpendiculairement aux fibres tendineuses sur la zone la plus douloureuse, et permet de mobiliser celles-ci par rapport au plan sous-jacent fixe. Très peu d'études ont été réalisées sur ce sujet, les résultats obtenus sont bénéfiques mais pas plus que pour les autres thérapies physiques (4, 27). Cependant, la revue Cochrane ne montre aucune évidence du bénéfice clinique (dans le contrôle de la douleur) du MTP pour traiter les tendinopathies de la bandelette de Maissiat, chez les coureurs (10).

Pour l'acupuncture, un nombre très limité d'études a prouvé certains effets bénéfiques à court terme en comparaison avec le groupe placebo. Ces observations ont principalement été faites dans l'invalidité et les douleurs d'épaule (2, 23). Cependant, cette modalité de traitement est fort controversée (27).

Actuellement, il existe peu d'articles disponibles pour soutenir l'utilisation de la plupart des thérapies physiques. Une pratique efficace pouvant retenir notre attention est l'application d'ultrasons dans le traitement des tendinopathies calcifiantes d'épaule (4, 19, 27).

Il est utile et nécessaire de réaliser d'autres études à ce sujet pour pouvoir supporter l'efficacité ou non de ces diverses thérapies et instaurer le régime le plus efficace pour le traitement des tendinopathies.

5.1.4 LES INJECTIONS DE CORTICOSTÉROÏDES :

L'emploi de corticostéroïdes est devenu une pratique courante. Dans le but de réduire l'inflammation locale et la douleur, les cliniciens utilisent les injections de corticostéroïdes pour le traitement d'une variété de conditions articulaires telles que l'arthrite rhumatoïde, la synovite et diverses pathologies abarticulaires, telles que la tendinopathie, la ténosynovite et la bursite (11).

En ce qui concerne le **mécanisme d'action**, les suspensions de corticostéroïdes agissent au prorata de quantités/minute de substance active apparaissant par dissolution de la surface des cristaux en contact avec le tissu enflammé. Dans les articulations, le corticostéroïde est capté par les cellules synoviales, puis graduellement absorbé par le sang, puis éliminé (6).

Les corticostéroïdes exercent leurs multiples effets sur les cellules impliquées dans les réponses immunitaires et inflammatoires principalement par modulation de la transcription d'un grand nombre de gènes. Ils agissent directement sur des récepteurs corticostéroïdiens nucléaires pour contrôler le niveau de synthèse du mRNA (12).

Leur effet est particulièrement profond tant sur l'œdème que sur le nombre de lymphocytes, de macrophages et de mastocytes.

Les corticostéroïdes injectés or et dans les tissus mous agiraient via :

- suppression de l'inflammation dans les maladies systémiques inflammatoires (arthrite rhumatoïde, etc.).
- suppression des flambées inflammatoires dans les maladies articulaires dégénératives.
- interruption du cycle inflammatoire vicieux « dommage-réparation-dommage » lequel est postulé générer une réponse inflammatoire continue de faible intensité inhibitrice de la réparation tissulaire et de la cicatrisation, formatrice d'adhésions défavorables.
- chondroprotection directe éventuelle via le métabolisme du cartilage ou d'autres effets non liés à l'activité anti-inflammatoire des corticostéroïdes (42).
- altération de la libération de substances chimiques nocives dans le traitement des tendinopathies (30).

Généralement, l'utilisation d'injections de corticostéroïdes dans le cas des tendinopathies rapporte de bons résultats dans le soulagement de la douleur à court terme (< ou = 6 semaines) (4).

Dans les cas aigus, l'injection locale est rarement nécessaire, mais devient plus utile dans les cas subaigus pour lesquels aucune amélioration n'a été obtenue après un traitement (thérapies physiques, etc.) suivi correctement depuis au moins 3, 4 semaines (27).

Certaines études défendent le fait que dans une bonne pratique médicale, les injections de stéroïdes ne devraient être réalisées que dans le

seul but de diminuer la douleur afin de pouvoir passer la phase hyperalgique et dès lors débiter la rééducation (plus particulièrement excentrique) aussi tôt que possible (51).

Cependant, l'efficacité à long terme (au-delà de 6 mois) dans le traitement des tendinopathies chroniques n'a pas été démontrée (4).

De plus, certains risques et effets défavorables sont associés aux injections de corticostéroïdes. Parmi ceux-ci, citons la rupture tendineuse, le risque d'infection, l'anaphylaxie, la réponse vagale, l'atrophie de la peau et l'hypopigmentation, des niveaux élevés de glucose sanguin chez les patients diabétiques et une augmentation temporaire de la pression artérielle (27).

5.2 TRAITEMENTS ACTIFS

5.2.1 L'ENTRAÎNEMENT EXCENTRIQUE :

Stanish (51) est le premier à avoir suggéré et expérimenté en 1986 les exercices excentriques sur les tendinopathies du tendon d'Achille. Plus récemment ce principe a été appliqué pour traiter les tendinopathies patellaires et les épicondylites.

Depuis, plusieurs études démontrent que les exercices excentriques se sont avérés efficaces dans la gestion des tendinopathies chroniques, particulièrement pour les tendons d'Achille et rotuliens. Ils sont maintenant devenus une pratique clinique courante (45).

Ce traitement actif permettrait, après un certain temps d'application, non seulement de traiter la tendinopathie, mais aussi d'éviter les récives (27).

La charge appliquée en excentrique sur le tendon améliore l'alignement des fibres de collagène, stimule la formation du cross-linking du collagène, encourage l'activité des fibroblastes et prévient les adhésions entre le tendon en voie de guérison et les tissus adjacents (27).

Différentes théories tentent d'expliquer les bienfaits observés dans les tendinopathies lors de l'entraînement excentrique.

Stanish et Curvin pensent que lors d'exercices excentriques, le tendon est soumis à des forces plus importantes que lors d'exercices concentriques et dès lors à un plus grand stimulus de remodelage et de remaniement des tissus (45).

Ils ont également suggéré que les effets positifs pouvaient être attribués aux effets de l'étirement, c'est-à-dire aux effets de l'allongement de l'unité muscle-tendon. Ceci réduit la tension ressentie par le tendon durant le mouvement (27, 32, 45).

Mais, d'autres pensent que les bénéfices des exercices excentriques ne proviennent pas des effets de l'allongement, mais de ceux de la charge appliquée à l'unité muscle-tendon, accompagnée d'une hypertrophie et d'une augmentation de la résistance à la traction (27, 32).

D'autres théories controversées tentent d'expliquer les effets positifs par des modifications de la néovascularisation et du flux sanguin dans les capillaires, lors de l'entraînement excentrique (27, 32, 45).

Des études sur les tendinopathies achilléennes ont montré une influence de l'entraînement excentrique par rapport au concentrique sur l'imagerie du tendon : un amincissement et une normalisation de la structure tendineuse sur l'IRM et à l'échographie après le protocole d'entraînement (39, 50).

Récemment, les effets des exercices excentriques sur les épicondylites latérales ont également été étudiés. Une étude récente sur un protocole d'exercices excentriques isocinétiques a rapporté des résultats prometteurs (13), une autre, au contraire, ne montre pas de différence significative entre les groupes traités par glace + étirement, glace + étirement + renforcement concentrique et glace + étirement + renforcement excentrique. Cependant, le groupe traité par renforcement excentrique ne présente pas d'exacerbation des douleurs (32).

Dans plusieurs études concernant le tendon d'Achille, les résultats obtenus pour les enthésopathies étaient clairement insatisfaisants par rapport à ceux obtenus pour les tendinopathies corporéales (17, 45), mais de nouvelles recherches ont montré que de bons résultats cliniques pouvaient être également observés dans le cas de la tendinopathie d'Achille d'insertion, sans charge et en démarrant en légère dorsiflexion pour éviter l'impingement (conflit) entre le tendon, la bourse et l'os (25).

Pour faire exécuter les exercices excentriques, les bénéfices de la machine isocinétique (Figure 6) sont bien connus. Celle-ci permet de préciser et de quantifier la résistance appliquée, de réaliser des évaluations et un suivi. Elle peut également limiter l'amplitude du mouvement réalisé, adapter de manière permanente la résistance, et donc permettre de réaliser des exercices à vitesse élevée ou non, et tout cela sous le contrôle du kinésithérapeute grâce à un feedback sur écran (27).



Figure 6. Appareil d'isocinétisme.

Plusieurs inconvénients ont cependant été observés. Chez les patients sédentaires, les résultats obtenus peuvent ne pas être aussi bénéfiques que chez les sportifs, l'adhérence des patients au protocole de renforcement excentrique nécessite beaucoup de motivation et les exercices peuvent parfois être douloureux (27, 32, 45).

Plusieurs études ont donc démontré que le traitement des tendinopathies par entraînement excentrique pouvait aboutir à de bons résultats cliniques avec ou sans charge lourde, et devrait avoir des résultats à court terme supérieurs que l'entraînement concentrique (27).

Ce traitement stratégique est considéré comme le traitement standard pour traiter les tendinopathies chroniques (tendinopathie d'Achille, patellaire et épicondylite), même si plusieurs études systématiques de littérature ont démontré avec peu de preuves l'efficacité supérieure de ce traitement comparé aux étirements, aux exercices concentriques, aux US, massages et/ou attelles.

5.3 TRAITEMENTS PLUS RÉCENTS

5.3.1 LA THÉRAPIE PAR ONDES DE CHOC EXTRACORPORELLES (ESWT) :

Dans les études réalisées, ESWT reste une option de traitement controversée pour les tendinopathies. Il existe une très grande différence au niveau des résultats mais aussi au niveau du protocole de traitement, ce qui rend difficile les comparaisons entre études (4, 49).

Une étude n'est donc valable que pour un appareil testé avec des paramètres préréglés spécifiques et pour une indication précise.

En effet, de nombreuses variables sont associées à ce traitement.

Les ondes de choc sont produites par un générateur qui permet la conversion de l'énergie électrique en énergie mécanique. Il en existe **trois types** : les **générateurs** électrohydrauliques, électromagnétiques et piézoélectriques. La focale plus grande et l'énergie positive plus forte des générateurs électro-hydrauliques expliqueraient leur plus grande efficacité.

De plus, pour chaque appareil, de nombreux paramètres réglables peuvent influencer le traitement : les **énergies** développées par les appareils peuvent être de **basse, moyenne** et **haute** énergie (mJ/mm^2 en générale), le **type** d'ondes peut être **radial** ou **focal**. D'autres paramètres doivent être également préréglés, telles **l'intensité** (énergie totale par ondes de choc ou par session), la **fréquence** des ondes et leur **répétition** (nombre de chocs).



Figure 7. Appareil de thérapie par ESWT.



Figure 8. Thérapie par ESWT en cas de tendinopathie achilléenne.

Le seul critère demandé dans la plupart des études est la nécessité que le patient ressente une douleur durant l'application du traitement. Des études ont démontré qu'une anesthésie locale diminuait l'efficacité du traitement (27).

Le mécanisme par lequel ESWT fournirait un soulagement de la douleur ou améliorerait la guérison du tendon n'est pas clair, mais le but serait de stimuler l'activité cellulaire, d'encourager la revascularisation et d'augmenter le flux sanguin, donc de réactiver les différents processus de réparation tissulaire (4, 8, 27).

Les effets secondaires, qui sont clairement dose-dépendant sont habituellement sans gravité : gonflement des tissus mous, érosions cutanées, hématome, douleur locale. Mais certains cas rapportés sont plus graves : ruptures tendineuses, dégâts du cartilage articulaire ou ostéonécrose de la tête humérale (27).

Il est difficile de faire des conclusions avec les données actuelles, mais une chose évidente est l'efficacité de cette modalité thérapeutique pour traiter les tendinopathies calcifiantes de la coiffe des rotateurs, surtout avec une focalisation exacte de l'ESWT (4, 27, 49). On peut également assurer que les ondes de choc à haute énergie donnent de meilleurs résultats dans le traitement des tendinopathies que celles à basse énergie (27).

5.3.2 L'OXYDE NITRIQUE (NO) :

L'Oxyde nitrique (NO) est une molécule soluble produite par une famille d'enzymes appelées les synthétases de l'oxyde nitrique (NOS).

En large dose, le NO peut être toxique, mais en petite quantité, doses physiologiques, il agit comme un messenger cellulaire et semble avoir la capacité d'améliorer la guérison du tendon après une blessure et de stimuler la synthèse de collagène.

Les effets bénéfiques du NO semblent significatifs : soulagement de la douleur, augmentation de la puissance et amélioration de la fonction de la zone concernée.

L'effet secondaire le plus fréquemment rencontré dans cette modalité de traitement est la céphalée. Cette dernière devient parfois trop importante et peut pousser le patient à arrêter le traitement (4, 27).

5.3.3 L'INJECTION DE MMP-INHIBITRICE :

La substance utilisée est l'aprotinine. Elle agit en inhibant l'action des MMPs.

Les supprimeurs de l'inflammation peuvent ne pas inhiber complètement la dégradation tendineuse provoquée par les MMPs, tandis que cette thérapie qui vise directement les MMPs peut être plus efficace.

L'injection d'aprotinine (MMP inhibitrice) semble bénéfique dans le traitement des tendinopathies d'Achille et patellaire.

L'effet secondaire le plus important des injections d'aprotinine est l'anaphylaxie. Elle est particulièrement observée après une utilisation répétée de ce médicament (27, 40).

5.3.4 LA THÉRAPIE SCLÉROTIQUE :

La thérapie sclérotique implique l'injection dans un vaisseau sanguin d'un agent sclérosant, le polidocanol. Celui-ci provoque la sclérose du vaisseau (4).

Dans une tendinopathie, il existe une prolifération de petits vaisseaux sanguins et de nombreuses fibres nerveuses semblent voyager dans un voisinage immédiat de ces zones de néovascularisation. Il est possible que ces fibres nerveuses soient génératrices de la douleur dans les tendinopathies chroniques (27).

Le but de cette thérapie est donc d'injecter du polidocanol sous guidance de l'écho-Doppler dans les zones de néovascularisation pour ainsi non seulement engendrer la sclérose de ces vaisseaux mais aussi éradiquer la douleur générée par les fibres nerveuses.

Certaines études ont rapporté de bons résultats à court-terme (diminution des douleurs et augmentation de la force) dans les épicondylites et les tendinopathies d'Achille corporéales (38, 55).

5.3.5 L'INJECTION DE TOXINE BOTULINIQUE (BTA) :

Pour traiter l'épicondylite, certains articles (44, 53) envisagent la possibilité de réaliser des injections de BTA dans les muscles radiaux.

La paralysie provoquée par le BTA réduirait les contraintes de traction appliquées sur l'enthèse. L'inhibition des substances algogènes (glutamate, substance P) et la destruction de fibres sympathiques pré-ganglionnaires sembleraient être également des facteurs importants pour expliquer l'effet antalgique.

Mais les résultats sont contradictoires et ne paraissent pas bénéfiques. De plus, cette modalité thérapeutique est coûteuse.

5.3.6 LES CELLULES SOUCHES :

Théoriquement, les cellules souches pluripotentes peuvent être isolées et par la suite délivrées dans la zone intéressée, comme par exemple un tendon dégénéré.

Ensuite, soit elles jouent le rôle de signal local ou soit en ajoutant des facteurs exogènes, les cellules pluripotentes peuvent se différencier en la lignée de cellules nécessaires, par exemple des ténocytes (4).

5.3.7 LES INJECTIONS DE SANG OU DE PLASMA RICHE EN PLAQUETTES (PRP) :

Cette méthode consiste à injecter des concentrés de plaquettes (*platelet-rich plasma*) dans le tendon blessé.

Les plaquettes, une fois activées, vont ensuite libérer des facteurs de croissance qui renverseraient potentiellement le processus dégénératif de la tendinopathie et encourageraient la régénération du tendon sain (4). Ces différents facteurs de croissance ont des actions spécifiques et interviennent lors de différents stades durant le processus de guérison (4, 27).

Le PRP, déjà utilisé avec succès dans différents domaines médicaux (chirurgie maxillo-faciale, orthopédique, etc.), a également démontré son efficacité en laboratoire et *in vivo*, dans les processus de cicatrisation et réparation des muscles, tendons et des ligaments.

Cette modalité thérapeutique, qui permettrait d'éviter une intervention chirurgicale, est actuellement l'objet d'expériences cliniques dans les cas de **tendinopathies chroniques** et rebelles aux traitements classiques.

Ce traitement novateur sera développé et détaillé dans la seconde partie de ce mémoire.

5.3.8 LA CHIRURGIE :

La chirurgie est pratiquée dans certaines tendinopathies spécifiques :

- tendinopathies et conflits sous-acromiaux de l'épaule, et plus particulièrement du sus-épineux, et ce, d'autant plus qu'il existe un élément anatomique susceptible d'engendrer le conflit ;
- épicondylites rebelles et résistantes à un traitement médical supérieur ou égal à six mois ;
- ténosynovites de De Quervain, dont on soulignera le caractère rebelle et récidivant ;
- tendinopathies rotuliennes, fréquentes dans les sports d'impulsion (basketball, volleyball, etc.) ;

- tendinopathies de passage du tenseur du fascia lata (opération de NOBLE) ;
- tendinopathies d'Achille rebelles, pour autant que les étiologies spécifiques aient été écartées et que les corrections par semelles adaptées se soient révélées inefficaces (1).

Dans le cas des autres tendinopathies, la chirurgie reste parfois la dernière option à envisager, après avoir essayé en vain toutes les modalités thérapeutiques non-opératives (27).

Cependant, son coût est évidemment plus important. Le taux de morbidité est naturellement plus élevé par rapport à celui des thérapies physiques passives et la réhabilitation post-opératoire est prolongée.

6 PLATELET-RICH PLASMA (PRP)

6.1 LE PLATELET-RICH PLASMA

L'efficacité du PRP dans le traitement des tendinopathies chroniques serait liée à sa concentration élevée en plaquettes. Après préparation, celles-ci peuvent devenir 2 à 10 fois plus concentrées que dans le sang complet (28, 35).

Les **plaquettes** exercent différentes fonctions essentielles au processus normal d'**hémostase** : elles s'agrègent pour former une surface procoagulante au pourtour d'une blessure, puis cet agrégat plaquettaire est remplacé par de la thrombine et enfin par de la fibrine.

Elles jouent également un rôle dans le processus d'**inflammation** par la sécrétion de facteurs de perméabilité vasculaire, par leur capacité à promouvoir le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, et par la synthèse de prostaglandines.

Elles interviennent aussi dans les systèmes de **défense immunitaires** grâce à leurs récepteurs de surface aux IgE.

Et ces dernières années, plusieurs recherches, essentiellement *in vitro*, ont étudié le rôle « accélérateur » des plaquettes dans la **réparation** et la guérison des différents **tissus** : os, muscles et tendons (28, 52).

La réparation tissulaire se déroule habituellement selon 3 étapes principales (Figure 9) :

- La **phase inflammatoire** : la cascade de la coagulation est enclenchée, les plaquettes s'agrègent, libèrent diverses cytokines, facteurs de croissance et facteurs hémostatiques ; un caillot se forme autour de la blessure ;
- La **phase proliférative** : invasion du site blessé par des macrophages, polynucléaires neutrophiles, etc. qui éliminent les débris nécrosés ; migration et prolifération de fibroblastes qui synthétisent des substances de fond (collagènes, etc.) ; début de la revascularisation : les cellules endothéliales migrent sous l'influence chimiotactique ;
- La **phase de remodelage** : diminution du contenu cellulaire et vasculaire, accroissement de la quantité de collagène de type 1 ; le collagène devient plus organisé et va se lier à la nouvelle matrice qui vient de se former hors de la zone blessée ; les cellules épithéliales migrent progressivement à partir des berges de la plaie, cette épithélialisation peut durer jusqu'à 2 ans.

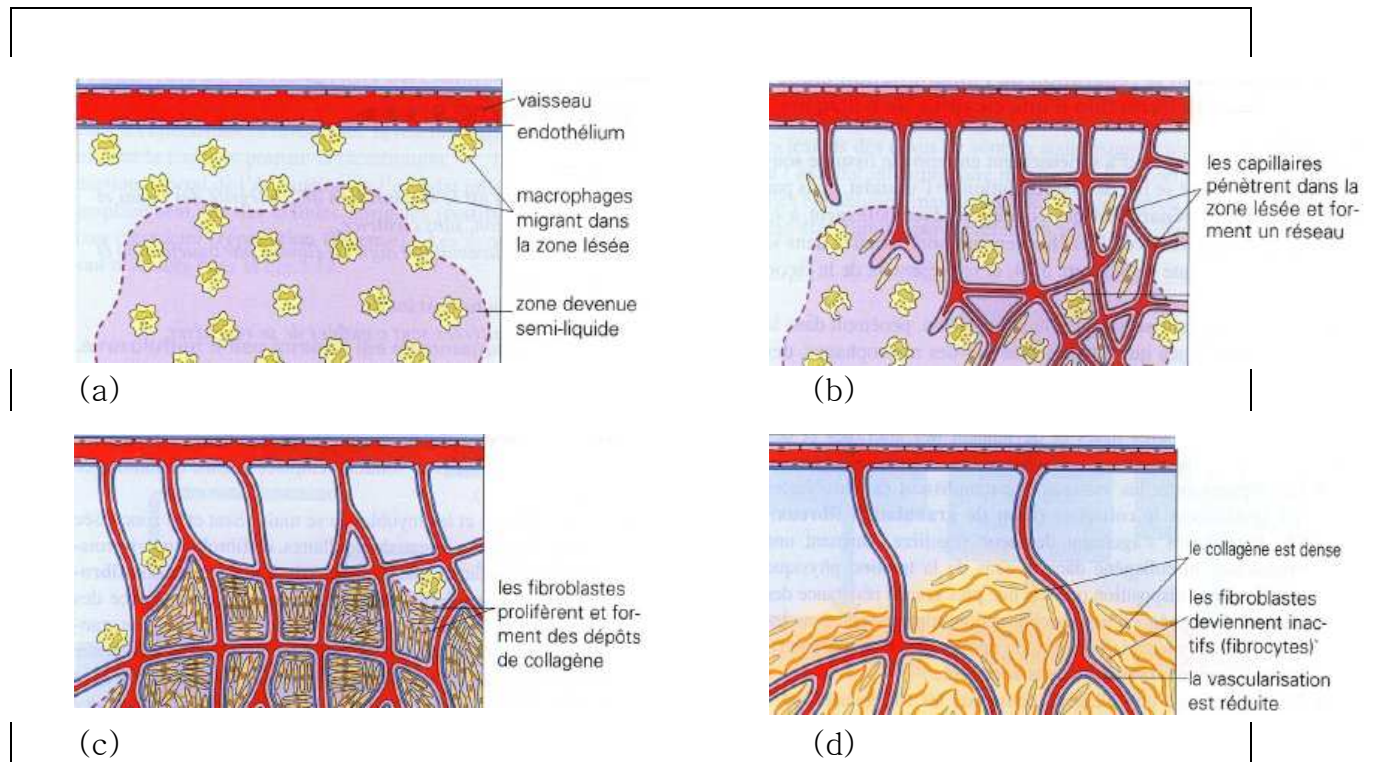


Figure 9. La réparation tissulaire (60).

Pour bien comprendre les propriétés réparatrices des plaquettes ainsi que leurs autres fonctions, il est utile de rappeler quelques notions les concernant.

Appelées également thrombocytes, les plaquettes sont des composants du sang, qui se forment dans la moëlle osseuse par fragmentation du cytoplasme d'énormes cellules, les mégacaryocytes. Les plaquettes sanguines sont des particules anucléées, rondes ou ovales, de taille variant de 1,5 à 3,5 μm de diamètre. Elles contiennent la plupart des organites cytoplasmiques des autres cellules, incluant mitochondries, microtubules, granules de glycogène, lysosomes, microperoxyosomes, éléments golgiens occasionnels et ribosomes, ainsi que des systèmes enzymatiques pour les respirations aérobie et anaérobie. Leur cytoplasme renferme également des granulations, qui sont plus visibles en microscopie électronique que les autres organites, ce sont essentiellement les granules denses et les granules alpha (Figure 10).

Après leur adhésion au site lésé, les plaquettes vont être activées (Figure 11) par le collagène sous-endothélial et par la thrombine générée à leur surface, ce qui entraîne la libération du contenu de leurs granules.

Les **granules denses** contiennent différentes substances nécessaires à l'hémostase : la sérotonine (provenant du plasma), l'histamine, l'épinéphrine et l'ADP (agent agrégant). Ils contiennent également du calcium ionisé (Ca^{++}), cofacteur essentiel à l'agrégation plaquettaire mais aussi modulateur de la prolifération et de la différenciation des kératinocytes. Ils sont moins nombreux que les granules alpha (2 à 10 par cellule) et de petite taille.

Les **granules alpha** sont plus nombreux (20 à 200 par cellule) et de taille plus grande. Ils renferment diverses protéines d'adhésion, notamment le facteur de Von Willebrand, mais aussi des facteurs de coagulation, des facteurs de croissance, des cytokines (27, 52) (61,62).

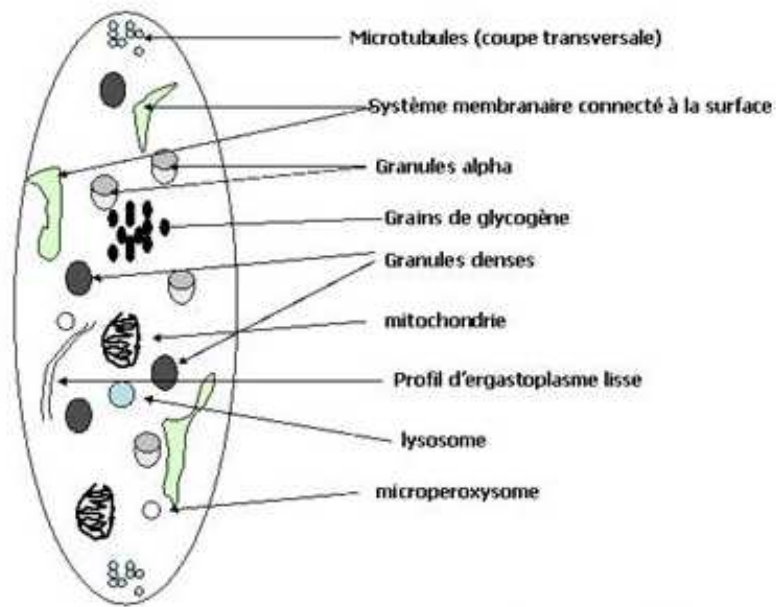


Figure 10. Représentation schématique d'une plaquette sanguine (61).

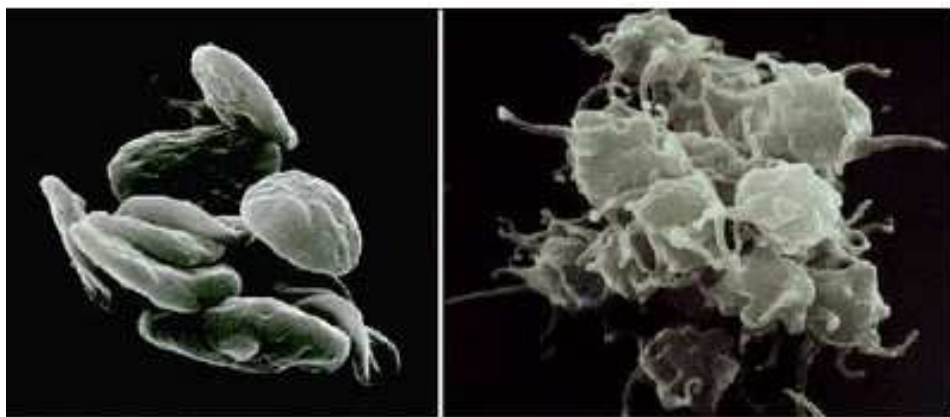


Figure 11. A gauche : Plaquettes au repos, lisses et de forme discoïde. A droite : Plaquettes activées de forme irrégulière, possédant de nombreux pseudopodes.

Les plaquettes, lorsqu'elles sont activées, peuvent donc libérer par exocytose des **facteurs de croissance** (GF), qui exercent des actions spécifiques lors de la réparation tissulaire.

Ils peuvent être également produits par des cellules extrinsèques (comme les macrophages) et intrinsèques (comme les cellules de l'épithélium).

Pour être actifs, ils requièrent la présence de récepteurs spécifiques.

Ils agissent habituellement en synergie avec d'autres molécules de signalisation ou d'autres GF et leur action est souvent dose-dépendante.

Certains facteurs de croissance interviennent de manière importante dans la guérison des tendons (5, 37). Ci-dessous, en voici une description des 5 principaux :

- **Insuline-like growth factor-1 (IGF-1)**

IGF-1 est une simple chaîne de polypeptide ayant une structure homologue à la pro-insuline. Elle est impliquée aussi bien dans la croissance du corps normal que dans la guérison de processus pathologiques.

IGF-1 peut se lier à 2 types de récepteurs et est régulé par des protéines liant spécifiquement IGF.

C'est un médiateur important dans toutes les phases de guérison d'une blessure, mais particulièrement pendant la phase inflammatoire et proliférative.

L'expression d'IGF-1 augmente fortement durant la phase inflammatoire précoce d'un traumatisme. Elle favorise la prolifération et la migration des fibroblastes et d'autres cellules sur le site de la blessure.

Par la suite, elle va donc augmenter la production de collagène et d'autres structures de la matrice extracellulaire, durant la phase de remodelage.

L'action d'IGF-1 sur la mitogenèse et la division cellulaire est plus importante en présence d'autres GF (par exemple, PDGF).

Lorsqu'il n'y a pas de blessure présente, IGF-1 est lié à une protéine. Sous cette forme, IGF-1 est inactif, et protégé de sa dégradation.

- **Platelet-derived growth factor (PDGF)**

Les facteurs de croissance PDGF sont des polypeptides dimériques formés à partir de sous-unités de structure similaire.

Ils peuvent se lier à 2 récepteurs de type tyrosine-kinase.

PDGF est présent rapidement après une lésion tissulaire. En effet, ils jouent un rôle significatif lors des premiers stades de la guérison, pendant lesquels ils induisent la synthèse d'autres facteurs de croissance (comme IGF-1) et de protéines.

Mais PDGF joue également un rôle important durant la phase de remodelage du tissu.

- **Transforming growth factor β (TGF- β)**

TGF- β intervient dans presque tous les stades de la réparation tissulaire.

Il exerce de nombreuses actions : il régule la migration et la prolifération cellulaires, stimule la synthèse de collagène et régule les protéinases. Il intervient également dans les interactions liant la fibronectine (protéine d'adhésion plaquettaire).

Il en existe trois isoformes (β 1, β 2, β 3). Ceux-ci peuvent être produits par la plupart des cellules impliquées dans la réparation tissulaire et se lier à 3 classes distinctes de récepteurs membranaires.

- **Basic fibroblast growth factor (bFGF)**

Le facteur de croissance bFGF est formé d'une seule chaîne polypeptidique, composée de 146 acides aminés.

C'est un puissant stimulateur de l'angiogenèse et un régulateur de la migration et de la prolifération cellulaires.

TGF- β et FGF interviennent principalement durant la phase intermédiaire de l'inflammation.

- **Vascular endothelial growth factor (VEGF)**

Le VEGF, bien qu'il intervienne lors de la migration et de la prolifération précoce des cellules, est sécrété principalement pendant la phase de remodelage.

A ce moment, il stimule de manière importante l'angiogenèse, essentielle lors de tout processus de cicatrisation.

VEGF peut se lier à 3 récepteurs de structures distinctes : VEGFR-1,-2 et -3.

Les activités mitogénique et proliférative dépendent essentiellement des interactions avec le récepteur VEGFR-2.

6.2 ETUDES RÉALISÉES/REVUES DE LITTÉRATURE

Depuis une vingtaine d'années, les plaquettes et les facteurs de croissance qu'elles libèrent font l'objet de nombreuses études, en raison de leur implication dans le processus de réparation tissulaire.

Ceci a entraîné la mise au point de divers concentrés de plasma enrichis en plaquettes, le *platelet-rich plasma* (PRP).

Le PRP, en libérant localement et progressivement différents facteurs de croissance et protéines, favorise le remodelage tissulaire, la cicatrisation et l'angiogenèse.

Les propriétés réparatrices de ce PRP ont déjà été utilisées à titre thérapeutique dans différentes disciplines médicales.

6.2.1 RÔLES DU PRP DANS DIVERS DOMAINES MÉDICAUX :

En clinique, les propriétés réparatrices du PRP ont déjà été utilisées avec succès thérapeutique dans les domaines de la **chirurgie maxillo-faciale**, **parodontale** et **ophtalmique**, mais également en **chirurgie plastique** (14, 16, 20).

En **chirurgie orthopédique** ainsi que dans le traitement des **fractures**, le PRP a également prouvé son efficacité.

Chez des sujets diabétiques, le taux d'expression des GF sur le site d'une fracture est nettement réduit. Le fait d'y injecter localement du PRP normalise la prolifération cellulaire et la chondrogenèse et, par la suite, restitue les propriétés biochimiques (22). L'utilisation d'un gel enrichi en plaquettes dans la chirurgie réparatrice des os (en cas de fractures, d'ostéomyélites, de dysplasies ou de pseudarthrose, par exemple) améliore la réaction ostéoblastique et la reconstruction de la structure physiologique de l'os (20). Le rôle du PRP a également été étudié dans le domaine chirurgical de la cheville et du pied. Il pourrait être considéré comme une modalité complémentaire améliorant la cicatrisation osseuse post-chirurgicale, la fusion osseuse principalement (9, 21).

Dans le traitement d'**ulcères variqueux** ou **diabétiques**, le PRP s'est aussi montré efficace, en améliorant la cicatrisation tissulaire (14, 16).

6.2.2 RÔLES DU PRP DANS LA CICATRISATION MUSCULAIRE ET TENDINEUSE :

Les effets des différents facteurs de croissance contenus dans le PRP ont été évalués dans le processus de **cicatrisation musculaire**.

Menetrey *et al* ont étudié les effets de l'infiltration de certains facteurs de croissance chez des souris, après déchirure du muscle gastrocnémien. Après 1 mois, IGF-1 et b-FGF améliorent la cicatrisation musculaire et augmentent la force tétanique ainsi que la puissance des fibres musculaires rapides, par rapport au groupe contrôle (33).

Dans le cadre d'une autre expérience, des athlètes professionnels ont reçu des injections de PRP sous guidage échographique au niveau de blessures musculaires. Les résultats étaient bénéfiques : diminution du gonflement, réduction de la douleur, accélération du rétablissement

fonctionnel et du retour à l'activité sportive maximale, sans aucun cas de fibrose (46).

D'autres études ont évalué les effets du PRP dans le processus de **guérison tendineuse** :

Les études réalisées *in vitro*, sur des cultures de cellules humaines, supportent l'utilisation du PRP dans le traitement des blessures et troubles tendineux. En ce qui concerne les ténocytes cultivés avec du PRP, certains auteurs remarquent une amélioration de l'expression de collagène de type 1, mais sans augmentation concomitante de molécules cataboliques, telles des MMPs-3 (36). Cependant, d'autres auteurs ont observé que le PRP ne stimulait pas seulement la prolifération des ténocytes humains et la production totale de collagène mais augmentait aussi légèrement l'expression de MMPs-3 (16).

Aspenberg et Virchenko ont prouvé qu'une seule injection de concentré plaquettaire pouvait améliorer la réparation tendineuse chez un rat, dont le tendon d'Achille avait été sectionné et un segment de 3mm enlevé. En effet, au sein du groupe traité par PRP, les auteurs rapportent une maturation plus importante du cal tendineux et une augmentation de la résistance à la rupture de ce dernier (7). Les effets du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) sur la cicatrisation tendineuse et la régulation d'autres GF ont été étudiés au niveau des tendons d'Achille lésés de rats. VEGF améliore de manière significative la résistance à la traction et augmente l'expression de TGF β (56). Kajikawa *et al* suggèrent que l'injection locale de PRP active la mobilisation de cellules dérivées de la circulation. Ceci améliorerait les stades initiaux de la cicatrisation tendineuse. Cette étude a également montré que le PRP stimule la production de collagène de type I (26).

En clinique, des injections de PRP ont été utilisées chez des sportifs, dans le traitement chirurgical de rupture d'Achille (47, 48). Le concentré plaquettaire permet d'améliorer et d'accélérer le processus de guérison et le rétablissement fonctionnel, après la chirurgie. En effet, le laps de temps habituel pour reprendre un entraînement sportif normal est significativement diminué (47, 48). De plus, aucune complication majeure, telle une récurrence de rupture, une infection profonde, etc. n'a été observée. Seules des petites complications (cicatrices chéloïdes, infections superficielles de la peau, etc.) sont apparues, et cela, seulement dans le groupe contrôle (47). Pour terminer, la coupe transversale des tendons traités par PRP augmentait de manière moins importante, par rapport aux tendons contrôles (47).

6.2.3 RÔLES DU PRP DANS LES TENDINOPATHIES :

Les études décrites ci-dessus nous montrent donc que le PRP présente une activité tendineuse réparatrice.

Cependant, en ce qui concerne les effets du PRP dans les **tendinopathies**, peu d'études ont été réalisées à ce sujet.

Mishra et Pavelko sont les premiers à utiliser le PRP dans le traitement des **épicondylites chroniques** (35). Ils ont évalué 20 sujets présentant des douleurs épicondyliennes depuis plus de 3 mois, avec un score de minimum 60/100 sur l'EVA, malgré le suivi d'un protocole de traitement non-opératif standardisé. Ces sujets répondaient exactement aux critères de l'épicondylite.

Parmi ces 20 sujets, 15 ont été traités par des injections de PRP (14 au niveau de l'épicondyle, 1 au niveau de l'épitrachée) et les 5 autres servaient de sujets contrôles.

Une fois le PRP préparé, et après désinfection et anesthésie locale de chacun des groupes, une infiltration de 2 à 3 ml de PRP dans le premier groupe (Figure 12.) et une autre de 2 à 3 ml de bupivacaine (anesthésiant local) et d'épinéphrine (vasoconstricteur local) dans le groupe contrôle sont réalisées.



Figure 12. Injection de 2-3 ml de concentré plaquettaire dans la zone tendineuse la plus sensible (11).

Les sujets devaient ensuite suivre minutieusement un protocole post-procédure. Durant 15 minutes, le patient devait rester immobile en position de supination, puis adoptait un repos relatif de 3 à 4 semaines. Cependant, après 48 heures, le patient devait progressivement adopter un programme d'étirements (Annexe 1) à suivre pendant 2 semaines et par la suite un programme de renforcements (Annexe 2).

La prise d'AINS n'était pas autorisée car ceux-ci sont susceptibles d'inhiber, du moins partiellement, l'action du PRP (14, 35).

Les résultats ont ensuite été mesurés, à 4 semaines, 8 semaines et 6 mois, d'après :

- l'échelle visuelle analogique, EVA (0, pas de douleur ; 100, douleur maximale) ;
- l'échelle modifiée de Mayo (meilleur score, 100), (Annexe 3).

Après quelques semaines, les patients présentaient une amélioration clinique : **8 semaines** après le traitement, les auteurs ont rapporté une amélioration de 60% sur l'EVA, chez les patients traités par PRP et de 16% dans le groupe contrôle.

A **6 mois**, il n'existe pas de grandes différences entre les deux groupes. De plus, 60% des patients contrôles se sont retiré de l'étude.

Après une moyenne de **25,6 mois**, les patients traités par PRP ont été réinterrogés : 93% sont complètement satisfaits, les 7% restant le sont partiellement. Ces 93% n'ont plus de douleur (10 ou moins sur l'EVA). En général, les patients disent avoir repris 99% de leurs activités journalières et 94% de leur travail ou activités sportives.

De plus, aucune complication n'a été notée, aussi bien dans le groupe traité par PRP que dans le groupe contrôle : pas d'infection, pas de changement neurovasculaire, ni d'aggravation de la douleur épicondylienne.

Le traitement des tendinopathies chroniques du coude par injection de *platelet-rich plasma* réduit donc de manière significative les douleurs et devrait être envisagé avant l'intervention chirurgicale.

Cependant cette étude est réalisée sur un petit nombre de sujets et sans groupe contrôle randomisé (35).

Les injections de *platelet-rich plasma* ont également été utilisées dans le traitement des **fasciites plantaires chroniques** (Figure 13) (8).

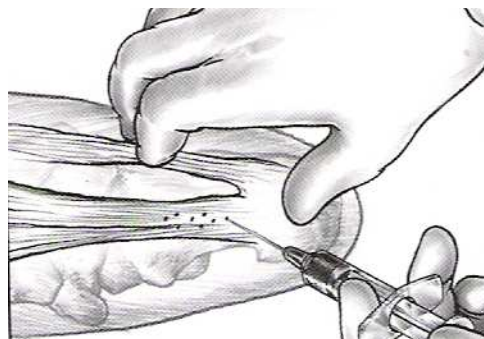


Figure 13. Injection de 3-5 ml de plasma riche en plaquettes dans la zone la plus sensible ou la zone pathologique.

Barrett et Erredge ont rapporté, après un suivi d'un an, une résolution complète des douleurs du fascia plantaire chez sept patients sur neuf (77,8% des patients). A l'échographie, on a pu observer, et ce à tout moment du suivi, une diminution de l'épaisseur de l'aponévrose plantaire, ainsi qu'une amélioration de l'intensité du signal.

De plus, aucun sujet, n'a présenté de complication.

Une autre étude récente a évalué l'efficacité de multiples injections de PRP sur la guérison de **tendinopathies rotuliennes chroniques**, rebelles aux traitements classiques (18).

Chacun des sujets était affecté de *juniper's knee* chronique (>3mois). L'ensemble des 31 patients étaient traités par physiothérapie et seuls 15 d'entre eux recevaient de multiples injections de PRP. Les 16 patients restant, servaient de sujets contrôles.

Les injections de PRP étaient exécutées dans le tendon rotulien, à trois reprises, à de deux semaines d'intervalle.

Après chaque infiltration, les deux groupes devaient suivre un protocole précis, progressif et identique.

Les sujets étaient évalués cliniquement, avant le traitement, à la fin, et après un suivi de six mois, sur base de différents critères : le niveau de douleur, l'EQ VAS et le score Tegner (Annexe 4). De plus, les auteurs tenaient compte des éventuelles complications, du rétablissement fonctionnel et de la satisfaction personnelle du patient.

Suite aux injections de PRP et après un suivi de six mois, cette étude a rapporté une amélioration statistiquement significative dans tous les scores et critères d'évaluation.

Ces résultats montrent que le traitement par injection de concentrés plaquetaires peut être utile dans le traitement des tendinopathies rotuliennes chroniques, même dans les cas les plus difficiles à traiter, comme les tendinopathies rebelles aux thérapies physiques seules.

Toutes ces études ont révélé des résultats encourageants. Elles prouvent toutes que l'utilisation de *platelet-rich plasma* est capable d'accélérer les processus de cicatrisation et de guérison tissulaire. Actuellement, le domaine thérapeutique utilisant le plus fréquemment les injections de PRP et, avec succès, est celui de la chirurgie orale et maxillo-faciale.

Cependant, l'injection de concentré plaquettaire pourrait devenir une modalité thérapeutique commune pour des pathologies difficiles à traiter, comme les tendinopathies chroniques.

De plus, l'utilisation du PRP présente un faible taux de morbidité et peu de complications. Seulement, très peu de ces études ont rapporté des cas d'infections mineures (9, 21).

6.3 MODE DE PRÉPARATION GÉNÉRAL DU PRP

Il n'existe pas de protocole standard pour préparer le PRP. Les modes de préparation, les différentes concentrations, etc. varient d'une étude à l'autre.

Nous nous contenterons donc de présenter simplement les caractéristiques générales :

- Prélever de 8 à 50 ml de sang du patient dans une seringue ;
- Y ajouter du citrate de sodium, un anticoagulant ;
- Centrifuger durant 5 à 15 minutes à des vitesses variables selon les protocoles (Figure 14) ;



Figure 14. Centrifugeuse.

⇒ On obtient trois phases dans le tube à essais : sédiment de globules rouges, fraction plasmatique et « buffy coat » (Figure 15).



Figure 15. Tube à essais.

- On prélève ensuite le plasma, 2 à 10 fois plus concentré en plaquette que dans le sang complet ;
- Afin d'obtenir un pH physiologique, on additionne quelques dixièmes de millilitres de bicarbonate de sodium 8,4%, en fonction du nombre de millilitres de PRP.

6.4 PARTIE EXPÉRIMENTALE

Le but de ce chapitre est d'objectiver l'effet « accélérateur » de concentrés plaquettaires sur la régénération tendineuse de tendons lésés. Pour ce faire, nous nous fonderons sur diverses analyses (biomécaniques, biochimiques et histologiques) réalisées sur des rats.

6.4.1 PRÉPARATION DU PRP :

Le système de préparation du PRP est important, car la quantité de facteurs de croissance libérés, et donc secondairement la cicatrisation tissulaire pourraient y être liées. Une étude a comparé cinq techniques de préparation (29). Selon celle-ci, la technique permettant de recueillir le PRP le plus concentré dans le volume le plus faible (avec un nombre de GR et de GB significativement inférieur au sang complet) est la technique Platelex.

C'est donc cette technique qui est utilisée pour préparer le PRP de notre étude.

- Tube :
ACD
- Prélèvement :
Anesthésie de 2 à 5 rats femelles Sprague Dawley et prélèvement dans un tube ACD de 6 cc de sang par ponction intra-cardiaque sur cœur battant entraînant la mort.
- Préparation :
 - Centrifuger le sang total dans le tube primaire à 180g pendant 10 minutes.
 - Le surnageant est récupéré = PRP.
 - Pour augmenter la concentration en plaquettes, le PRP est centrifugé à 1000g pendant 10 minutes (précipitation des plaquettes).
 - La moitié inférieure du plasma est conservée pour injection (le PPP est enlevé).
- Vérification :
Comptage des plaquettes au compteur de cellules (ex. ABX Micros 60).

6.4.2 PROTOCOLE DES ÉTUDES BIOMÉCANIQUE, BIOCHIMIQUE ET HISTOLOGIQUE SUR LES RATS :

(inspiré de Virchenko & Aspenberg 2006)

Ce protocole expérimental a été approuvé par le comité d'éthique animale de l'Université de Liège.

Population : Première série : N=12 rats Sprague Dawley
Deuxième série : N=10 rats Sprague Dawley

Méthode :

- Anesthésie au pentobarbital 60mg/kg par voie intrapéritonéale.
- Après avoir rasé la patte arrière, la peau et le fascia sont ouverts pour exposer le tendon achilléen (chirurgie sous microscope).
- Le plantaire grêle est réséqué afin d'éviter les artéfacts de mesure lors de l'étude biomécanique par la suite.
- Le tendon d'Achille est coupé transversalement à 1,5mm et à 4,5mm de l'insertion calcanéenne. Un segment de 5mm est ôté (Figure 16)

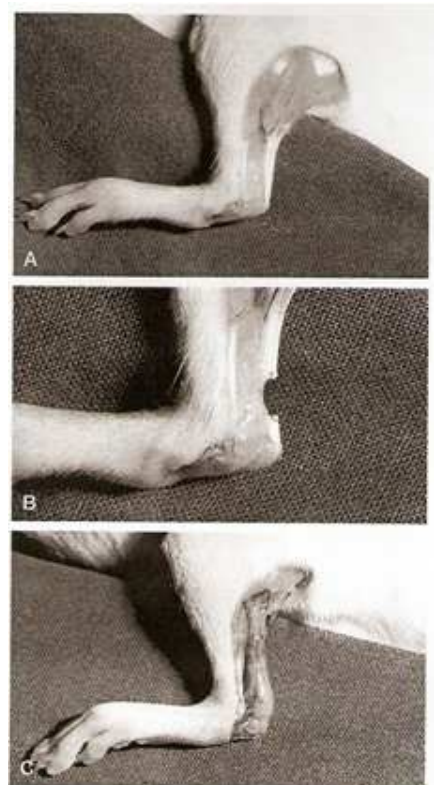


Figure 16. (Ci-contre)

A. Tendon d'Achille normal d'un rat.

B. Section du tendon d'Achille.

C. Cal tendineux 14 jours après la section.

- Le fascia et la peau sont refermés en utilisant du fil résorbable Vicryl 6/0 (Ethicon).
- Les animaux reçoivent de la buprenorphine 0,05 mg/kg de poids corporel et de la tétracycline 15µg/kg de poids corporel en sous-cutané directement après l'opération. Ensuite, ils sont remis à leur libre activité en cage. Des études similaires n'ont pas révélé de douleur ou gêne liée à cette chirurgie. Cependant, les animaux étant contrôlés chaque jour, la poursuite du traitement à la buprenorphine serait mise en route si des signes de douleur étaient observés (anorexie, prostration, perte de poids, etc.).

- 6h après l'opération, injection locale de liquide physiologique (= contrôle), de PRP et/ou de VEGF111 (facteur de croissance ayant la propriété de mieux résister à la protéolyse (31, 34), élaboré par le Service des Tissus Conjonctifs du CHU de Liège).
- Les rats sont remis à leur libre activité en cage et leur capacité à se nourrir est vérifiée journallement. Une analyse globale de la marche est réalisée chaque semaine.
- Les rats sont euthanasiés au pentobarbital 200mg/kg et les tendons en cours de cicatrisation sont excisés.
Dans la première série de rats (N=12) : 3 rats (2 sans PRP et 1 avec PRP) sont euthanasiés à J5, J9, J19 et J29.
Dans la deuxième série (N=10) : 1 contrôle, 3 avec PRP, 3 avec VEGF111 et 3 avec PRP+ VEGF111 sont euthanasiés à J22 post-lésion.
- Après euthanasie, le tendon d'Achille (en cours de régénération) avec le calcaneum est disséqué précautionneusement (Figure 17).
- Les tissus péri-tendineux sont enlevés précautionneusement (Figure 17)

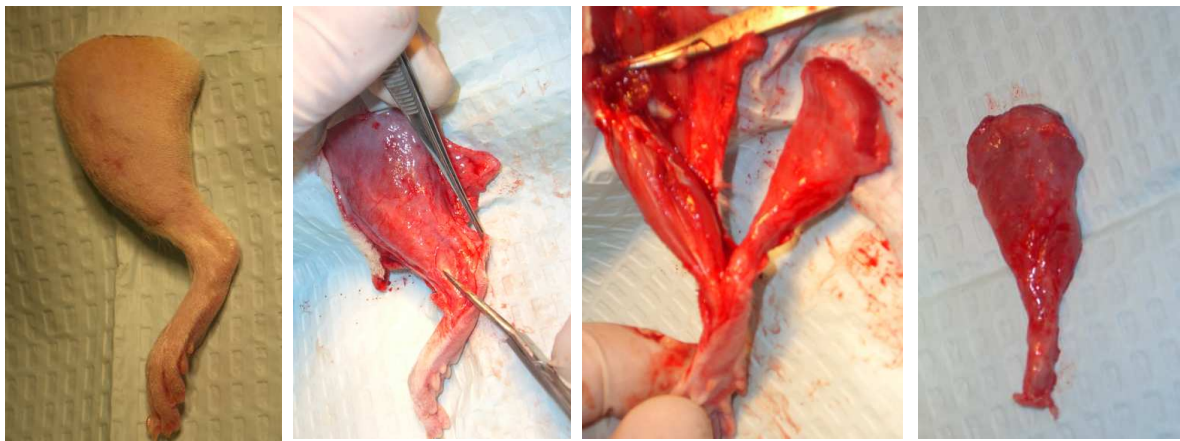


Figure 17. De gauche à droite :

- patte arrière rasée,
 - peau et fascia enlevés,
 - triceps sural disséqué,
 - prélèvement du tendon d'Achille avec une partie du triceps sural et du calcaneum.
- Directement après l'euthanasie, le tendon d'Achille servira à **l'étude biomécanique** (Figure 18) : les 2 extrémités sont fixées par 2 mors de type « cryo-jaws » et étirées à une vitesse constante de 1mm/s jusqu'à rupture.

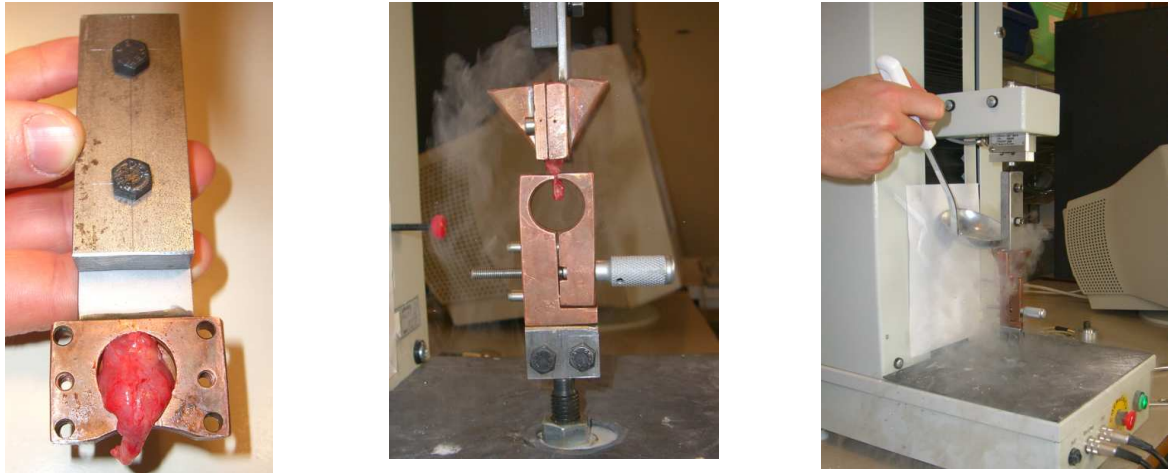


Figure 18. De gauche à droite :

- mise en place du prélèvement dans le mors supérieur,
- machine de « traction-compression » (Modèle TEST GMBH 106.2), et mise en place du tendon dans le dispositif cryo-jaws,
- écoulement d'azote liquide sur le muscle, pour le congeler, le solidifier.

Pour l'**étude biomécanique** :

- analyse de la force de traction développée pour obtenir la rupture en N ($N = \text{kg} \cdot \text{m} \cdot \text{s}^{-2}$).

Les 2 extrémités du tendon rompu sont alors prélevées et congelées à -195°C dans de l'azote liquide pour les conserver jusqu'à l'analyse biochimique.

Pour l'**étude biochimique** :

- extraction des ARNs (collagènes, MMP, ténomoduline, etc.) ;
- réplification par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) ;
- comparaison par rapport aux contrôles 28s (ribosomal) et GADPH (glycéraldéhyde phospho-déshydrogénase) reflétant l'activité cellulaire.

Un tendon sain et un tendon sectionné en régénération avec PRP ont été fixés et colorés à l'hématoxyline-éosine pour l'étude histologique.

Pour l'**étude histologique** :

- étude de la morphologie, de la vascularisation, de la cellularité.

6.4.3 RÉSULTATS :

Nous nous attardons d'abord sur **la première série** d'expérimentation, comprenant 12 sujets.

Les expériences sont réalisées à différents moments de la régénération tendineuse : aux jours 5, 9, 19 et 29 après la lésion. Ainsi, on expérimente des cals tendineux précoces et tardifs.

A chaque jour, deux rats contrôles et un rat avec PRP sont évalués.

❖ Tout d'abord, lors du prélèvement du tendon, nous avons pu faire certaines observations macroscopiques :

- présence d'adhérences tissulaires ;
- hypervascularisation tendineuse et musculaire ;
- épaissement tendineux.

❖ Analyses biomécaniques.

Ensuite, le tendon prélevé était étiré jusqu'à rupture, à une vitesse de 1 mm.s^{-1} , grâce à la machine de « traction-compression ».

La force de traction lors de la rupture était mesurée en Newton ($\text{N}=\text{kg.m.s}^{-2}$).

Résultats (Tableau 1) :

A chaque jour, la **force maximale (=résistance à la traction)** (N) lors de la rupture a une valeur supérieure pour le tendon traité par PRP que pour les contrôles et ce dès J5. En effet, à J5, la résistance à la traction du tendon avec PRP est de 27,5% plus importante que sans PRP, à J9 de 58,3%, à J19 de 26,6% et à J29 de 21,1%.

De J5 à J29, on peut également observer que la valeur de la force de traction pour les tendons avec PRP augmente de 7X, et ce de même que pour les tendons sans PRP.

La valeur de rupture d'un tendon sain non lésé est de +/-40N. Dans notre étude, nous remarquons qu'après une dizaine de jours, nous obtenons la même valeur pour les tendons avec injection de PRP, alors qu'il faut attendre plus longtemps pour les tendons contrôles.

Tableau 1. Résultats biomécaniques.
(Valeurs des tendons PRR **en gras**)

| Récapitulatif | | |
|----------------------|--------------------|----------------|
| Date de l'essai | Identification rat | Effort max (N) |
| 16/02/2009 (J 5) | 2063 | 13,8 |
| | 2074 | 12,3 |
| | 2065 | 18,0 |
| 20/02/2009 (J 9) | 2066 | 14,6 |
| | 2438 | 19,6 |
| | 3699 | 41,5 |
| 2/03/2009 (J 19) | 2437 | 81,0 |
| | 2057 | 81,0 |
| | 2075 | 110,4 |
| 12/03/2009 (J 29) | 2056 | 81,6 |
| | 2072 | 114,0 |
| | 2058 | 123,9 |

❖ Analyses biochimiques.

Ensuite, les échantillons tendineux ont fait l'objet d'analyses biochimiques :

- Extraction :
 - Broyage – concassage des échantillons.
 - Solution de lyse ➔ protéines, ADN, ARN.
 - Centrifugation + chloroforme puis éthanol (pour une meilleure concentration).
 - Récupération ARN sur filtre.
 - Lavages et éluions avec tampon (eau).
 - Dosage (spectrophotométrie)

L'extraction de l'ADN (ou ARN) est une technique permettant de les isoler à partir de cellules ou de tissus. L'ADN ainsi extrait peut ensuite être disponible et utilisé pour des recherches de biologie moléculaire, telle que la PCR (63).

- PCR (*polymerase chain reaction*) :
 - Transformation ARN en ADN (ADN polymérase).
 - Réplications.
 - Migration sur gel d'acrylamide.
 - Révélation avec substance fluorescente.
 - Comparaison aux contrôles internes :
 - 28s (ARN ribosomal → quantité ARN)
 - GADPH¹ (activité cellulaire).

La PCR ou « Polymerase Chain Reaction » est une méthode de biologie moléculaire de réplication et d'amplification d'ADN, *in vitro* (Figure 19).

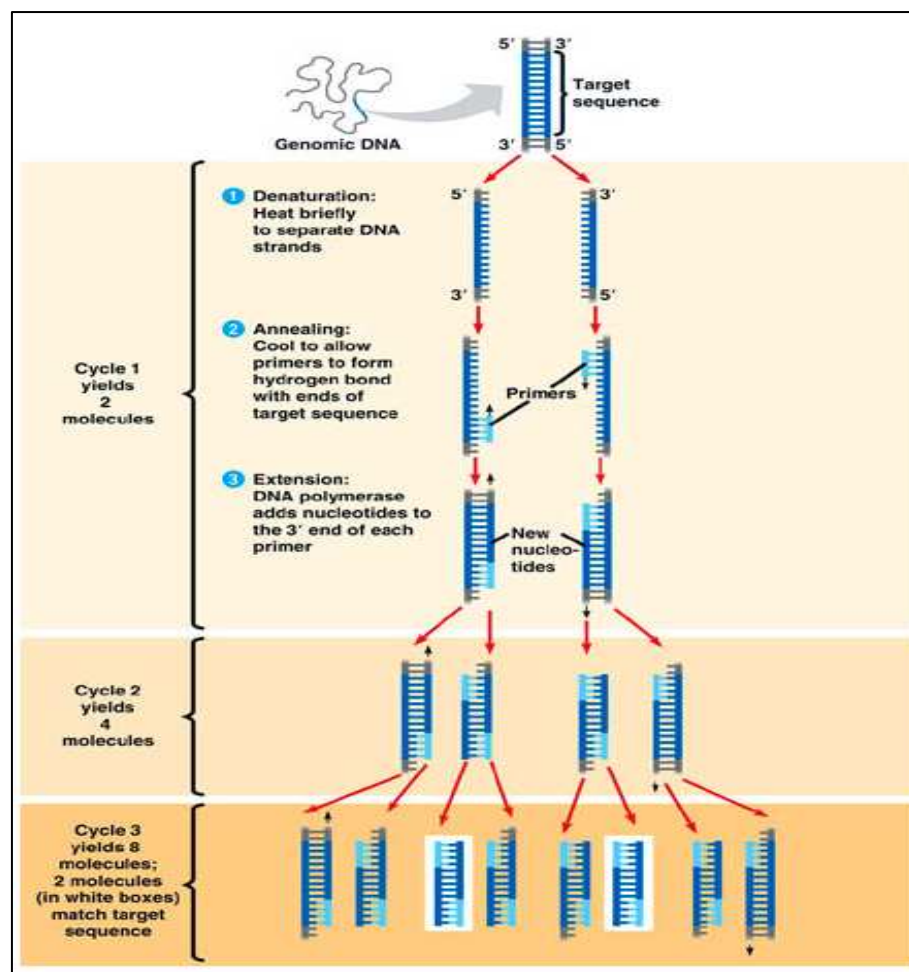


Figure 19. Représentation schématique de la PCR (64).

¹ GADPH (glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase). Cette molécule est utilisée comme contrôle interne de l'intégrité et de la quantité des ADN.

Cette technique permet d'obtenir, à partir d'un échantillon complexe et peu abondant d'ADN ou d'ARN, d'importantes quantités d'un fragment d'ADN spécifique et de longueur définie, allant jusqu'au million de copies en quelques heures.

Le principe est très simple. Il s'agit de réaliser une succession de réactions de réplication d'une matrice d'ADN double brin.

Chaque réaction utilise deux amorces oligonucléotidiques ou « primers », qui définissent, en la bornant, la séquence à amplifier.

Les produits de chaque étape de synthèse sont utilisés comme matrice pour les étapes suivantes.

Cette amplification n'est pas linéaire mais exponentielle (65).

Résultats (Figures 20-24) :

Les différentes analyses biochimiques ont mis en évidence la quantité et le niveau d'expression de diverses molécules impliquées dans les processus de cicatrisation tendineuse, comme les collagènes de types I et III, les MMPs-9 et la ténomoduline.

Les valeurs obtenues pour les diverses substances ont été comparées aux contrôles internes que sont le 28s (ribosomal) et le GAPDH (activité cellulaire).

Dans la matrice tendineuse, les molécules de **collagène** les plus abondantes sont celles de types **I** et **III**. Lors d'une blessure aigüe, c'est la synthèse de collagène de type III qui est initiée et qui atteint son sommet lors de la phase de remodelage. Cette synthèse est ensuite suivie d'une production importante de collagène de type I.

Dans nos échantillons (Figure 20), nous pouvons constater une élévation logique de la synthèse d'ARN du collagène de type III au cours du temps, correspondant à la synthèse du collagène responsable de la réparation tissulaire. Étonnamment, la synthèse d'ARN du collagène de type I augmente également rapidement après la lésion avant de diminuer.

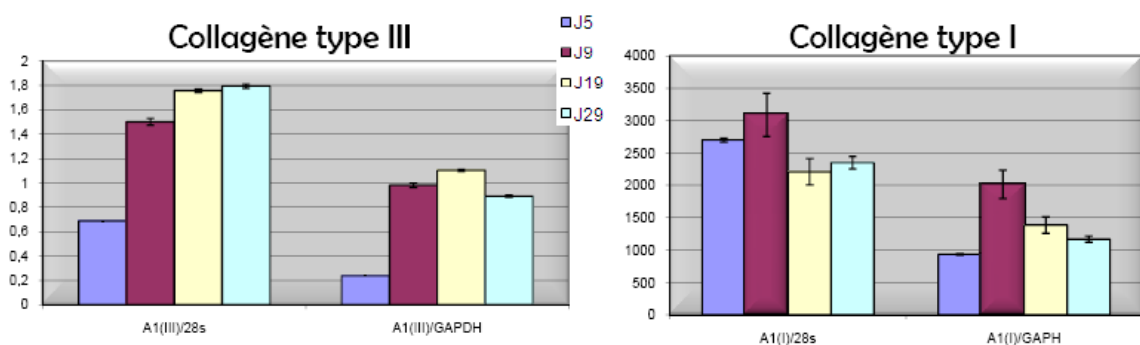


Figure 20. Résultats de l'expression des gènes de collagène III et I, en fonction du suivi.

La **MMP-9** est une métalloprotéase matricielle impliquée dans le remodelage de la matrice extracellulaire lors de processus physiologiques normaux ou pathologiques.

Dans nos échantillons (Figure 21), nous pouvons observer une augmentation de MMP-9 dès J9 et de manière plus importante à J29.

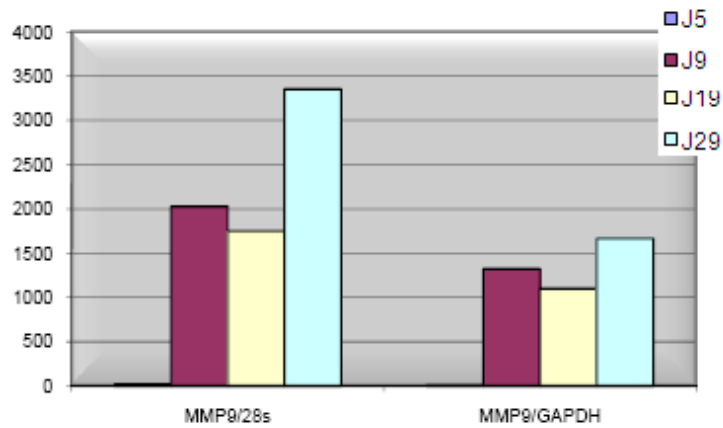


Figure 21. Résultats de l'expression des gènes de MMP-9, en fonction du suivi.

La **ténomoduline** est une glycoprotéine transmembranaire, exprimée essentiellement au niveau des tendons, mais aussi au niveau des ligaments et des yeux. Elle module la prolifération des ténocytes et la maturation tendineuse.

La synthèse de ténomoduline augmente de manière très importante à J9 avant de chuter brutalement à J19 et J29 (Figure 22).

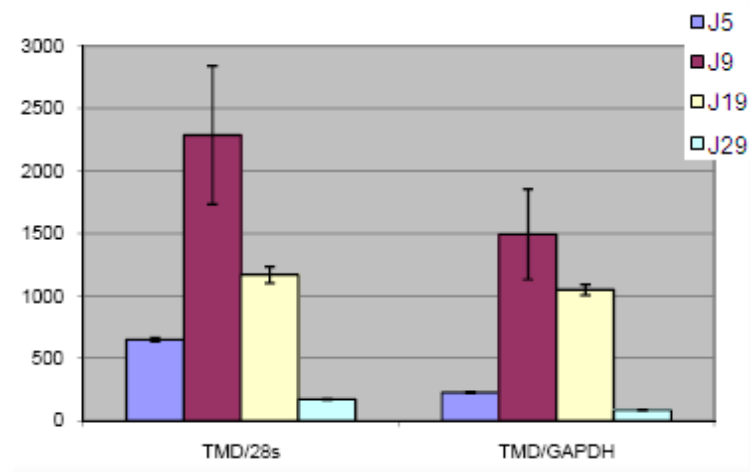


Figure 22. Résultats de l'expression des gènes de ténomoduline, en fonction du suivi.

Lors des analyses biochimiques, nous nous sommes également intéressés au niveau d'expression des VEGF121, VEGF165 (différents isoformes du VEGF).

VEGF121 se fixe préférentiellement sur le récepteur VEGFR-2 (mais aussi sur le VEGFR-1).

VEGF165 se fixe de manière « plus active » sur les récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2.

Le récepteur VEGFR-2 transmet des signaux aux cellules endothéliales avec une plus grande efficacité que VEGFR-1 et semble expliquer la plupart des effets mitogènes et chimiotactiques du VEGF.

Les valeurs obtenues sont plus discutables (Figures 23 & 24).

Pour des raisons évidentes (évolution en dents de scie), nous ne tiendrons pas compte de la comparaison avec le 28s pouvant être liée à des erreurs de dosage.

Lors de la comparaison au GAPDH, nous pouvons constater une élévation importante de l'expression des iso-types de VEGF vers J9 avant de diminuer jusqu'à une phase plateau à J19 et J29. Il en est de même pour le VEGFR-2.

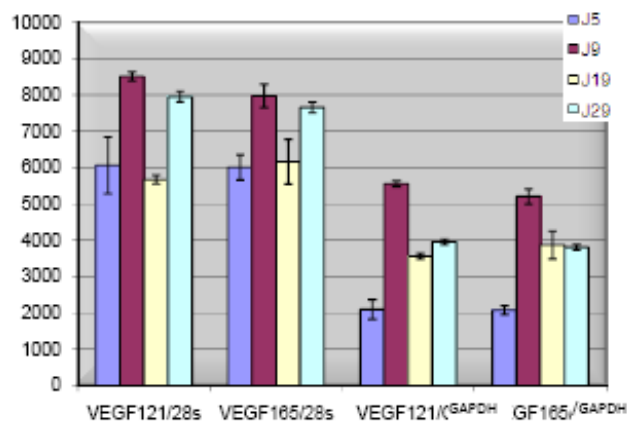


Figure 23. Résultats de l'expression des gènes de VEGF121 et VEGF165, en fonction du suivi.

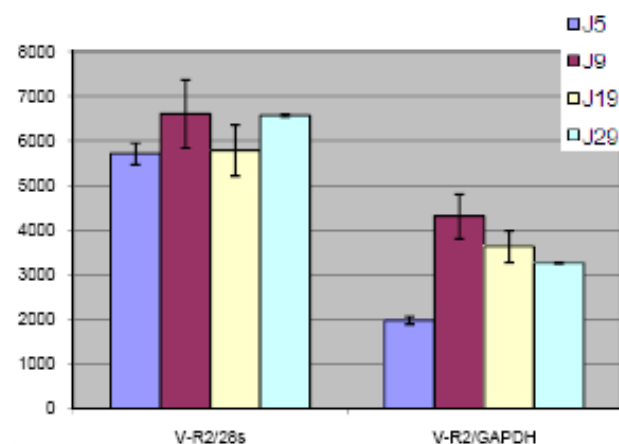


Figure 24. Résultats de l'expression des gènes du récepteur VEGFR-2, en fonction du suivi.

❖ Analyses histologiques.

Enfin, nos échantillons tendineux ont fait l'objet d'analyses histologiques.

On réalise tout d'abord des coupes à partir du tendon sain et de celui en cours de régénération avec PRP. Celles-ci sont ensuite colorées à l'hématoxyline éosine. Ces préparations sont enfin observées au microscope optique (grossissement 5x, 10x et 20x) (Figure 25).



Figure 25. Microscope optique.

La coloration à l'hématoxyline éosine permet la mise en évidence des noyaux et du cytoplasme des cellules ainsi que des fibres de collagène. En effet, elle colore les noyaux en bleus, violet foncé à noirs et le cytoplasme ainsi que le collagène en rouge.

Résultats (Figure 26) :

Les coupes histologiques, observées au microscope photonique, comparent l'imagerie d'un tendon sain avec un tendon lésé en cours de régénération avec PRP.

A chaque grossissement, au niveau du tendon lésé avec PRP par rapport au sain, on observe :

- une perte de l'alignement et une désorganisation des fibres de collagène ;
- une hypercellularité (cellules multipliées localement ou par apport sanguin local) ;
- une néovascularisation.

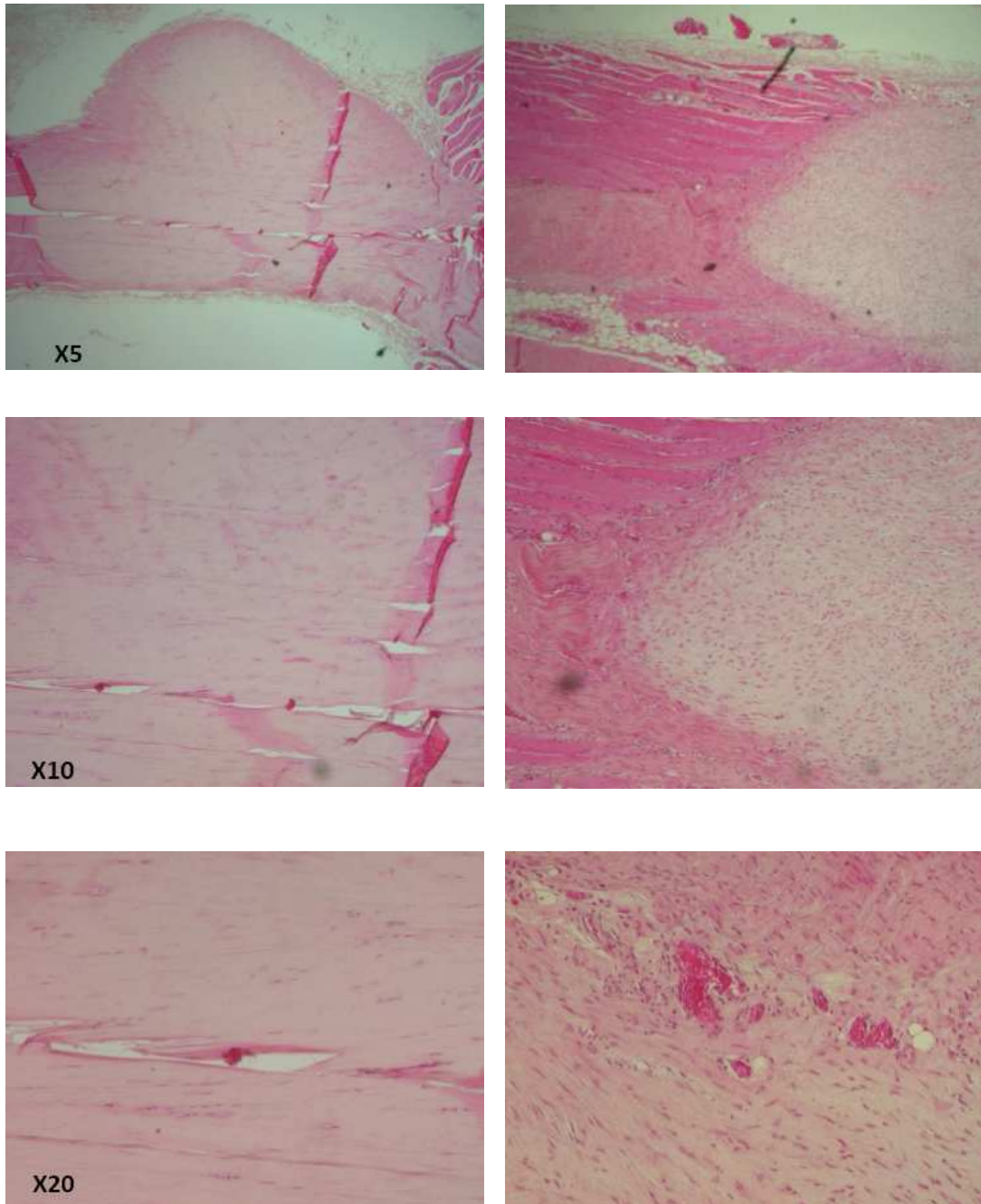


Figure 26. Coupes histologiques tendineuses observées au grossissement x5, x10, x20.
 A gauche : tendon sain.
 A droite : tendon lésé en cours de régénération avec PRP.

Enfin, nous avons réalisé une **deuxième série** d'expériences (comprenant 10 sujets) qui compare les effets :

- du VEGF111 seul ;
- du PRP seul ;
- du PRP+ VEGF111

sur la cicatrisation tendineuse.

Le **VEGF111** (31, 34) est une variante du VEGF. Le gène codant pour le VEGF humain contient 8 exons. VEGF111, contrairement aux autres isoformes, ne contient pas les séquences codées par l'exon 5 (sans modification du cadre de lecture).

Il est exprimé uniquement dans les cellules traitées par des agents infligeant des dommages à l'ADN, tels des UV ou des agents chimiothérapeutiques.

Il est sécrété biologiquement actif et sa propriété principale est de résister à la protéolyse.

On a observé que lorsque des cellules humaines, exprimant le VEGF111, étaient injectées à des souris immunodéficientes, ces cellules produisaient des **tumeurs peu vascularisées**, mais dont le **tissu environnant** est irrigué par un **réseau dense de capillaires**.

Cette observation aurait-elle un intérêt thérapeutique dans le cadre des blessures tendineuses, ou même des tendinopathies ?

Pour cette raison, nous allons tester les effets du VEGF111 sur la cicatrisation tendineuse.

❖ *Analyses biomécaniques.*

Nous avons donc d'abord réséqué un morceau du tendon d'Achille de chacun des rats.

Ensuite, ces derniers étaient traités différemment : 3 d'entre eux recevaient du PRP, 3 autres du VEGF111 et les 3 suivants du PRP+ VEGF111. Le dernier rat servant de sujet contrôle (les autres rats prévus n'ont pas survécu à l'anesthésie).

Enfin, les études biomécaniques de traction étaient réalisées à J22.

Résultats (Tableau 2) :

Les résultats nous montrent que la valeur moyenne de la **force maximale** lors de la rupture augmente lorsqu'on remplace le PRP par du VEGF111 et encore davantage lorsqu'on ajoute du VEGF111 au PRP.

Tableau 2. Résultats biomécaniques.

| Récapitulatif | | | |
|--------------------|----------------|----------------|-------------|
| Identification rat | | Effort max (N) | Moyenne (N) |
| 80 | Contrôle | 56 | 56 |
| 69 | PRP | 55 | 62 |
| 70 | | 62 | |
| 71 | | 69 | |
| 73 | VGF 111 | 83 | 71 |
| 78 | | 60 | |
| 81 | | 70 | |
| 74 | PRP + VEGF 111 | 68 | 78 |
| 75 | | 89 | |
| 77 | | 77 | |

6.4.4 DISCUSSION :

Les résultats de nos expérimentations nous montrent qu'une injection de PRP et/ou de VEGF111 **améliore la régénération tendineuse** des tendons lésés chez des rats.

En effet, lors de la **première série** d'essais, comprenant 12 sujets dont 4 ayant bénéficié d'une injection de PRP, on évaluait la régénération tendineuse par des analyses biomécaniques de traction à J5, J9, J19 et J29.

A chaque temps, 3 rats étaient testés, 2 sans PRP et 1 avec PRP.

D'après l'analyse des résultats, on constate que les injections de *platelet-rich plasma* permettent une accélération de la cicatrisation tendineuse et une augmentation des valeurs de résistance à la traction.

De fait, dès J5 et tout au long du suivi, la valeur de la force maximale à la rupture est supérieure chez les sujets traités par PRP que celle observée pour les sujets contrôles. De plus, il semblerait que le processus de cicatrisation s'accélère entre J9 et J19. Enfin, on observe qu'à partir de J9, le tendon lésé traité par PRP se rompt à une traction de 41,5N et cela correspond à la valeur de rupture d'un tendon d'Achille de rat sain (n=35-45N).

Nous avons enfin réalisé une **deuxième série** d'expériences (comprenant 10 sujets) qui compare les effets du VEGF111 seul, du PRP seul, du PRP+ VEGF111 sur la cicatrisation tendineuse. Les études biomécaniques de traction étaient réalisées à J22.

Les résultats nous montrent que la valeur moyenne de la résistance à la traction augmente lorsqu'on remplace le PRP par du VEGF111 et encore davantage lorsqu'on ajoute du VEGF111 au PRP.

Ceci laisse penser que les effets du VEGF111 sur la cicatrisation tendineuse seraient encore meilleurs que ceux obtenus avec des injections de PRP.

Ces résultats doivent être confirmés par une série d'expériences comprenant un plus grand nombre de sujets.

7 CONCLUSION

Les tendinopathies sont des pathologies fréquentes qui touchent aussi bien les sportifs professionnels et occasionnels que la population générale.

De nombreux traitements ont déjà été décrits dans la littérature. Parmi ceux-ci, nous pouvons souligner les bons résultats obtenus suite aux **US** dans les tendinopathies calcifiantes d'épaule, à l'**entraînement excentrique** dans le cas des tendinopathies d'Achille, patellaire et épicondylite, à la thérapie par **ondes de choc extracorporelles** (thérapies récentes) dans les tendinopathies calcifiantes de la coiffe des rotateurs, aux **infiltrations de corticoïdes** dans les cas subaigus, à la **chirurgie** dans certaines tendinopathies spécifiques, etc.

Cependant, certaines d'entre elles, telles l'épicondylite, la tendinopathie rotulienne, ou encore la tendinopathie d'Achille demeurent parfois rebelles et risquent, alors, d'évoluer vers la chronicité malgré un traitement « classique » conduit correctement : repos, orthèse, glace, AINS, électrothérapie, kinésithérapie, ondes de choc, infiltration de corticoïdes, etc.

C'est donc pour cela que des recherches sont actuellement en cours sur une nouvelle thérapeutique des tendinopathies chroniques par injection de concentrés plaquettaires ou **PRP (*platelet-rich plasma*)**.

Divers travaux, essentiellement *in vitro*, soulignent les propriétés réparatrices des plaquettes qui présentent la capacité d'accélérer la cicatrisation de différents tissus (os, muscles et tendons). De plus, les effets du PRP semblent non seulement efficaces dans les processus de réparation tissulaire, mais également dans la gestion des tendinopathies. En effet, les effets cliniques du PRP se sont montrés bénéfiques dans le traitement des épicondylites, fasciites plantaires et tendinopathies rotuliennes.

Dans le but de renforcer les résultats des différents travaux déjà réalisés à ce sujet et donc d'objectiver l'effet « accélérateur » du plasma enrichi en plaquettes sur la réparation tissulaire des tendons, **nous avons évalué la régénération tendineuse suite à l'injection de PRP et/ou de VEGF111 dans des tendons lésés de rats.**

Après avoir réséqué un morceau du tendon d'Achille et ensuite, injecté *in loco*, soit du PRP seul, soit du VEGF111 seul ou soit du PRP+ VEGF111, les rats étaient remis en liberté dans leur cage. Ensuite, à différents moments de la cicatrisation (J5, J9, J19 et J29 post-lésion), la régénération tendineuse était évaluée à partir d'études biomécaniques de traction jusqu'à rupture du tendon à l'aide de « Cryo-jaw ».

Lors de l'analyse des résultats, nous avons observé que la force développée pour obtenir la rupture tendineuse est plus importante pour les sujets infiltrés de *platelet-rich plasma*, par rapport aux sujets contrôles et encore plus lorsque du VEGF111 y était ajouté.

Cette étude montre que les injections de **PRP** permettent d'**améliorer** la **cicatrisation tendineuse** et d'augmenter des valeurs de résistances à la traction.

L'utilisation d'injection de plasma enrichi en plaquettes est donc intéressante et pourrait peut-être devenir une thérapeutique d'avenir en médecine physique et en traumatologie du sport.

En effet, à partir des résultats obtenus, on pourrait avancer l'hypothèse, qu'en clinique, la guérison des ruptures Achilléennes pourrait être améliorée par l'injection de *platelet-rich plasma*. Et enfin, ce dernier pourrait également être efficace dans le traitement des tendinopathies chroniques rebelles aux thérapies classiques et être envisagé avant un traitement chirurgical.

Cependant, des études randomisées effectuées à long terme et réalisées sur un plus grand nombre de sujets seraient utiles dans le but de confirmer la réelle efficacité du PRP.

8 BIBLIOGRAPHIE

Articles scientifiques :

1. La tendinopathie du corps du tendon d'Achille: une lésion à bien connaître. *Journal de Traumatologie du Sport* 19: 66-67, 2002.
2. **Alvarez-Nemegyei J, and Canoso JJ.** Evidence-based soft tissue rheumatology. Part I: subacromial impingement syndrome. *J Clin Rheumatol* 9: 193-199, 2003.
3. **Andres BM, and Murrell GA.** Molecular and clinical developments in tendinopathy: editorial comment. *Clin Orthop Relat Res* 466: 1519-1520, 2008.
4. **Andres BM, and Murrell GA.** Treatment of tendinopathy: what works, what does not, and what is on the horizon. *Clin Orthop Relat Res* 466: 1539-1554, 2008.
5. **Anitua E, Andia I, Sanchez M, Azofra J, Zalduendo MdM, Fuente Mdl, Nurden P, and Nurden AT.** Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture. *Journal of Orthopaedic Research* 23: 281-286, 2005.
6. **Anon.** Articular and periarticular corticosteroid injection. *Drugs and Therapeutics Bulletin* 33: 67-70, 1995.
7. **Aspenberg P, and Virchenko O.** Platelet concentrate injection improves Achilles tendon repair in rats. *Acta Orthop Scand* 75: 93-99, 2004.
8. **Barrett SL, and Erredge SE.** Growth factors for chronic plantar fasciitis.
9. **Barrow CR, and Pomeroy GC.** Enhancement of syndesmotoc fusion rates in total ankle arthroplasty with the use of autologous platelet concentrate. *Foot Ankle Int* 26: 458-461, 2005.
10. **Brosseau L, Casimiro L, Milne S, Robinson V, Shea B, Tugwell P, and Wells G.** Deep transverse friction massage for treating tendinitis. *Cochrane Database Syst Rev* CD003528, 2002.
11. **Clément AR.** *Techniques d'infiltrations corticostéroïdiennes des articulations et des tissus mous.* 2006.

12. **Creamer P.** Intra-articular corticosteroid injections in osteoarthritis: do they work and if so, how? *Ann Rheum Dis* 56: 634-636, 1997.
13. **Croisier JL, Foidart-Dessalle M, Tinant F, Crielaard JM, and Forthomme B.** An isokinetic eccentric programme for the management of chronic lateral epicondylar tendinopathy. *Br J Sports Med* 41: 269-275, 2007.
14. **Dahlgren LA, DVM, PhD, and DACVS.** Pathobiology of Tendon and Ligament Injuries. *Clin Tech Equine Pract* 6: 168-173, 2007.
15. **Danielson P.** Reviving the "biochemical" hypothesis for tendinopathy: new findings suggest the involvement of locally produced signal substances. *Br J Sports Med* 43: 265-268, 2009.
16. **de Mos M, van der Windt AE, Jahr H, van Schie HT, Weinans H, Verhaar JA, and van Osch GJ.** Can platelet-rich plasma enhance tendon repair? A cell culture study. *Am J Sports Med* 36: 1171-1178, 2008.
17. **Fahlstrom M, Jonsson P, Lorentzon R, and Alfredson H.** Chronic Achilles tendon pain treated with eccentric calf-muscle training. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 11: 327-333, 2003.
18. **Filardo G, Kon E, Della Villa S, Vincentelli F, Fornasari PM, and Marcacci M.** Use of platelet-rich plasma for the treatment of refractory jumper's knee. *Int Orthop* 2009.
19. **Fournier PE, and Rappoport G.** [Tendinopathy: physiopathology and conservative treatment]. *Rev Med Suisse* 1: 1840-1842, 1845-1846, 2005.
20. **Franchini M, Dupplicato P, Ferro I, De Gironcoli M, and Aldegheri R.** Efficacy of platelet gel in reconstructive bone surgery. *Orthopedics* 28: 161-163, 2005.
21. **Gandhi A, Bibbo C, Pinzur M, and Lin SS.** The role of platelet-rich plasma in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Clin* 10: 621-637, viii, 2005.
22. **Gandhi A, Doumas C, O'Connor JP, Parsons JR, and Lin SS.** The effects of local platelet rich plasma delivery on diabetic fracture healing. *Bone* 38: 540-546, 2006.
23. **Green S, Buchbinder R, and Hetrick S.** Acupuncture for shoulder pain. *Cochrane Database Syst Rev* CD005319, 2005.
24. **Hayem G.** Tendinopathies induites par les médicaments. *Rev Rhum* 69: 406-409, 2002.

25. **Jonsson P, Alfredson H, Sunding K, Fahlstrom M, and Cook J.** New regimen for eccentric calf-muscle training in patients with chronic insertional Achilles tendinopathy: results of a pilot study. *Br J Sports Med* 42: 746-749, 2008.
26. **Kajikawa Y, Morihara T, Sakamoto H, Matsuda K, Oshima Y, Yoshida A, Nagae M, Arai Y, Kawata M, and Kubo T.** Platelet-rich plasma enhances the initial mobilization of circulation-derived cells for tendon healing. *J Cell Physiol* 215: 837-845, 2008.
27. **Kaux JF, Crielaard JM, and Croisier JL.** Current concepts in conservative treatments of tendinopathy. en cours de rédaction.
28. **Kaux JF, Crielaard JM, and Degrave N.** Platelet rich plasma : traitement des tendinopathies chroniques ? *Journal de Traumatologie du Sport* 24: 99-102, 2007.
29. **Kaux JF, Le Goff C, Seidel L, Peters P, Gothot A, Albert A, and Crielaard JM.** [Comparative study of five techniques of preparation of platelet-rich plasma.]. *Pathol Biol (Paris)* 2009.
30. **Khan KM, Cook JL, Maffulli N, and Kannus P.** Where is the pain coming from in tendinopathy? It may be biochemical, not only structural, in origin. *Br J Sports Med* 34: 81-83, 2000.
31. **Lambert CA, Mineur P, and Nussgens BV.** VEGF111: Dr Jekyll et Mr Hyde. *Nouvelle Magazine* 24: 579-580, 2008.
32. **Martinez-Silvestrini JA, Newcomer KL, Gay RE, Schaefer MP, Kortebein P, and Arendt KW.** Chronic lateral epicondylitis: comparative effectiveness of a home exercise program including stretching alone versus stretching supplemented with eccentric or concentric strengthening. *J Hand Ther* 18: 411-419, quiz 420, 2005.
33. **Menetrey J, Kasemkijwattana C, Day CS, Bosch P, Vogt M, Fu FH, Moreland MS, and Huard J.** Growth factors improve muscle healing in vivo. *J Bone Joint Surg Br* 82: 131-137, 2000.
34. **Mineur P, Colige AC, Deroanne CF, Dubail J, Kesteloot F, Habraken Y, Noel A, Voo S, Waltenberger J, Lapiere CM, Nussgens BV, and Lambert CA.** Newly identified biologically active and proteolysis-resistant VEGF-A isoform VEGF111 is induced by genotoxic agents. *J Cell Biol* 179: 1261-1273, 2007.
35. **Mishra A, and Pavelko T.** Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med* 34: 1774-1778, 2006.

36. **Mishra A, Woodall J, and Vieira A.** Treatment of Tendon and Muscle Using Platelet-Rich Plasma. 2009.
37. **Molloy T, Wang Y, and Murrell G.** The roles of growth factors in tendon and ligament healing. *Sports Med* 33: 381-394, 2003.
38. **Ohberg L, and Alfredson H.** Ultrasound guided sclerosis of neovessels in painful chronic Achilles tendinosis: pilot study of a new treatment. *Br J Sports Med* 36: 173-175; discussion 176-177, 2002.
39. **Ohberg L, Lorentzon R, and Alfredson H.** Eccentric training in patients with chronic Achilles tendinosis: normalised tendon structure and decreased thickness at follow up. *Br J Sports Med* 38: 8-11; discussion 11, 2004.
40. **Orchard J, Massey A, Brown R, Cardon-Dunbar A, and Hofmann J.** Successful management of tendinopathy with injections of the MMP-inhibitor aprotinin. *Clin Orthop Relat Res* 466: 1625-1632, 2008.
41. **P.Sharma, and N.Maffulli.** Biology of tendon injury: healing, modeling and remodeling. *Journal Musculoskelet Neuronal Interact* 6: 181-190, 2006.
42. **Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Cloutier JM, and Woessner JF, Jr.** Proteoglycan-degrading acid metalloprotease activity in human osteoarthritic cartilage, and the effect of intraarticular steroid injections. *Arthritis Rheum* 30: 541-548, 1987.
43. **Petersen W, Welp R, and Rosenbaum D.** Chronic Achilles tendinopathy: a prospective randomized study comparing the therapeutic effect of eccentric training, the AirHeel brace, and a combination of both. *Am J Sports Med* 35: 1659-1667, 2007.
44. **Placzek R, Drescher W, Deuretzbacher G, Hempfing A, and Meiss AL.** Treatment of chronic radial epicondylitis with botulinum toxin A. A double-blind, placebo-controlled, randomized multicenter study. *J Bone Joint Surg Am* 89: 255-260, 2007.
45. **Rees JD, Wolman RL, and Wilson A.** Eccentric exercises; why do they work, what are the problems and how can we improve them? *Br J Sports Med* 43: 242-246, 2009.
46. **Sanchez M, Anitua E, and Andia I.** Application of autologous growth factors on skeletal muscle healing. 2005.

47. **Sanchez M, Anitua E, Azofra J, Andia I, Padilla S, and Mujika I.** Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *Am J Sports Med* 35: 245–251, 2007.
48. **Sanchez M, Azofra J, Anitua E, Andia I, Padilla S, and Mujika I.** Use of a preparation rich in growth factors in the operative treatment of ruptured Achilles tendon.
49. **Sems A, Dimeff R, and Iannotti JP.** Extracorporeal shock wave therapy in the treatment of chronic tendinopathies. *J Am Acad Orthop Surg* 14: 195–204, 2006.
50. **Shalabi A, Kristoffersen-Wilberg M, Svensson L, Aspelin P, and Movin T.** Eccentric training of the gastrocnemius-soleus complex in chronic Achilles tendinopathy results in decreased tendon volume and intratendinous signal as evaluated by MRI. *Am J Sports Med* 32: 1286–1296, 2004.
51. **Stanish WD, Rubinovich RM, and Curwin S.** Eccentric exercise in chronic tendinitis. *Clin Orthop Relat Res* 65–68, 1986.
52. **Wheater, Young, and Heath.** *Histologie fonctionnelle.*
53. **Wong SM, Hui AC, Tong PY, Poon DW, Yu E, and Wong LK.** Treatment of lateral epicondylitis with botulinum toxin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 143: 793–797, 2005.
54. **Xu Y, and Murrell GA.** The basic science of tendinopathy. *Clin Orthop Relat Res* 466: 1528–1538, 2008.
55. **Zeisig E, Ohberg L, and Alfredson H.** Sclerosing polidocanol injections in chronic painful tennis elbow—promising results in a pilot study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 14: 1218–1224, 2006.
56. **Zhang F, Liu H, Stile F, Lei MP, Pang Y, Oswald TM, Beck J, Dorsett-Martin W, and Lineaweaver WC.** Effect of vascular endothelial growth factor on rat Achilles tendon healing. *Plast Reconstr Surg* 112: 1613–1619, 2003.

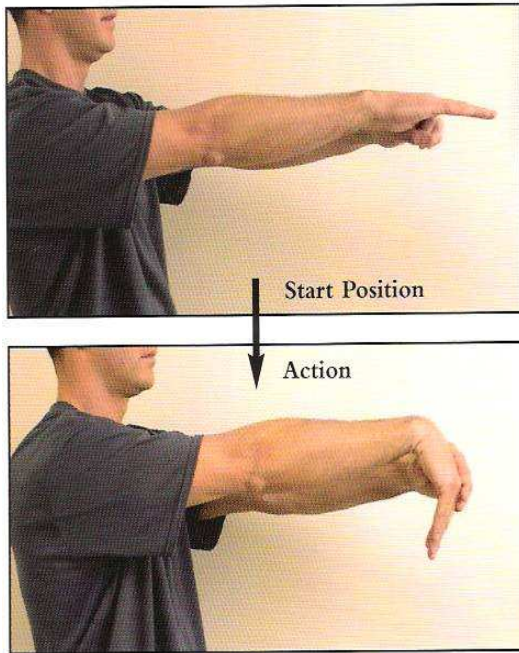
Sites internet:

57. www.prevost.pascal.free.fr
58. <http://homepage.mac.com/HISTOLOGIE>
59. www.erudit.org/revue
60. www.univ.lyon1.fr
61. www.med.univ-angers.fr
62. www.vulgaris-medical.com
63. <http://fr.wikipedia.org>
64. www.bio.miami.edu
65. www.ens-lyon.fr/RELIE/PCR

9 ANNEXES

ANNEXE 1. Etude de Mishra et Pavelko. Programme d'étirements.

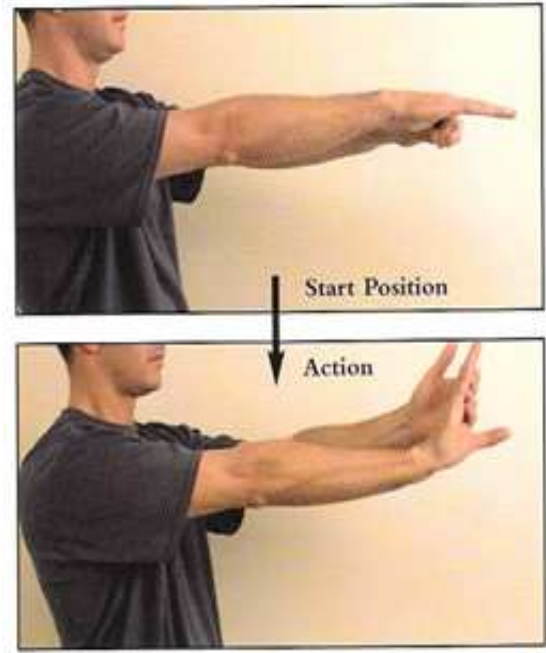
Les étirements devaient être réalisés tous les jours durant 2 semaines.



Etirement des extenseurs du poignet.

Maintenir à l'aide de l'autre main, la main qui doit être étirée, en la fléchissant vers le sol, au maximum d'amplitude tolérée.

Maintenir l'étirement pendant 20 secondes et le répéter 10 fois.



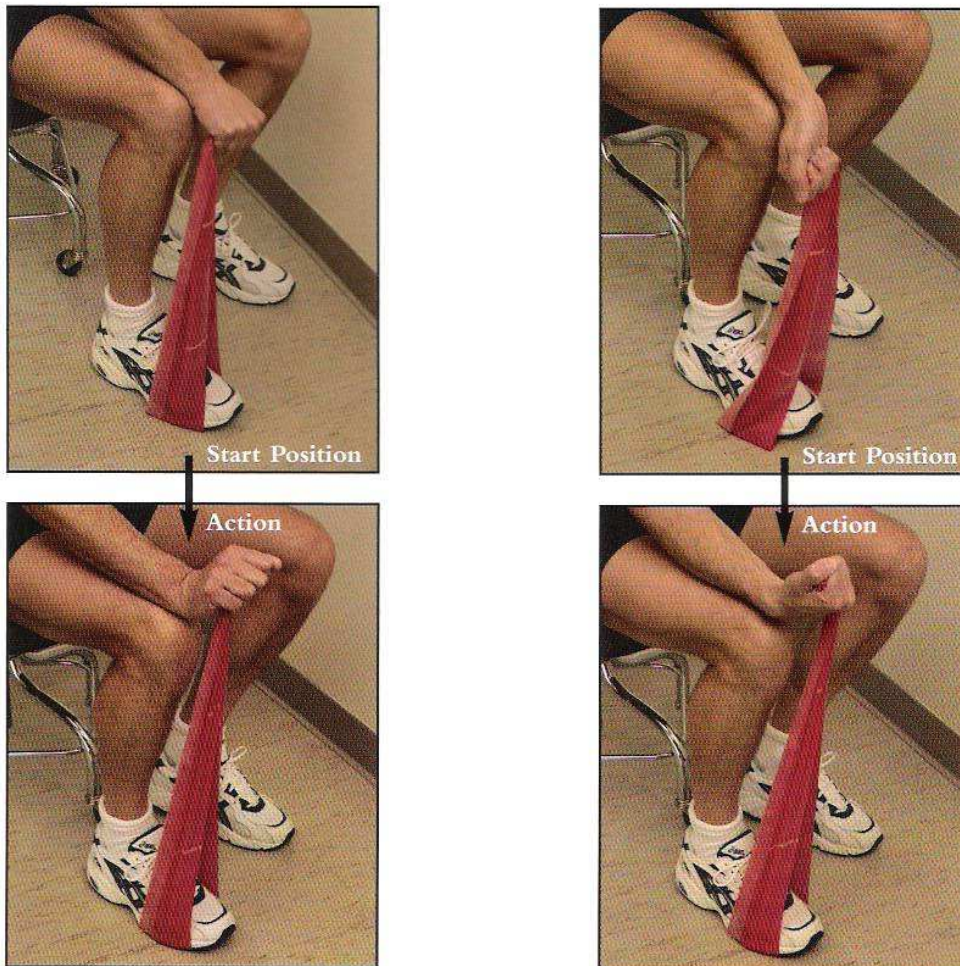
Etirement des fléchisseurs du poignet.

Maintenir à l'aide de l'autre main, la main qui doit être étirée, en pliant ses doigts vers le ciel, au maximum d'amplitude tolérée.

Maintenir l'étirement pendant 20 secondes et le répéter 10 fois.

ANNEXE 2. Etude de Mishra et Pavelko. Programme de renforcements.

A la fin du programme d'étirements réalisé durant 2 semaines, les patients commencent un programme de renforcements. Les exercices devaient être accomplis tous les jours, durant 2 semaines.



Exercices de renforcements des extenseurs du poignet.

Maintenir l'élastique avec la paume de la main dirigée vers le sol.

Fléchir le poignet vers le ciel, maintenir la position pendant 1 seconde et revenir lentement en position de départ.

Exécuter 3 séries de 20 répétitions, chaque jour.

Exercices de renforcements des fléchisseurs du poignet.

Maintenir l'élastique avec la paume de la main dirigée vers le ciel.

Fléchir le poignet vers le ciel, maintenir la position pendant 1 seconde et revenir lentement en position de départ.

Exécuter 3 séries de 20 répétitions, chaque jour.

ANNEXE 3. Index d'application clinique de l'échelle modifiée de Mayo, pour le coude.

| Modified Mayo Clinic Performance Index for the Elbow | |
|--|--------|
| Mayo Index | Points |
| Parameter/findings | |
| Pain | |
| None | 45 |
| Minimal | 37.5 |
| Mild | 30 |
| Moderate | 15 |
| Severe | 0 |
| Motion | |
| Full motion | 20 |
| Stability | |
| No clinical laxity | 10 |
| Daily function/performance | |
| Combing hair | |
| Able | 5 |
| Able with pain | 2.5 |
| Unable | 0 |
| Eating | |
| Able | 5 |
| Able with pain | 2.5 |
| Unable | 0 |
| Hygiene | |
| Able | 5 |
| Able with pain | 2.5 |
| Unable | 0 |
| Dressing | |
| Clothing | |
| Able | 5 |
| Able with pain | 2.5 |
| Unable | 0 |
| Shoes and socks | |
| Able | 5 |
| Able with pain | 2.5 |
| Unable | 0 |
| Interpretation | |
| Excellent | >90 |
| Good | 75-89 |
| Fair | 60-74 |
| Poor | <60 |

ANNEXE 4. Cotation Tegner.

| | |
|--|----|
| Sport de compétition - niveau national ou international : football | 10 |
| Sport de compétition - niveau inférieur : football, hockey sur glace, gymnastique | 9 |
| Sport de compétition - squash, badminton, athlétisme (saut), ski alpin | 8 |
| Sport de compétition - tennis, athlétisme (course à pied), motocross, speedway, hand-ball, basket ball | 7 |
| Sport de loisir - football, hockey sur glace, squash, athlétisme (saut), cross country | 7 |
| Sport de loisir - tennis, badminton, hand-ball, ski alpin, jogging 5 entraînements/semaine | 6 |
| Sport de compétition - cyclisme | 5 |
| Sport de loisir - jogging à raison de 2 entraînements par semaine sur sol irrégulier | 5 |
| Travail lourd - bâtiment | 5 |
| Sport de loisir - cyclisme, jogging à raison de 2 entraînements / semaine sur terrain plat | 4 |
| Travail d'activité moyenne - chauffeur routier, travail domestique éprouvant | 4 |
| Sport de compétition ou de loisir- natation, travail léger, marche en forêt possible | 3 |
| Travail léger, marche en forêt impossible | 2 |
| Travail sédentaire, marche terrain plat possible | 1 |
| Handicap professionnel | 0 |