

Université  
de Liège



Université de Liège  
Faculté de médecine  
Département des Sciences de la Motricité  
Section Kinésithérapie et Réadaptation

## Étude des effets du Plasma Riche en Plaquettes (PRP) sur les monodiscopathies peu évoluées

CHARNEUX Laurent  
Mémoire de fin d'études présenté  
en vue de l'obtention du titre de  
Master en Kinésithérapie et Réadaptation

Promoteur: Dr. JF KAUX

Année académique 2015-2016

---

Confusius, philosophe chinois a posé pour l'éternité la doctrine: *"Choisis un travail que tu aimes et tu n'auras jamais à travailler un seul jour de ta vie"*. Ces lignes conductrices ont guidé mes études et les différents intervenants ont façonné ce parcours incroyable.

Jour après jour ce mémoire est devenu mon objectif pour mettre un point final à ces quatre années d'études. Quelque soit l'énergie nécessaire, le travail à fournir ou les défis à relever, c'est avec hâte que ce projet a progressé.

Un beau projet commence toujours de manière insolite et sa qualité découle de l'équipe qui le construit. Je remercie mon promoteur le Dr. JF Kaux, pour sa patience, sa disponibilité et surtout pour le sujet qu'il a choisi de me confier. Puisque l'union fait la force, je remercie les différentes équipes impliquées dans cette recherche.

Les médecins investigateurs et recruteurs: Prof. M. Tomasella, Dr. S. Bethlen, Dr. JF. Kaux.

Les chirurgiens: Prof. P. Gillet et Dr. R. Fontaine.

Les kinésithérapeutes investigateurs: Prof. M. Vanderthommen, S. Grosdent et particulièrement C. Demoulin pour son aide dans la conceptualisation du suivi.

L'équipe d'imagerie médicale: Dr. MA. Ferrara et Dr. B. Poucet.

Pour son analyse extérieure du sujet et pour le temps consacré à me recevoir, je remercie également le Prof. O. Bruyères.

*"Mon plus grand plaisir et ma satisfaction sont dues au plaisir de réaliser ce que les autres me pensaient incapable de réaliser "* Walter Bagehot, journaliste britannique.

---

## *Liste des abréviations*

AF: *Annulus Fibrosus*

AINS: Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

DDI: Dégénérescence du Disque Intervertébral

DIV: Disque Intervertébral

ECM: Matrice Extra Cellulaire

EVA: Echelle Visuel Analogique

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

NP: *Nucleus Pulposus*

PPP: Plasma Pauvre en Plaquette

PRP: Plasma Riche en Plaquettes

---

## Table des matières

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| I. Introduction.....                                            | 1  |
| II. Revue de la littérature.....                                | 3  |
| 1. Le disque intervertébral.....                                | 7  |
| 1.1 Le <i>nucleus pulposus</i> .....                            | 7  |
| 1.2 L' <i>annulus fibrosus</i> .....                            | 7  |
| 1.3 Les plaques cartilagineuses.....                            | 8  |
| 1.4 Biomécanique.....                                           | 8  |
| 2. La dégénérescence discale.....                               | 9  |
| 3. Le PRP.....                                                  | 10 |
| 4. Injection de PRP dans le DIV animal.....                     | 11 |
| 5. Infiltration de PRP dans le disque humain.....               | 13 |
| 5.1 Conclusion des infiltrations de PRP dans un DIV humain..... | 18 |
| 6. Infiltration de PRP pour DDI solution ou euphémisme.....     | 18 |
| III. Matériels et méthodes.....                                 | 23 |
| 1. Protocole expérimental.....                                  | 23 |
| 2. Critères d'inclusions.....                                   | 24 |
| 3. Critères d'exclusions.....                                   | 24 |
| 4. Évaluation de la douleur (EVA).....                          | 25 |
| 5. Questionnaires.....                                          | 26 |
| 5.1 Évaluation incapacité fonctionnelle (EIFEL).....            | 26 |
| 5.2 Évaluation de l'indice de kinésiophobie (TAMPA).....        | 26 |
| 6. Inclinométrie.....                                           | 26 |
| 7. IRM.....                                                     | 27 |
| 8. Préparation du PRP.....                                      | 27 |
| 9. Infiltration.....                                            | 28 |
| 10. Suivi post-injection.....                                   | 29 |
| IV. Résultats.....                                              | 30 |
| 1. Anamnèse et clinique du patient.....                         | 30 |
| 2. Radiographie et IRM pré-infiltration.....                    | 30 |
| 3. EVA pré-infiltration.....                                    | 30 |
| 4. Questionnaires pré-infiltration.....                         | 31 |
| 4.1 Évaluation incapacité fonctionnelle (EIFEL).....            | 31 |
| 4.2 Évaluation de l'indice de kinésiophobie (TAMPA).....        | 31 |
| 5. Inclinométrie pré-infiltration.....                          | 32 |
| 6. Infiltration de PRP.....                                     | 33 |
| 6.1 Suite opératoire.....                                       | 33 |
| V. Discussion.....                                              | 34 |
| 1. Soigner par thérapie biologique.....                         | 34 |
| 2. Recrutement du panel.....                                    | 35 |
| 3. Infiltration.....                                            | 36 |
| 4. Le suivi.....                                                | 37 |
| 5. Perspectives d'avenir.....                                   | 38 |
| VI. Conclusion.....                                             | 39 |
| VII. Bibliographie.....                                         | 40 |
| VIII. Annexes.....                                              | 44 |
| Annexe 1 : Consentement éclairé.....                            | 44 |
| Annexe 2: Protocole d'évaluation et de suivi.....               | 55 |
| Annexe 3: Checklist 2015-2016.....                              | 59 |

---

## *Table des figures, tableaux et annexes*

|                                                                  |       |
|------------------------------------------------------------------|-------|
| Figure 1: Anatomie du rachis.....                                | 3     |
| Figure 2: Vertèbre.....                                          | 4     |
| Figure 3: Arbre de recherche bibliographique.....                | 6     |
| Figure 4: Harvest Plymouth, MA.....                              | 14    |
| Figure 5: Ligne du temps.....                                    | 23    |
| Figure 6: EVA.....                                               | 25    |
| Figure 7: Discographie pour l'infiltration de PRP.....           | 28    |
| <br>                                                             |       |
| Tableau 1: Injection de PRP pour DDI IN VITRO chez l'animal..... | 20    |
| Tableau 2: Injection de PRP pour DDI IN VIVO chez l'animal.....  | 21    |
| Tableau 3: Injection de PRP pour DDI chez l'homme.....           | 22    |
| Tableau 4: EVA douleur la plus intense 19/05/2016.....           | 30    |
| Tableau 4': EVA douleur moyenne 19/05/2016.....                  | 30    |
| Tableau 4'': EVA douleur la plus faible 19/05/2016.....          | 31    |
| Tableau 5: Questionnaire de Tampa 19/05/2016.....                | 31-32 |
| Tableau 6: Inclinométrie 19/05/2016.....                         | 32    |
| <br>                                                             |       |
| Annexe 1: Consentement éclairé.....                              | 44    |
| Annexe 2: Protocole d'évaluation et de suivi.....                | 55    |
| Annexe 3: Checklist 2015-2016.....                               | 59    |

---

## Résumé

**Objectifs:** Essai préclinique pour étudier le potentiel de régénération tissulaire du plasma riche en plaquettes (PRP) en cas de monodiscopathie. Après analyse de la littérature disponible sur le sujet, une équipe de recherche a été mise en place au CHU. L'objectif de ce travail est d'uniformiser le PRP et de l'utiliser dans le cadre restrictif de la monodiscopathie chez l'homme afin de compléter les connaissances sur cette thérapie biologique.

**Matériels et Méthodes:** Le recrutement d'un panel de dix patients a été lancé dès janvier 2016. Une fois admis dans l'étude, les patients sont suivis pendant un an avec une IRM, une EVA, une inclinométrie et les questionnaires de Roland Morris et Tampa. L'infiltration de PRP est réalisée au cœur du *nucleus pulposus* à l'aide d'une discographie.

**Résultats:** Seul un patient a subi l'intervention qui n'a pas pu être terminée à cause de l'impossibilité d'atteindre le disque L5-S1. L'objectif étant d'injecter 1,5 ml de PRP au sein de son disque L5-S1.

**Conclusions:** L'infiltration de PRP doit encore être étudiée afin de poser les limites, les avantages et les inconvénients de cette infiltration. La littérature laisse penser que cette solution peut-être efficace, mais le manque d'uniformité entre les recherches empêche de tirer des conclusions généralisables.

**Mots clés:** Plasma riche en plaquettes, dégénérescence disque intervertébral, disque intervertébrale, infiltration, disque.

**Nombre de mots:** 217 mots

---

## Abstract

**Objectives:** Pre-clinical testing to study the potential tissue regeneration of Platelet-Rich Plasma (PRP) in the case of a monodiscopathy. After analysing the available literature on the subject, a research team was established at the CHU. The objective is to standardise the PRP and use it within the restrictive framework of the monodiscopathy on the human in order to supplement knowledge relating to this biological therapy.

**Equipment and Method:** The recruitment of a panel of ten patients was launched in January 2016. Once admitted in the study, the patients are followed for one year with an MRI, an EVA, an inclinometry and the questionnaires of Roland Morris and Tampa. The infiltration of PRP is carried out in the middle of the *nucleus pulposus* using a discography.

**Results:** Only one patient underwent the intervention, which could not be finished because we were unable to reach the L5-S1 disc. The objective was to inject 1.5 ml of PRP within the L5-S1 disc.

**Conclusions:** The infiltration of PRP still needs to be studied in order to set the limits, the advantages and the disadvantages of this infiltration. The literature suggests that this might be an effective solution, however it is impossible to make generalised conclusions due to the lack of uniformity between existing studies.

**Keywords:** Platelet-Rich Plasma, intervertebral disc degeneration, intervertebral disc, infiltration, disc.

**Number of words:** 219 words

---

## I. Introduction

La colonne vertébrale est source de nombreuses recherches, puisqu'elle représente une zone pour laquelle les plaintes douloureuses sont nombreuses et les propositions thérapeutiques insatisfaisantes<sup>(1)(2)</sup>.

Au cours de la vie, le disque intervertébral subit de nombreuses contraintes en pression - rotation, qui au fil du temps amoindrissent la capacité amortissante du disque et facilitent l'expulsion du *nucleus pulposus* (NP) au travers de l'*anulus fibrosus* (AF). À l'heure actuelle, la prise en charge consiste à prendre une médication antalgique ainsi qu'à suivre une rééducation rachidienne (renforcement musculaire, école du dos, physiothérapie, ...).

Évidemment, notre projet ne cherche pas à éliminer ce parcours de soins conservateurs qui reste fondamental pour la protection du rachis à long terme. Mais, par le développement d'une technique simple et relativement peu invasive par rapport aux interventions chirurgicales, nous espérons contribuer à l'amélioration de la prise en charge des pathologies discales de la colonne vertébrale.

Le PRP, Plasma Riche en Plaquettes, grâce à sa richesse en facteurs de croissance est depuis plusieurs années une solution d'injection post déchirure musculaire ou tendinopathie pour son potentiel de régénérescence fondamental. C'est en regroupant la facilité d'exploiter le PRP et les difficultés rencontrées en médecine physique par la dégénérescence du disque intervertébral que notre projet de recherche clinique expérimentale est né. De nombreuses études se sont penchées sur des solutions de traitements de la dégénérescence intervertébrale avec divers produits d'injections. Le PRP fort de sa composition de multiples facteurs de croissance semble d'un point de vue théorique le plus approprié.

Cet essai clinique a pour objectif principal d'analyser l'impact sur la douleur lombaire d'une injection de PRP au sein d'un disque intervertébral dégénéré. L'hypothèse de départ étant que le PRP possède un potentiel régénératif propice en cas de dégénérescence discale. Cette injection pourrait modifier la situation de discopathie en faveur du patient. Car nous pensons qu'une infiltration au cœur de *nucleus pulposus* (NP) relancerait la production de cellules fondamentales à sa prospérité. Cette régénération permettrait d'améliorer les douleurs ressenties et par conséquent la mobilité. Les études sur le modèle animal semblent favorables à cette perspective thérapeutique, mais peu d'études ont testé le modèle humain contraint à des charges en pressions verticales sur la colonne vertébrale.

Pour cela, nous injecterons au sein d'un disque intervertébral de patients ayant suivi un parcours de traitement classique sans résultat favorable, une dose de PRP. Au cours du suivi d'un an, les volontaires devront se soumettre à des tests algofonctionnels pour étudier l'évolution de leur douleur et leur limitation fonctionnelle. En parallèle, un suivi par imagerie médicale permettra d'objectiver les effets apportés par ce traitement et peut-être de quantifier une éventuelle restructuration du disque intervertébral.

Pour terminer, la recherche scientifique est fondée sur l'ensemble des moyens utilisés pour faire avancer les connaissances. C'est aussi, un domaine dans lequel les premiers pas se font à l'aveugle afin de retirer les conclusions initiales et améliorer la suite du projet. Malheureusement, nos premiers pas se sont avérés infructueux malgré les nombreux efforts pour mettre en place l'intervention. Ce mémoire étant l'initiateur du sujet au sein du centre hospitalier universitaire du Sart Tilman, seul ce premier patient sera présenté ainsi que l'ensemble des connaissances avec notre protocole expérimental.

## II. Revue de la littérature

La lombalgie, considérée comme le fardeau du XXI<sup>ème</sup> siècle par *Simon Dagenais et al.*<sup>(3)</sup>, est définie comme une douleur de la région lombaire. Lorsqu'elle persiste au-delà de 3 mois, la lombalgie est qualifiée de chronique<sup>(4)</sup>. L'algie du rachis lombaire peut s'accompagner d'une irradiation à la fesse, à la crête iliaque, à la cuisse dans certains cas. Cette pathologie rachidienne est une cause majeure de plaintes médicales surtout dans la tranche 45 - 65 ans<sup>(5)</sup> qui implique de nombreuses conséquences médicales, sociales et économiques.

Étant un problème de santé publique dans les pays développés, la prise en charge débute par un interrogatoire et un examen clinique<sup>(2)</sup>. En effet, de multiples causes anatomiques ou physiopathologiques peuvent causer ce mal de dos<sup>(5)</sup>. Le bilan médical a pour devoir d'écarter les *red flags*, c'est-à-dire, toutes causes infectieuses, inflammatoires, tumorales, neurologiques ou traumatiques qui engendrent aussi une lombalgie. Rechercher les *yellow flags*<sup>(6)</sup> est également primordial. Parmi eux, on distingue les facteurs personnels (antécédents), les facteurs professionnels (inadaptation physique, insatisfactions), les facteurs propres à la maladie, les facteurs socio-économiques (niveau d'éducation, ressources financières), les facteurs médico-légaux (accident de travail) et les facteurs psychologiques (une anxiété ou une dépression). Car ce sont des paramètres qui peuvent être préexistants ou qui génèrent la situation pathologique en compliquant l'évolution clinique<sup>(4)</sup>.

La physiopathologie des lombalgies est complexe et multiple, d'autant, que les anomalies objectivées par Imagerie à Résonance Magnétique (IRM) ne sont pas toujours corrélées aux plaintes douloureuses du patient où à leur sévérité.

Pour intégrer les différentes structures qui peuvent causer une lombalgie, une vision globale du rachis est nécessaire (figure 1).

Cette succession de 33 vertèbres est le seul lien entre la ceinture scapulaire et la ceinture pelvienne. On distingue 7 vertèbres cervicales suivies par 12 thoraciques suivies par 5 lombaires et terminées par un ensemble de 9 vertèbres soudées divisées en 5 sacrées et 4 coccygiennes.

La face antérieure du rachis se compose d'un empilement succin de corps vertébraux séparés les uns des autres par un disque intervertébral.

Sur la face postérieure, c'est un processus épineux relié au corps vertébral par les pédicules.

Le disque intervertébral relie un corps vertébral supérieur à l'inférieur, les facettes relient les apophyses

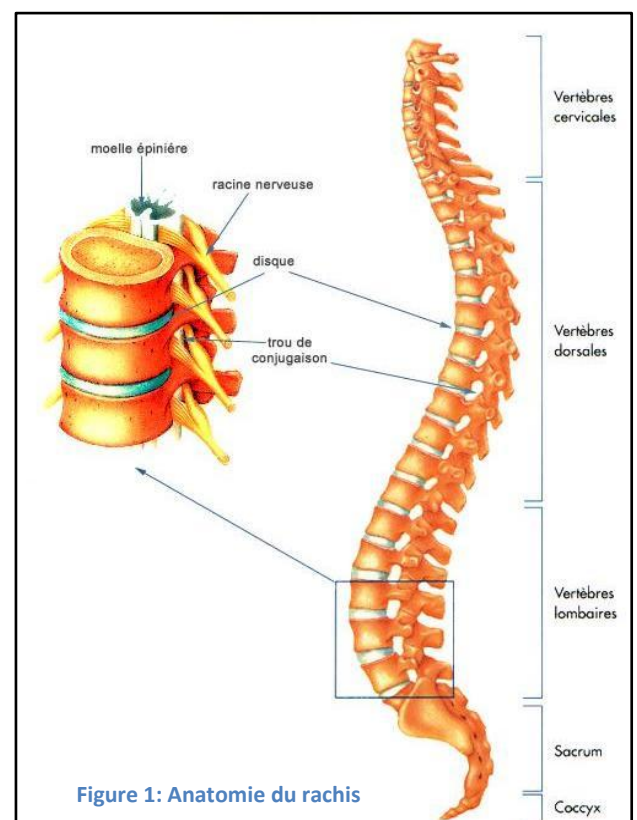
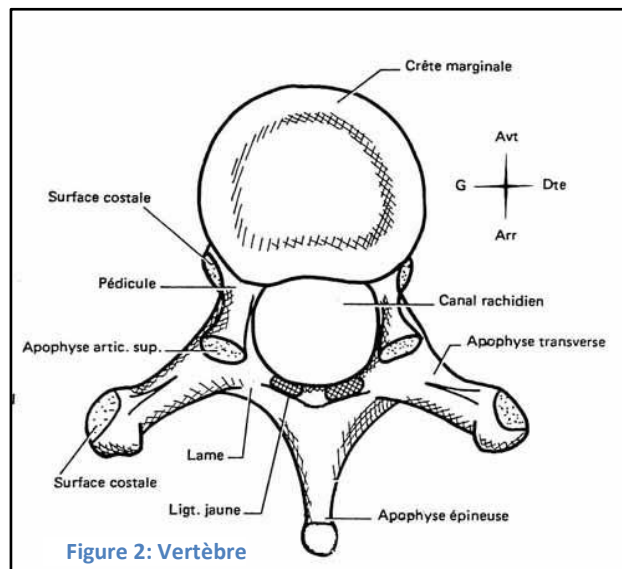


Figure 1: Anatomie du rachis

inférieures aux apophyses supérieures de la vertèbre sous-jacente. Il faut citer la présence des plaques cartilagineuses entre un corps vertébral et un disque intervertébral<sup>(5)</sup>.

Finalement, c'est un ensemble de structures (figure 2) qui permet à la fois la mobilité (flexion, extension, rotation et latéroflexion), la stabilité et la protection de la moelle épinière. Chaque zone offre, par son anatomie, une fonctionnalité adaptée. Ainsi, le rachis cervical avec la jonction occipitale offre une grande liberté de mouvement pour la tête. Au niveau thoracique, la mobilité est réduite, en effet, cette partie s'articule avec les côtes.



Plusieurs structures comme les facettes, la sacro-iliaque, les ligaments sont à l'origine des douleurs et du handicap dans une lombalgie<sup>(7)(8)</sup>. Néanmoins, selon certains auteurs comme DePalma et al. qui réalisent une étude pour déterminer les différentes origines des douleurs lombaires<sup>(7)</sup>, le disque intervertébral (DIV) serait dans 50% des cas l'étiologie des douleurs ressenties et exprimées.

Naturellement ou suite à de nombreuses contraintes, le DIV diminue de volume. La perte d'hydratation du noyau conduit à la perte de sa fonction d'amortisseur de chocs. Cette évolution est un tableau clinique fréquent avec l'évolution de l'âge et non systématiquement relié à une lombalgie<sup>(4)</sup>. Par contre, une fois que le mur externe du disque commence à se déchirer, des lombalgies peuvent apparaître.

Tout comme les autres pathologies ostéoarticulaires du rachis, le DIV est la structure qui préoccupe l'ensemble des recherches puisqu'il est générateur d'un inconfort vertébral et les solutions thérapeutiques pas toujours à la hauteur des attentes du patient. À l'heure actuelle, la première prise en charge est conservatrice avec une restriction des activités pathogéniques, une médication antalgique voir une infiltration et surtout une prise en charge en physiothérapie afin de renforcer les muscles protecteurs du rachis tout en éduquant le patient aux pratiques adéquates pour l'utilisation de sa colonne vertébrale<sup>(8)(9)</sup>. Malheureusement, pour certains patients l'évolution vers une prise en charge chirurgicale est inéluctable. Les solutions de fusion (arthrodèse), de remplacement (prothèse discale) ou de dénervation par radiofréquence n'offrant qu'un soulagement limité tout en majorant les contraintes sur les étages adjacents<sup>(2)</sup>.

Par conséquent, devant ce panel de solutions inadéquates dans certaines situations, de nouvelles techniques moins invasives apparaissent.

B. Peng et al.<sup>(10)</sup> entre 2007 et 2010 tente l'injection de Bleu de Méthylène chez des patients souffrant de douleurs lombaires et prêts à subir une arthrodèse. Leurs premiers résultats semblent extrêmement positifs avec un taux de satisfaction de 21 patients sur 24. Le Bleu de Méthylène synthétisé depuis 1876 est connu pour avoir une action neurotrope qui bloque et détruit la conduction nerveuse au sein de la structure infiltrée. Malheureusement, les autres études sur le sujet<sup>(11)</sup> n'ont pas reproduit le succès du premier essai.

Les corticoïdes sont une autre solution d'injection intradiscale. Utilisé depuis plus de 50 ans, cette injection offre un soulagement symptomatique<sup>(12)</sup>. En effet, les corticoïdes utilisés en deuxième intention dans le traitement d'une lombalgie commune offre une solution antalgique à court terme. Malheureusement, l'effet de la corticothérapie reste limitée au soulagement de la douleur car cela ne permet pas d'éviter la chirurgie ou de reprendre plus vite le travail<sup>(12)</sup>.

Depuis 2006, des chercheurs<sup>(13)(14)</sup> s'attardent à enrayer la cascade dégénérative du disque en injectant une solution capable de remédier à cette dégénérescence intervertébrale. Cette approche serait à la fois préventive et curative puisque l'objectif du traitement de la lombalgie chronique est de contrôler la douleur pour améliorer la qualité de vie tout en évitant ou diminuant le handicap psychologique et physique.

Les traitements dits d'ingénierie tissulaire ont pour objectif de promouvoir la régénération tissulaire par une infiltration de facteurs de croissance<sup>(15)</sup>. Cette injection dans ce tissu peu vascularisé engendre une synthèse de matrice extracellulaire, pour retrouver une balance positive entre la production de matrice extracellulaire et l'homéostasie du DIV. Par contre, ces traitements paraissent optimaux pour les DDI (Dégénérescence du Disque Intervertébral) précoces afin d'éviter les phénomènes de calcifications qui réduiraient d'avantage l'apport en nutriments<sup>(9)</sup> ou la diminution extrême du nombre d'aggrégates tout ou long de la vie.

Pour enrayer la DDI, l'injection de facteurs de croissance pourrait être une solution efficace et utilisable facilement. Néanmoins, un seul facteur de croissance ne sera jamais suffisant pour relancer une synthèse cellulaire dans un tissu comme le DIV<sup>(15)</sup>. Par conséquent, le PRP semble plus efficace puisqu'il renferme une concentration accrue en plaquettes et toute une série de facteurs de croissance et de cytokines qui stimulent la cicatrisation des tissus<sup>(8)</sup>.

Différents domaines médicaux comme la dermatologie, la dentisterie, la chirurgie orthopédique et la médecine physique utilisent les propriétés dites réparatrices du PRP<sup>(16)</sup>. Le PRP est un volume de plasma enrichi par une concentration supérieure en plaquettes. Ce traitement novateur semble idéal en raison de sa simplicité de production autologue et de la possibilité d'une injection *in situ*<sup>(17)</sup>. C'est pourquoi, l'idée d'une injection de PRP au sein du DIV fait l'objet de diverses études depuis de nombreuses années (tableau 1 à 3, page 20 à 22).

En effet, le PRP contient un niveau élevé de plaquettes chargées en facteurs de croissance comme le Facteur de Croissance Dérivé des Plaquettes (PDGF), Facteur de Croissance du tissu

Epithélial Vasculaire (VEGF), Facteur de Croissance Transformé (TGF- $\beta$ 1 et TGF- $\beta$ 2), Facteur de Croissance de l'Insuline (IGF)<sup>(8)(15)(18)</sup>. Ces nombreux facteurs de croissance contenus dans le PRP permettraient de stimuler la matrice et de stimuler les cellules fonctionnelles à restaurer le disque. Ainsi, l'injection de PRP au sein du NP animal semble *in vitro* et *in vivo* (Tableau 1 et 2, page 20-21) prometteuse.

Lors d'une injection au sein du DIV, le rôle des plaquettes est similaire aux propriétés de cicatrisations classiquement connues. Une fois activées, les plaquettes sécrètent une multitude de facteurs de croissance avec comme conséquence une augmentation de la teneur en collagène, une accélération de la régénération endothéliale favorisant l'angiogenèse dans certains tissus et réveillant les cellules souches au repos<sup>(8)</sup>. D'autant que le prélèvement autologue de PRP écarte les risques de réactions immunologiques ou de transmissions pathologiques<sup>(19)</sup>.

Selon Matteo Formica<sup>(15)</sup>, auteur d'une revue préclinique sur les évidences du traitement des DDI avec le PRP, il n'est pas possible de tirer de conclusions définitives. En effet, plusieurs études *in vitro* et *in vivo* existent; malheureusement, aucune n'utilise un procédé standardisé permettant de tirer des conclusions à grandes échelles. Par contre, toute une série d'essais cliniques sur l'homme (tableau 3, page 22) et sur le modèle animal (tableau 1 et 2, page 20-21) laissent penser qu'un certain nombre d'effets favorables pourrait être attribué à une injection de PRP au sein du DIV entre 2 et 6 mois post-injection<sup>(8)</sup> malgré cette structure complexe et relativement avasculaire. Des effets comme une synthèse de protéoglycans, une réduction de l'apoptose et une réduction des effets nuisibles de l'inflammation ont été rapportés.

Dans ce cadre, les bases de données bibliographiques Pubmed, Medline et Scopus ont été parcourues en utilisant en terme Mesh, les mots clés suivant: PRP, Platelet-rich Plasma, intradiscal disc degeneration, disc, intradiscal, discogenic.

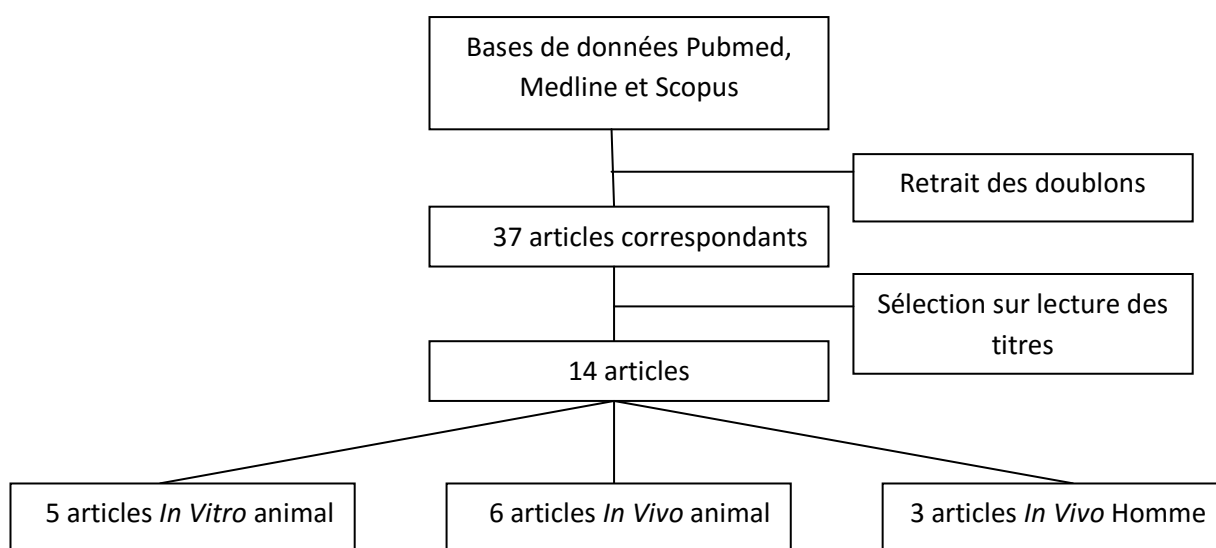


Figure 3: Arbre de recherche bibliographique

L'hypothèse de recherche dans ces études est qu'une injection de PRP dans le DIV, structure complexe et avasculaire, permettrait de libérer une quantité de facteurs de croissance et de cytokines qui agiraient comme médiateurs hormonaux et induiraient une cicatrisation naturelle.

L'objectif étant de résoudre les pathologies discales récalcitrantes aux thérapies conservatrices en évitant les contraintes d'une intervention chirurgicale.

## **1. Le disque intervertébral**

Communément, on appelle *Nucleus Pulposus* (NP) le noyau central et *Annulus Fibrosus* (AF) la structure annulaire périphérique de fibrocartilage. Ce noyau central gélatineux entouré d'une bague fibreuse de cartilage<sup>(5)</sup> forme la structure complexe du DIV. En région lombaire, l'épaisseur du disque varie entre 7 et 10 mm avec un diamètre de 40 mm. De part et d'autre du DIV, on retrouve une plaque cartilagineuse (PC) qui le sépare des plateaux vertébraux<sup>(20)</sup>. La présence des PC est primordiale pour l'entretien du disque<sup>(20)</sup>. Car contrairement à l'os, le disque n'est pas vascularisé. Les contraintes appliquées sur la colonne vertébrale occasionnent des mouvements de viscoélasticité permis par l'anatomie du DIV, ces mouvements de pompage répétés entraînent des échanges corporéo-discaux par la porosité des PC. Cette zone composée par une couche de cartilage hyalin et d'une fine couche d'os sous-chondral entre le disque et le corps vertébral constitue la seule voie nutritive pour le noyau.

Le DIV au niveau lombaire possède une hauteur équivalente au tiers de celle du corps vertébral. C'est donc une structure importante pour la mobilité vertébrale; par conséquent, la conservation de son état mature est primordiale.

### **1.1 Le *nucleus pulposus***

Le NP de forme ovoïde et aplati est un noyau fermé et sous pression, composé d'une masse semi-gélatineuse. Il occupe la partie centrale du disque en servant de chambre hydraulique. Cette masse gélatineuse répartit les pressions exercées sur les DIV<sup>(21)</sup> en collaboration avec les fibres de collagène de l'AF qui maintiennent et conservent la hauteur relative du NP<sup>(20)</sup>.

On retrouve dans la matrice extra cellulaire du NP, de la fibronectine (protéine adhésive pour les interactions), de l'élastine (protéine élastique), des protéines de liaisons et enfin quelque enzymes et cytokines<sup>(20)</sup>. Néanmoins, la densité cellulaire dans cette zone, avec trois à quatre millions de cellules par millimètre cube, est l'une des plus faibles de l'organisme humain<sup>(20)</sup>.

Au niveau de sa composition cellulaire, le NP est composé à 75-90% d'eau (selon l'âge)<sup>(22)</sup> piégée par des protéoglycanes. Différents types de collagènes (20% du poids sec<sup>(22)</sup>) sont observés avec 80% de collagène de type II<sup>(22)(23)</sup>. Les cellules sont organisées de façon aléatoire et noyées dans un gel hautement hydraté de protéoglycanes, ce dernier représentant 50% du poids sec du DIV<sup>(5)(20)</sup>. Ce gel maintient une hydratation supérieure dans le NP par rapport à l'AF via une pression osmotique créée par les différents constituants.

### **1.2 L'*annulus fibrosus***

Ce tissu fibreux lamellaire entoure et contient le NP. Sa constitution en lames successives de fibres obliques tendues entre deux corps vertébraux adjacents lui confère une véritable structure capsulaire<sup>(21)</sup>. Toutes les fibres sont orientées à 60° par rapport à l'horizontale, avec une orientation

inversée d'une couche à l'autre. L'AF est plus important sur la face antérieure (4/10 au niveau lombaire) que sur la face postérieure (2/10)<sup>(20)</sup>.

On retrouve majoritairement du collagène de type I et II qui compose 65 à 70% de son volume<sup>(22)</sup>. Le collagène de type I est dédié à la composition des lamelles concentriques tandis que le collagène de type II constitue principalement la matrice extracellulaire. Cette composition confère au DIV la capacité de retrouver sa forme d'origine après les mouvements du rachis. Les fibres sont parallèles au sein des couches successives mais une série traverse radialement plusieurs lamelles pour lier la structure. Au sein de l'AF, on trouve une densité cellulaire supérieure (9 000 cellules par millimètre cube<sup>(22)</sup>) à celle du NP avec la présence dans les couches internes de protéoglycanes. Les cellules qui composent l'AF, sont donc semblables aux cellules du NP avec quelques différences en termes de proportions. L'eau représente 60% à 70% du volume, ce qui reste relativement stable avec l'âge<sup>(22)</sup>.

### **1.3 Les plaques cartilagineuses**

Entre un DIV et un corps vertébral se trouve une structure horizontale fine d'un millimètre, la plaque cartilagineuse (PC). Cette structure de cartilage hyalin est une des seules voies d'échanges pour le NP car les vaisseaux sanguins ne peuvent vasculariser que les premiers millimètres périphériques de l'AF<sup>(20)</sup>. Ce système décrit comme un "organe vasculaire discal" par O.Hamel<sup>(20)</sup>, correspond à un système semi-perméable formé par les plateaux vertébraux et les PC. Son fonctionnement est régi par le gradient de pression entre le DIV et l'os spongieux corporel richement plus vascularisé.

Les PC se composent de protéoglycanes avec majoritairement des aggrécanes. On retrouve essentiellement des fibres de collagène de type II et de l'eau. Certains auteurs distinguent en regard de l'AF une PC contenant plus de collagènes par rapport à la partie en face du NP plus riche en protéoglycanes<sup>(20)</sup>.

### **1.4 Biomécanique**

Le DIV est en état de précontrainte, ce qui lui permet d'assurer la stabilité en exerçant une tension permanente sur les structures ligamentaires<sup>(20)</sup>. L'intégrité du NP et de l'AF détermine l'efficacité du DIV. En charge, un DIV soutient jusqu'à trois fois le poids du corps au-dessus de ce disque<sup>(20)</sup>. C'est le NP qui va répartir les pressions verticales aux structures adjacentes et vers les PC, par la mise en tension des fibres de l'AF.

Au niveau moléculaire, le collagène de type I essentiellement présent dans l'AF assure sa résistance à l'étirement ainsi qu'un rôle de réparation des dommages. Le collagène de type II se retrouve majoritairement à proximité du NP pour la résistance et la répartition des pressions tout en maintenant la teneur en eau. Les protéoglycanes assurent les propriétés osmotiques du DIV tout en contribuant au maintien de la hauteur du DIV. L'aggrécane est le protéoglycane le plus abondant dans le DIV et le composant majeur, avec le collagène, de cette structure hydraulique. La composition de l'aggrécane lui confère des propriétés osmotiques, une excellente résistance aux

forces de compressions ainsi qu'une structure pour maintenir en place les différentes molécules du DIV<sup>(24)</sup>. L'aggrégane primordiale pour la fonction du disque vertébrale disparaît au cours de la vie.

La fonction principale du DIV est de faciliter les mouvements entre les corps vertébraux et de transmettre les charges<sup>(5)</sup>. L'application d'une force axiale sur la colonne contraint le NP à s'aplatir radialement pour dissiper les pressions vers l'AF. Les fibres de fibrocartilages permettent le maintien de l'intégrité de la structure vertébrale en se comportant comme un ligament<sup>(5)</sup>. Lors des mouvements de torsion, seules une partie des fibres par leur inclinaison à 60°, s'oppose au mouvement.

Puisque la colonne vertébrale offre un large éventail de mouvements, cela génère des contraintes asymétriques. La forte teneur en eau du NP, le rend déformable et incompressible permettant encore une fois une meilleure répartition des pressions. Ainsi, le DIV offre un véritable amortisseur fibro-hydraulique entre chaque vertèbre.

Par conséquent, toute modification de cette structure du DIV aura des répercussions. Le DIV est considéré comme la structure de l'organisme à dégénérer le plus rapidement, tellement son état est précaire<sup>(20)</sup>. D'autant que la répétition des mouvements de torsion génère un terrain favorable pour les micros-déchirures de l'AF<sup>(5)</sup>.

## **2. La dégénérescence discale**

La dégénérescence discale est considérée comme le facteur principal dans les lombalgies<sup>(25)</sup>. Néanmoins, la présence d'une DDI n'est pas systématiquement corrélée avec une lombalgie. L'imagerie médicale est un moyen d'observer les signes de cette DDI en recherchant: un amincissement du disque, une saillie discale anormale, une modification structurelle du NP, de l'AF ou des PC.

La DDI est un processus chronique et complexe qui commence par des modifications cellulaires<sup>(21)</sup>. Le microenvironnement ainsi modifié implique des changements structurels et fonctionnels. Comme détaillé précédemment, l'environnement cellulaire du DIV est précaire. Dès lors, la perte de protéoglycanes, structure fondamentale pour l'hydratation discale, va perturber un mécanisme d'échanges basé sur les pressions. La diminution des fibres de collagènes implique des modifications structurelles qui vont effacer la frontière entre le NP et l'AF<sup>(20)(23)</sup>. Tous ces changements morphologiques seront associés à l'apparition de douleurs dorsales<sup>(21)</sup>. L'absence de canaux et de nerfs sont la conséquence des contraintes en pressions importantes subies par le disque. Pourtant, le DIV est un tissu vivant avec des cellules entretenant la matrice extracellulaire. La solution pour contourner cette avascularisation est un système de diffusion qui complète le maigre approvisionnement des artères lombales. La DDI processus dégénératif, progressif et irréversible, est notamment attribuable à la vascularisation et à l'innervation précaire du DIV<sup>(23)</sup>.

En effet, quelques vaisseaux périphériques émanant des artères lombales irriguent les couches les plus superficielles de l'AF. Ce système ne parvient pas au NP qui obtient ses apports par convections et diffusions<sup>(23)</sup>. Grâce à la porosité des PC et des plateaux vertébraux couplés à un

gradient de pression, le NP reçoit l'eau et d'autres solutés. L'apport des nutriments et l'excrétion des déchets se réalisent par ce gradient de pression entre l'os spongieux corporelle et le DIV.

Malgré les nombreuses douleurs émanant de cette zone, aucune innervation n'était possible dans ce compartiment sous pression importante. Seules les fibres périphériques de l'AF contiennent des mécanorécepteurs avec des fibres nerveuses peu myélinisées. On décrit un rameau ventral sympathique pour le ligament longitudinal antérieur ainsi que les fibres superficielles antérieures de l'AF. Un rameau dorsal innerve les fibres superficielles postérieures de l'AF ainsi que le ligament longitudinal postérieur<sup>(5)</sup>. Par conséquent, les premiers temps d'une DDI sont souvent asymptomatiques.

Plus précisément, les premiers changements d'une DDI, selon Buckwalter et al. repris par Walker et al.<sup>(5)</sup>, s'observent au sein du NP. Une fragmentation des protéoglycanes de la matrice suivie par une diminution de ces cellules ainsi que de la teneur en eau provoquent une diminution fondamentale du nombre des cellules viables. Cette décroissance cellulaire perturbe le mécanisme d'échange entre le DIV et les PC. De plus, d'autres facteurs comme la diminution du débit sanguin (athérosclérose, calcification) affaiblissent les apports essentiels pour cette structure. Toutes ces modifications morphologiques provoquent peu à peu l'affaiblissement du DIV. Avec l'âge, la teneur en eau et le nombre de protéoglycanes diminuent<sup>(23)</sup>. La sénescence cellulaire implique des changements morphologiques entraînant une fibrose des tissus ainsi que la création de fissures qui fragilisent la structure. L'augmentation des cellules cytokines et de certains enzymes dégrade la matrice<sup>(23)</sup>.

La DDI n'est pas seulement assimilable aux changements morphologiques de ce microenvironnement, elle émane des modifications des propriétés histologiques et biochimiques du DIV<sup>(21)</sup>. Toutes ces altérations provoquent des troubles structurels et fonctionnels. Tout commence par une déplétion cellulaire de la matrice extracellulaire, une altération du phénotype des cellules et la présence de cytokines et de médiateurs pro-inflammatoires<sup>(21)(23)</sup>. Les facteurs génétiques, environnementaux, mécaniques et comportementaux doivent être pris en compte pour justifier l'apparition d'une DDI en plus de la diminution de la teneur en eau et en protéoglycanes qui décroît avec l'âge. L'équipe de S.Wang<sup>(21)</sup> a signalé la présence de grandes cellules provenant de la notochorde, leur disparition au sein du disque signe le début d'une DDI. Car ces cellules assurent le renouvellement cellulaire du disque.

En conclusion, le processus de dégénérescence se compose d'un phénomène de dessiccation du DIV qui altère les qualités fondamentales de cette structure. Généralement asymptomatique, les douleurs apparaissent relativement tard dans ce processus de DDI en raison d'une innervation relativement périphérique.

### **3. Le PRP**

Le plasma riche en plaquettes ou PRP est obtenu par une centrifugation de sang autologue. Cela permet de filtrer une certaine quantité de sang pour en retirer les plaquettes naturellement présentes afin de les concentrer. Une fois préparé, le PRP peut contenir jusqu'à cinquante fois plus de plaquette par rapport au plasma<sup>(17)</sup>. L'attrait pour cette injection provient de la fonction naturelle

des plaquettes dans le corps humain puisqu'elles participent aux processus de réparation tissulaire. La libération du PRP induit la stimulation de facteur de croissance, de cytokines et d'autres médiateurs cellulaires sur le site injecté<sup>(26)</sup> sans risque de toxicité locale<sup>(16)</sup>.

Grâce à la revue systématique de Smyth et al.<sup>(27)</sup> et la revue de littérature de Kaux et al.<sup>(17)</sup>, on comprend que le PRP induit dans la majorité des études un accroissement de la synthèse des chondrocytes, de la production de protéoglycanes, de la stimulation des cellules souches mésenchymateuses et du dépôt de collagène de type II. L'activation du PRP à l'aide de thrombine ou de chlorure de calcium permet de dégranuler les cytokines et facteurs de croissance qui favoriseront la récupération avec l'angiogenèse et le remodelage tissulaire.

Par contre, certaines études<sup>(27)</sup> rapportent des effets négatifs, mais il faut tenir compte de la composition du PRP qui n'est malheureusement pas universel entre les projets de recherche, ce qui entraîne une variation des résultats. Car, à ce jour, aucun effet secondaire néfaste n'est connu<sup>(17)</sup>. Il semble qu'une concentration maximale de  $10^6$  plaquettes/ $\mu$ l sans globule blanc et sans globule rouge soit optimale pour observer les effets cités ci-dessus<sup>(16)</sup>. Rappelons l'absence de risque immunitaire liées à la préparation autologue mais l'asepsie doit être optimale pour éviter les infections liées au geste d'injection.

En 2011, Kaux et al.<sup>(17)</sup> rédigent une revue de la littérature sur le PRP et ses applications cliniques au niveau tendineux. L'équipe relève les avantages de fabrication du PRP: peu coûteux, élaboration simple et rapide. Il est important d'éviter la présence de cellules de lignée blanche ou rouge pour éviter des effets secondaires comme la libération de facteur pro-inflammatoire qui dégradent la matrice extracellulaire ou la lyse des érythrocytes libérant des radicaux libres néfastes pour les tissus. La seule contrainte au traitement par infiltration de PRP est de proscrire l'utilisation des anti-inflammatoires à cause de leurs effets inhibiteurs sur le PRP.

#### **4. Injection de PRP dans le DIV animal**

L'équipe du chercheur Wei-Hong Chen fut la première à tenter l'expérience pour régénérer un DIV par une injection de PRP<sup>(14)</sup>. Leur culture *in vitro* isole des cellules de NP humains d'âges différents avec du PRP pour analyser plus particulièrement le rôle du facteur de croissance TGF- $\beta$ 1 composant du PRP. Ils concluent que l'utilisation de PRP avec une concentration de 1ng/ml TGF- $\beta$ 1 permet une régulation positive et significative de l'ensemble des constituants du NP. Ainsi, le mélange de facteurs de croissance contenu dans le PRP permet d'induire la prolifération et la différenciation des cellules humaines du NP (expression de l'ARNm et de collagène de type II, synthèse de matrice extra cellulaire (ECM)).

Cette même équipe, en 2009, publie un second sujet sur la régénération du disque intervertébral<sup>(28)</sup>. Ils créent *ex vivo* une lésion au sein de NP de porcs par chymopapaïne (enzyme protéolytique). Cette lésion intervertébrale créée en laboratoire, leur permet de tester différents traitements. Leur conclusion rejoint les observations de leur précédente étude puisque le PRP a permis une régénérescence discale notamment observable par une prolifération de cellules chondrogéniques et de ECM.

Une autre équipe axe ses recherches en 2006 sur les effets du PRP dans le métabolisme des disques intervertébraux du porc<sup>(13)</sup>. La culture de ces cellules avec du PRP en comparaison avec du plasma pauvre en plaquettes (PPP) met en évidence l'effet stimulateur du PRP sur ces cellules. Par contre, cet effet est meilleur sur l'AF que sur le NP.

L'université de Kyoto avec Masateru et al.<sup>(29)</sup> réitère l'expérience d'une injection de PRP au sein du NP de lapin *in vivo* en 2007. Leur recherche se différencie des projets précédents, car elle utilise une structure biodégradable sous forme de microsphère d'hydrogel de gélatine pour libérer le PRP progressivement. En comparaison avec un groupe contrôle qui recevra le PRP classiquement. Les résultats sur la dégénérescence intervertébrale sont positifs dans les deux groupes. Par contre, l'analyse histochimique montre une immunocoloration intense des protéoglycans huit semaines après l'injection de PRP à l'aide des microsphères de gélatine. Il nuance les résultats en citant une efficacité supérieure sur une dégénérescence de DIV précoce.

Cette première étude d'une injection de PRP à l'aide de microsphères de gélatine sera poursuivie en 2009, pour cette fois caractériser les effets de ces injections sur la dégénérescence DIV<sup>(30)</sup>. La hauteur de disque est supérieure ( $2,36 \pm 0,07$  mm pour le groupe PRP avec microsphère de gélatine et  $1,88 \pm 0,09$  mm pour le groupe PRP après 8 semaines). La teneur en eau est préservée mais l'expression de l'ARNm des protéoglycans du noyau ( $0,84 \pm 0,11$ ) ainsi que le collagène de type II ( $0,73 \pm 0,12$ ) qui était significativement supérieurs pendant les deux premières semaines dans le groupe traité par microsphère contenant le PRP se rapproche des valeurs de l'infiltration de PRP seule après 8 semaines (respectivement  $0,42 \pm 0,09$  et  $0,10 \pm 0,03$ ). Une diminution significative des cellules apoptotiques au sein du DIV a été rapportée ( $19,4 \pm 2,8\%$  pour le groupe PRP avec microsphère par opposition au  $26,3 \pm 4,2\%$  pour le groupe PRP seul).

En 2011, une étude randomisée contrôlée analyse les effets d'une injection de PRP pour la dégénérescence DIV d'un point de vue histologique et par imagerie sur le modèle animal<sup>(31)</sup>. Pour ce faire, une lésion à l'aide d'une aiguille va être créée sur le DIV L4-L5 de 18 rats. Un groupe de 6 rats reçoit une injection de PRP directement, l'autre groupe la reçoit 2 semaines plus tard et un dernier groupe de 6 rats sert de groupe contrôle. Comme nous pouvons l'imaginer, le groupe contrôle expose une dégénérescence discale marquée (réaction inflammatoire, fibrose). Par contre, les groupes bénéficiant d'une injection de PRP possèdent une meilleure structure malgré la présence de fibres endommagées. L'analyse par IRM montre un disque gris par opposition au groupe contrôle qui présente un disque noir. L'évaluation histologique du tissu laisse percevoir un dommage dans le DIV mais la quantité de cellules inflammatoires est moindres et le NP ainsi que l'AF sont largement préservés pour le groupe directement infiltré avec le PRP. Comparativement avec le groupe recevant l'injection de PRP post posée, l'injection immédiate procurait de meilleurs résultats avec une inflammation moindre, une meilleure hydratation et une meilleure structure. La hauteur du disque a été évaluée à 4 semaines pour tous les groupes, encore une fois le groupe d'injection directe de PRP présentait une différence significative ( $p=0.32$ ). Soulignons que même avec une infiltration de PRP retardée, les résultats sont positifs (meilleure structure du DIV avec un NP et un AF bien identifiable).

Maintenant que les effets du PRP sur l'DDI *in vitro* semblent concrets et positifs, le département de chirurgie orthopédique de l'Université de Mie au Japon tente l'expérience *in vivo* en 2012 sur le lapin avec une étude préclinique de Obata et al.<sup>(32)</sup>. Pour ce faire, 12 lapins subissent une

ponction au sein de deux disques non contigus. Le PRP est prélevé de façon autologue et injecté quatre semaines après la lésion du DIV. L'équipe analyse la hauteur du disque, l'imagerie (IRM T2) et l'histologie. Trois groupes sont formés: un reçoit du PRP, l'autre du PPP et le dernier reçoit une solution saline. Dans les deux groupes recevant du plasma, la hauteur du disque est restaurée de manière statistiquement significative. Par contre, l'analyse par imagerie médicale n'objective aucune différence entre les trois groupes. Pour finir, l'analyse histologique met en évidence un nombre de chondrocyte supérieur dans les disques injectés avec du PRP. Une des limitations à cette étude est sa durée d'un mois. Néanmoins, elle contribue à confirmer les hypothèses des réactions induites par l'injection de PRP.

Une autre étude *ex vivo* en 2014, analyse l'effet d'une injection de PRP pour un défaut dans un disque de porc<sup>(33)</sup>. Cette fois, Pirvu et al. cultivent les cellules avec différentes concentrations de PRP (25% ou 50%). Quelle que soit la concentration, après quatre jours, on observe une augmentation de la synthèse de glycosaminoglycanes. L'injection de PRP permet une synthèse supérieure de matrice avec une structure cellulaire plus sphérique.

## **5. Infiltration de PRP dans le disque humain**

Trois équipes étudient l'injection de PRP au cœur du DIV humain (tableau 3, page 22) puisque l'injection de PRP avec son potentiel régénératif est favorable pour différents tissus (musculaire, tendineux). Parmi celles-ci, on retrouve l'équipe de Akeda et al. déjà auteur de recherche sur l'injection de PRP dans le DIV animal. Ces trois études se différencient par leurs protocoles de suivi et les conditions de réussite.

Dès lors, puisque le DIV est une source incontestable de lombalgie, David Levi et al.<sup>(8)</sup> ont étudié l'évolution de la douleur après une injection de PRP dans le DIV (sur un ou plusieurs niveaux discaux) à l'aide d'une étude prospective sur vingt-deux patients souffrants d'une lombalgie discale identifiée par imagerie médicale. Avec un suivi à 1, 2 et 6 mois pour évaluer la réussite avec une amélioration de 50% du score EVA et une diminution de 30% à l'indice de Oswestry Disability. Neuf patients ont reçu une injection sur un seul disque, dix patients sur deux niveaux, deux patients sur trois niveaux et un patient a été infiltré sur cinq niveaux. Le taux de réussite à un mois est de trois patients sur vingt-deux soit 13% de réussite, à deux mois sept patients sur vingt-deux (32%) et à six mois neuf patients sur dix-neuf (47%).

Pour commencer, le recrutement du panel a été réalisé avec l'aide des investigateurs de l'étude ainsi que des patients externes envoyés par des médecins physiothérapeutes ou chirurgiens de la colonne vertébrale. Les 22 patients ont consenti à participer à l'étude en payant la procédure entre 950 dollars et 1150 dollars selon le nombre de niveau injecté.

Les critères d'inclusions sont stricts avec un âge minimum de 18 ans et la présence d'une douleur lombaire supérieure à 40 mm sur l'EVA. Cette discopathie devait être objectivée par au moins un des signes suivants:

- Une discographie positive.

-Des critères cliniques signifiant une douleur discogénique comme une douleur centrale, une douleur au lever après être resté assis ou encore une réponse positive aux manœuvres de provocations de la douleur.

-Une imagerie médicale par résonance magnétique suggérant l'origine discale des douleurs (zone de haute intensité, une protrusion discale, une diminution de l'intensité du signal T2, une modification des plateaux vertébraux).

L'équipe a pris soin de répertorier une série de critères d'exclusion qui reprennent les *red flags* (traumatisme, tumeur, infection, inflammation, trouble neurologique) ainsi que certain *yellow flags* comme un litige médico-légal, des troubles psychologiques,... Puisque toutes ces conséquences de la DDI peuvent interférer avec l'évaluation de la douleur ressentie et fausser les résultats du traitement du DIV. Néanmoins, on peut souligner le manque de précision de leur critère: *"une douleur de la colonne vertébrale supérieure à la douleur du membre inférieur"*.

Ensuite, le PRP est préparé avec le système stérile Smartprep (Harvest Plymouth, MA, USA). Ce système de traitement multicellulaire offre selon la firme qui le produit *"le plus haut rendement en concentration plaquettaire"* avec  $1016 \pm 389 \times 10^6$  plaquettes/ml en comparaison avec d'autres systèmes testés.



Figure 4: Harvest Plymouth, MA

Le prélèvement commence par une prise de sang de 35 ml mélangés avec 3 ml d'anticoagulant (citrate dextrose) pour les personnes recevant une ou deux infiltrations. Pour les patients sollicitant plus que deux infiltrations, c'est un prélèvement de 60 ml mélangé à 6 ml d'anticoagulant. Une fois le mélange réalisé, celui-ci est centrifugé afin de séparer les différents constituants, dans le premier cas 1 ml de citrate dextrose est rajouté au plasma récolté et dans le second cas 2 ml.

La préparation de PRP autologue étant prête, l'injection peut-être réalisée au niveau du disque suspecté douloureux. En effet, les critères d'inclusions n'obligent pas une discographie préalable pour déterminer le niveau d'injection. Les patients ayant subi cet examen seront infiltrés au niveau du disque positif à la discographie par contre les autres seront injectés selon le disque suspecté pathologique par l'IRM.

Après avoir reçu une sédation (Valium, Xanax, Versed ou Fentanyl), les patients sont installés en décubitus ventral pour subir une discographie standard postéro-latérale afin d'injecter à l'aide d'une aiguille unique le PRP sous contrôle radiographique. Le disque reçoit environ un volume total de 3,4 ml composé de:

- 1 ml de solution de contraste ,
- 0,4 ml d'antibiotique (Gentamicine),
- 0,5 ml de solution antalgique (Lidocaine),
- 1,5 ml de PRP.

Lorsqu'il était impossible d'injecter ce volume, la quantité de PRP fut réduite avec minimum 0,5 ml de PRP injecté.

Pour terminer, le suivi des patients se compose d'une évaluation pré-infiltration puis à 1, 2 et 6 mois post-infiltration. Ces évaluations sont réalisées par un des trois co-auteurs de l'étude et se composent de l'EVA et du questionnaire d'Oswestry. Concernant ce dernier questionnaire<sup>(34)</sup>, son objectif est d'évaluer l'influence du mal de dos sur les activités quotidiennes grâce à dix items noté de 0 à 5 (intensité de la douleur, soins personnels, manutention de charges, marche à pied, position assise, position debout, sommeil, vie sexuelle, vie sociale, déplacements) .

Concernant l'infiltration, elle est concluante lorsque le score EVA est amélioré de 50% et la note au questionnaire d'Oswestry de 30%. Les vingt-deux participants ont pu recevoir 1,5 ml de PRP sans éprouver de complications post-infiltration. Après 6 mois, seuls dix-neuf patients participent à l'évaluation. L'un d'eux, malgré son amélioration significative lors de la première évaluation, a dû recevoir une injection de stéroïdes pour une exacerbation anormale et majeure de sa douleur après 2 mois.

À six mois d'étude, neuf patients sur dix-neuf ont des résultats favorables. Néanmoins, à ce même moment, six autres patients enregistrent un score EVA supérieur à celui enregistré avant l'infiltration et leur score au questionnaire Oswestry est relativement comparable à celui de départ, voire supérieur.

Pour conclure, les critères de réussite choisis par l'étude sont stricts et conservateurs, par conséquent, les 3 autres patients qui malgré un score EVA diminué de 20mm après 6 mois ne sont pas retenus. D'autre part, l'étude s'arrête à 6 mois, sans aucune certitude quant au délai d'action du PRP. De plus, les praticiens ont choisi d'injecter une quantité importante d'antidouleur et de produit de contraste malgré les effets néfastes de ces produits sur la synthèse cellulaire<sup>(35)(36)</sup>. Aucune information sur la composition du PRP ne fut récoltée. Les auteurs ont choisi de ne pas inclure la discographie comme critère diagnostique, car trop invasive selon eux. Cela génère un biais important puisque des patients souffrant d'une douleur non discogénique ont pu être inclus.

Malgré certains résultats encourageants, il est primordial de réaliser une étude randomisée contrôlée. À ce jour parmi nos recherches, seule l'étude de Tuakli et al.<sup>(37)</sup> remplit les critères d'une recherche scientifique randomisée. Avant de parler de cette étude, il faut citer la recherche de Akeda et al.<sup>(38)</sup> qui remporte un succès hors du commun selon ses confrères<sup>(37)</sup>. Malheureusement, à ce jour, nous devons nous contenter d'une publication préliminaire de 2012.

Akeda et al. admettent des patients présentant une lombalgie depuis plus de 3 mois sans irradiation aux membres inférieurs. De plus, la dégénérescence discale doit-être objectivée de façon évidente par IRM et au minimum un DIV doit-être symptomatique lors de la discographie. Sur base de ces informations limitées, les critères d'inclusion permettent de confirmer l'origine discale des douleurs. Néanmoins aucune information concernant les *yellow flags* n'est citée ce qui peut nuire à l'évolution du traitement. Au final, six patients sont inclus (trois hommes et trois femmes) d'âge moyen de 34,4 ans.

La préparation du PRP est réalisée par le centre de transfusion où se déroule l'intervention pour l'infiltration. Un prélèvement de 200 ml de sang est centrifugé afin d'en retirer le PRP. Une fois le PRP stocké, l'équipe ajoute 2% de CaCl<sub>2</sub> et 10 ml de sérum autologue (composé de sang coagulé)

afin de former un gel. Ce mélange sera incubé pendant 30 min et puis centrifugé pour isoler le surnageant et obtenir un gel de PRP composé d'environ 4,7 fois plus de plaquettes que dans un échantillon de sang classique.

L'infiltration est réalisée au cœur du NP par guidance fluoroscopique. Le suivi des patients est composé d'un score EVA, du questionnaire de Roland Morris avant l'infiltration et à 1, 2, 4 et 6 mois post-infiltration. Un contrôle par IRM (T2) et une radiographie sont réalisés avant l'infiltration et 4 mois après.

Les résultats partagés sont les moyennes des réponses obtenues, ainsi on constate que la douleur exprimée à l'EVA pré-infiltration de  $7,1 \pm 1,2$  est passée après 1 mois à une valeur moyenne de  $1,8 \pm 2$  et cela se maintient après 6 mois. Le score au questionnaire de Roland Morris a diminué en passant de  $11 \pm 1,8$  à  $3,2 \pm 2,4$ . La valeur moyenne de T2 à l'IRM n'a pas été modifiée de façon significative après 4 mois, par contre aucun patient n'a montré une diminution de la hauteur du disque ou un effet indésirable.

Pour conclure, Akeda et al. dans leur essai clinique préliminaire de 2012 parlent d'un véritable succès sur une période de 6 mois. Néanmoins, d'autres études doivent être réalisées avec un suivi plus long et une cohorte de patients significative.

Après ces deux études, le travail de Tuakli et al.<sup>(37)</sup> propose enfin une étude prospective, randomisée en double aveugle. Leur objectif est de mesurer l'effet sur la douleur et la fonction physique d'une injection unique de PRP autologue au niveau d'un DIV. Pour ce faire, quarante-sept patients seront recrutés et divisés en deux groupes: un groupe de vingt-sept personnes subissant une injection de PRP et un autre groupe de dix-huit personnes recevant une injection de produit de contraste pour servir de groupe contrôle. Le suivi d'un an, étudie l'évolution de la douleur (NRS), une évaluation fonctionnelle (FRI) ainsi que deux questionnaires le NASS et 36-items Short Form Health Survey.

Concernant le recrutement du panel, sur la période de mai 2009 à novembre 2013, cent-neuf patients ont été reçus par deux médecins physiothérapeutes de la colonne vertébrale et du sport. Sur base des critères d'inclusion et d'exclusion, cinquante-et-un patients sont rejetés. Ces critères tentent d'éviter l'incursion de patient souffrant de pathologie neurologique, traumatique ou infectieuse. L'inclusion dans l'étude impose d'avoir subi un traitement conservateur (médication orale, thérapie physique et/ou une injection thérapeutique). Les douleurs doivent être d'origine discale et cela sera confirmé par une discographie de provocation, cet examen écartera sept patients. Trois participants ont malheureusement présenté des critères d'exclusions après avoir été acceptés et randomisés. Pour terminer, un patient a été perdu pendant le suivi. Au final, c'est donc quarante-sept personnes, qui après avoir consenti au traitement, subiront une intervention.

Un observateur extérieur à tiré dans une enveloppe scellée soit le groupe d'injection du PRP soit le groupe contrôle pour chaque patient. Afin de ne pas induire des croyances nuisibles pour le bon déroulement de l'étude, chaque patient a également subi un prélèvement de 30 ml de sang afin de préparer 3-4 ml de PRP. Une fois les seringues prêtent, un observateur extérieur a recouvert de façon opaque leur contenu afin de ne pas nuire à la qualité de l'infiltration.

Tous les patients ont été installés en décubitus ventral dans la salle d'opération. Après une anesthésie locale, le disque a été atteint à l'aide d'une double aiguille. La seconde aiguille est passée au travers de la première pour atteindre le niveau d'infiltration. Pour commencer, une injection de 1-2 ml d'agent de contraste est injectée afin de confirmer la reproduction de la douleur. Une fois le niveau confirmé, le tube opaque est installé afin d'injecter soit 1-2 ml de PRP soit 1-2 ml d'agent de contraste. Au cas où plusieurs niveaux se révélaient douloureux, alors l'injection était divisée en parts égales pour injecter chaque niveau.

Tous les patients sont ensuite suivis à 1, 4 et 8 semaines. À ce stade, les patients n'ayant eu aucune amélioration sont éliminés de l'étude. Excepté les patients du groupe contrôle, qui ont reçu après ces 8 semaines de suivi et leur consentement une injection de PRP. Le suivi pour les autres se répète à 6 et à 12 mois.

Pour ce suivi, une amélioration minimale de 9 points au FRI devait être enregistrée pour être significative. Le NRS se présentait comme une succession de chiffre de 0 à 10, le patient doit cocher le numéro qui représente la douleur moyenne, la douleur maximale et minimale. Ce score pour être significatif devait s'améliorer de 2 points. Au questionnaire SF-36, une amélioration de 4,9 points devait être enregistrée pour la partie fonctionnement physique et une amélioration de 10 points pour le SF-36 score de la douleur. Par contre, le questionnaire NASS se contente de mesurer la satisfaction des patients par rapport à la procédure subie.

Concernant les résultats, après 8 semaines, le groupe d'injection de PRP a indiqué des résultats significativement meilleurs au questionnaire FRI et NRS ( $p = 0,03$ ). Par contre, au questionnaire SF-36, et pour la douleur courante et maximale, on observe aucune modification significative. Néanmoins, 56% des patients (15/27) infiltrés avec du PRP se disent satisfaits de l'intervention contre 18% de satisfaction (3/17) dans le groupe contrôle.

Après 6 mois, des améliorations toujours significatives ont été enregistrées dans le groupe PRP aux questionnaires FRI ( $p < 0,01$ ), NRS ( $p < 0,01$ ), SF-36 score douloureux ( $p = 0,03$ ). Après 1 an, seulement 21 patients se sont présentés, en comparaison avec leurs résultats pré-infiltration, les améliorations sont toujours significatives et cette fois même pour le questionnaire SF-36 fonction physique ( $p < 0,01$ ). Malheureusement en raison de la possibilité de demander une injection de PRP après 8 semaines dans le groupe contrôle, aucune comparaison n'a pu être réalisée entre les groupes à la fin de l'étude.

En conclusion de cette recherche, aucune complication secondaire n'a été enregistrée et les résultats ont été encourageants même après un an. Cette étude avec une sélection rigoureuse des participants prouve l'intérêt de cette recherche d'autant que cette fois l'injection était réalisée aussi en cas de légère fissuration annulaire ( $< 5$  mm). Soulignons que les patients sollicitant une injection sur 2 niveaux ont rapporté des résultats d'amélioration supérieurs après un an en comparaison aux personnes injectées sur un niveau.

## 5.1 Conclusion des infiltrations de PRP dans un DIV humain

Nous l'aurons compris au travers de ces 3 études, l'injection de PRP au sein du DIV est une thérapie prometteuse sur le plan théorique mais encore trop peu explorée de façon correcte et standardisée pour en tirer des conclusions thérapeutiques.

De surcroît, dans les trois études connues à l'heure actuelle, chacune à injecté un produit complémentaire avec le PRP au sein du DIV. Que ça soit un agent de contraste ou un antalgique, ces produits sont connus comme néfastes pour la synthèse cellulaire<sup>(35)(36)</sup>. En effet, l'étude C.Eider et al en 2013<sup>(35)</sup> étudie *in vitro*, les effets d'une injection de cortisone, lidocaïne ou iopamidol dans le NP de bovins. Après 24h, une diminution cellulaire significative était enregistrée dans les trois groupes et notamment une diminution de la synthèse des glycosaminoglycanes en présence de lidocaïne ou d'iopamidol. Malgré l'enregistrement d'une très légère diminution de la viabilité des cellules, les chercheurs suggèrent que ces trois substances interfèrent avec le mécanisme de réparation biologique du DIV voire contribue à sa dégénérescence. Leur conclusion rejoint celle des autres travaux, puisqu'en 2000, les recherches de l'équipe de G. Hoelscher et al.<sup>(36)</sup> teste l'injection de 4 autres substances médicamenteuses dans le DIV humain cette fois. Ils concluent en citant qu'une forte dose d'antibiotiques peut avoir un effet délétère sur les cellules du DIV.

De plus, il serait opportun de standardiser la préparation du PRP et sa concentration en plaquette afin de tirer des conclusions générales sur l'impact d'une infiltration de PRP dans le DIV. D'autre part, un autre problème est manifestement récurrent entre ces différentes études puisque les critères de réussite semblent certaines fois trop élevés ou portent à confusion.

Plus précisément, concernant l'étude de Levi et al.<sup>(8)</sup> un biais concernant l'origine des douleurs est pointé. En effet, certaines personnes ont subi sur simple présomption de multiples infiltrations sans confirmation unanime de la physiopathologie des disques. D'autre part, l'équipe souligne elle-même qu'une amélioration du score EVA de 50% est certainement trop restrictif pour conclure à la réussite de l'intervention. Par contre, ils ont pu injecter à tous leurs patients 1,5ml de PRP contrairement à l'étude de Tuakli et al.<sup>(37)</sup>, où l'absence d'uniformité sur la quantité de PRP injecté est problématique pour conclure sur la réussite des injections.

## 6. Infiltration de PRP pour DDI solution ou euphémisme

Au terme de ce travail d'analyse de la littérature disponible sur le potentiel thérapeutique d'une infiltration de PRP en cas de DDI, nous pouvons penser que cette proposition thérapeutique à de l'avenir à condition de continuer les travaux de recherche.

Monfett et al.<sup>(39)</sup> publie au mois de juin 2016 une analyse de la littérature sur l'injection de PRP en cas de discopathie. *In vitro*, les résultats détaillés dans le tableau 1 (page 20) sont positifs et encourageants! Rappelons notamment le potentiel régénérateur du PRP qui induit une prolifération cellulaire au sein de l'AF bovin dans l'étude de Pirvu et al.<sup>(33)</sup>. Ou encore la prolifération cellulaire du NP sept à onze fois supérieure induite par le PRP dans l'étude de Chen et al.<sup>(28)</sup>. *In vivo*, le PRP a fait ses preuves et se place comme un traitement prometteur pour cette structure vertébrale

avasculaire<sup>(39)</sup> en permettant une régulation cellulaire positive et la prolifération de protéoglycan composant essentiel<sup>(13)</sup>.

*In vivo*, les résultats sont encourageants<sup>(39)</sup>, comme détaillés dans le tableau 2 (page 21). Nagae et al.<sup>(29)</sup> observe par IRM un niveau d'hydratation supérieur du DIV après traitement avec une prolifération de protéoglycane, de ARNm pour le collagène de type II et une diminution des cellules apoptotiques dans le NP<sup>(30)</sup>. Résultats confirmés par l'étude de Obata et al.<sup>(32)</sup> sur le DIV du lapin. Néanmoins, les méthodologies variables et le manque d'uniformité inter-études nuancent les résultats et encouragent les travaux futurs<sup>(39)</sup>.

Les études cliniques sur l'homme présentées dans le tableau 3 (page 22), place le PRP comme une solution thérapeutique sûre avec un rapport coût efficacité très positif et surtout d'une simplicité déconcertante à mettre en place<sup>(39)</sup>. Citons notamment le travail de Taukli-Wosomu et al.<sup>(37)</sup> qui concluent avec des résultats très positifs à tous leurs questionnaires après un an de suivi ( $p < 0,01$ ). Rappelons aussi qu'aucune étude sur l'homme n'a rapporté des effets secondaires négatifs pour ce traitement (tableau 3, page 22).

De plus, comparé aux autres solutions d'infiltrations intradiscales, le PRP présente l'avantage d'être facilement exploitable et utilisable. Par opposition aux corticoïdes qui n'offrent qu'un soulagement antalgique<sup>(12)</sup>, le PRP semble permettre une prolifération cellulaire. Cette régénération cellulaire est l'élément fondamental pour réduire l'impact financier de la lombalgie sur notre société<sup>(39)</sup>.

En conclusion, il faut encore déterminer à quel patient s'adresse ce traitement, le type de PRP, sa concentration optimale ainsi que l'intérêt de plusieurs infiltrations<sup>(39)</sup>. Même si les résultats rapportés par l'ensemble des études place le PRP comme un traitement alternatif à la chirurgie pour la DDI.

Tableau présentant les détails techniques et les résultats des études sur l'infiltration *in vitro* de PRP dans le DIV animal.

| <b>Tableau 1: Injection de PRP pour DDI <i>IN VITRO</i> chez l'animal</b> |                    |                                                                                                                           |                                                                                                                                   |                                    |                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Année</b>                                                              | <b>Références</b>  | <b>Modèle et PRP</b>                                                                                                      | <b>Objectifs</b>                                                                                                                  | <b>Suivi</b>                       | <b>Résultats</b>                                                                                                                                                                                                                       |
| 2014                                                                      | Pirvu and al. (23) | Cellule de AF du bovin<br>Sang provenant d'une banque<br>Concentration en Plaquettes [ $1 \times 10^6 / \mu\text{l}$ ].   | -Injection au sein de l'AF<br>-Prolifération cellulaire<br>-Comparaison entre injection de PRP ou injection de lysat plaquettaire | Suivi à 2/4/7 jours                | -L'injection de PRP ou de Lysat plaquettaire dans l'AF induit une synthèse cellulaire de la ECM.<br>-Forte dose de PRP a un effet inhibiteur sur la synthèse cellulaire.                                                               |
| 2014                                                                      | Liu and al. (40)   | Cellule de NP humain<br>Donneur de sang humain (1.5ml)                                                                    | -Evaluation immuno-histochimique et histologique                                                                                  | Suivi à 7 jours et à 4 semaines    | -L'injection de PRP inhibe la réaction inflammatoire.<br>-Stimulation de l'expression cellulaire.<br>-Préférence pour l'utilisation de PRP autologue.                                                                                  |
| 2013                                                                      | Kim and al. (41)   | Cellule de NP humain<br>Donneur de sang humain<br>PRP préparé par système GPS III                                         | -Evaluer l'effet anti-inflammatoire du PRP sur le NP                                                                              | Suivi sur 2 jours                  | -Suppression par le PRP de la dégradation provoquée par l'inflammation.<br>-Effets bénéfiques de restauration de l'environnement.<br>-Rôle conservateur pour DDI de stade précoce.<br>-Préférence pour l'utilisation de PRP autologue. |
| 2006                                                                      | Chen and al. (14)  | Cellule de NP humain<br>Banque de sang<br>Système MCS pour préparer le PRP<br>PRP activé avec Trombine                    | - Examiner le rôle de TGF-B1 du PRP pour régénérer le disque                                                                      | Suivi à 7 et 9 jours et 4 semaines | -Injection de PRP induit une prolifération et différenciation des cellules de NP.<br>-Prolifération inversement proportionnelle à l'age.                                                                                               |
| 2006                                                                      | Akeda and al. (13) | Cellule de NP et AF de porcs<br>Système SYMPHONY2 pour préparer PRP<br>PRP activé avec 10% de Trombine et $\text{CaCl}_2$ | - Effets PRP pour régénération cellulaire et sur le métabolisme de l'EMC                                                          | Suivi sur 3 jours                  | -Le PRP facilite la régénération, effet stimulant sur prolifération cellulaire.<br>-Réponse plus forte sur AF par rapport au NP.                                                                                                       |

Tableau présentant les détails techniques et les résultats des études sur l'infiltration *in vivo* de PRP dans le DIV animal.

| Tableau 2: Injection de PRP pour DDI <i>IN VIVO</i> chez l'animal |                       |                                                                                                           |                                                                                                                                       |                            |                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Année                                                             | Références            | Modèle et PRP                                                                                             | Objectifs                                                                                                                             | Suivi                      | Résultats                                                                                                                                                                                                                         |
| 2012                                                              | Hu and al. (42)       | 45 lapins<br>Injection de 100 µL de PRP<br>PRP activé avec 10% de Trombine                                | -Evaluation de la prolifération cellulaire                                                                                            | Suivi à 1 et 2 semaines    | -PRP peut résilier ou même inverser la dégénérescence précoce.<br>-Effet de prolifération ECM.                                                                                                                                    |
| 2012                                                              | Obata and al. (32)    | 12 lapins<br>PRP activé avec 2% de CaCl <sub>2</sub>                                                      | -Injection de PRP sur une DDI créée par l'homme                                                                                       | Suivi à 8 semaines         | - Un effet réparateur sur le DIV.<br>-Promouvoir l'utilisation de PRP autologue.                                                                                                                                                  |
| 2011                                                              | Gullung and al. (31)  | 12 rats<br><i>Aucune information sur le PRP</i>                                                           | -Evaluation de l'effet d'une injection de PRP (étude randomisée)                                                                      | Suivi à 2, 4 et 6 semaines | -PRP permet de maintenir une structure plus morphologique et diminue le nombre de cellules inflammatoires .<br>-Application rapide: effets sur la hauteur.<br>-Application retardée: effets bénéfiques mais rien sur la hauteur.  |
| 2009                                                              | Chen and al. (28)     | 18 porcs miniatures<br>Sang de porcs                                                                      | -Observation de la régénération avec du PRP et des cellules souches mésenchymateuses                                                  | Suivi à 4 et 8 semaines    | -PRP induit régénération du NP.<br>-Amélioration de la hauteur du disque.<br>-Effet ostéogénique.                                                                                                                                 |
| 2009                                                              | Sawamura and al. (30) | 128 lapins<br>PRP injecté avec microsphère de gélatine biodégradable                                      | -Evaluation de l'effet d'une injection de PRP a l'aide de sphère d'hydrogel de gélatine                                               | Suivi à 2,4 et 8 semaines  | - Taux de protéoglycans (aggrécane) et d'eau plus élevé dans le disque .<br>-Diminue le taux de cellules apoptotiques.<br>-Libération des facteurs de croissance selon vitesse de dégradation des sphères d'hydrogel de gélatine. |
| 2007                                                              | Nagae and al. (29)    | 36 lapins<br>PRP injecté avec microsphère d'hydrogel de gélatine (GHM)<br>60 µl de PRP déposé sur 3mg GHM | -Evaluation histologique.<br>-Observation des effets sur NP.<br>-Comparaison injection PRP seul et PRP+ sphère d'hydrogel de gélatine | Suivi à 2,4 et 8 semaines  | -Amélioration dans tous les groupes.<br>- sphère d'hydrogel de gélatine permet l'immobilisation des facteurs de croissance.<br>-Régénérescence du DIV.                                                                            |

Tableau présentant les détails techniques et les résultats des études sur l'infiltration de PRP dans le DIV humain.

| <b>Tableau 3: Injection de PRP pour DDI chez l'homme</b> |                     |                                                                                                                                                                                        |                                                                     |                                     |                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Année</b>                                             | <b>Références</b>   | <b>Modèle et PRP</b>                                                                                                                                                                   | <b>Objectifs</b>                                                    | <b>Suivi</b>                        | <b>Résultats</b>                                                                                                                       |
| 2016                                                     | Tuakli and al. (37) | 47 hommes<br>1 à 2 ml de PRP injecté                                                                                                                                                   | -Etude randomisée contrôlée en double aveugle                       | Suivi à 1 semaines, 4, 8 et 12 mois | -Effet favorable enregistré à 8 semaines.                                                                                              |
| 2015                                                     | Levi and al.(8)     | 22 hommes<br>Injection de 0.5 ml à 1.5 ml de PRP<br>Injection précédée par: 1 ml de produit de contraste + 0,4 ml de 40mg/ml de gentamicine<br>prophylaxie + 0,5 ml de lidocaïne à 4%. | -Régénération du DIV après injection de PRP au coeur du NP          | Suivi à 2 et 6 mois et 1 an         | -Effet favorable sur la douleur et la capacité algofonctionnelle.                                                                      |
| 2012                                                     | Akeda and al.(38)   | 6 hommes<br>2 ml de PRP avec CaCl <sub>2</sub>                                                                                                                                         | -Injection de PRP chez patients souffrant de discopathie chronique. | Suivi de 6 mois                     | -Diminution significative de la douleur après 1 mois.<br>-Observation maintenue à 6 mois.<br>-Pas de changement observé en T2 sur IRM. |

## II. Matériels et Méthodes

### 1. Protocole expérimental

Au terme de ce projet de recherche clinique expérimentale validé par le Comité d'Éthique Hospitalo-Facultaire Universitaire de Liège, dix patients seront sélectionnés sur base de leur volontariat et sur sélection médicale. Lors de la première rencontre, l'ensemble des critères d'inclusions et d'exclusions ainsi qu'un examen global du rachis seront vérifiés afin d'assurer la recevabilité du sujet. Pour valider son inclusion dans l'étude, le patient doit posséder une IRM ainsi qu'une radiographie du rachis lombaire de moins d'un an<sup>(4)</sup>.

Une fois le consentement éclairé signé (annexe 1, page 44), le patient sera admis dans l'étude d'une durée d'un an. Durant cette période, nous évaluerons l'évolution de sa monodiscopathie sur le plan algofonctionnel et par imagerie médicale afin d'objectiver l'impact d'une injection de PRP au sein du DIV.

L'ensemble des bilans décrits ci-après sera réalisé avant l'intervention afin de fixer la situation de départ. Une fois l'intervention réalisée sous anesthésie locale lors d'une demi-journée d'hospitalisation, le patient sera revu respectivement à 1, 3, 6 et 12 mois post-injection. Lors de ces rencontres, l'ensemble des bilans sera renouvelé. Afin d'éviter les erreurs d'évaluation par différents évaluateurs, un document unique regroupant les différents tests et la procédure ont été réalisés (annexe 2, page 55). Pour ne pas compromettre l'injection de PRP au sein du DIV, le patient sera mis au repos quelques jours post-infiltration et il devra éviter la prise de médicaments anti-inflammatoires qui pourrait perturber la cascade d'actions du PRP.

Concernant l'intervention, le PRP sera prélevé le jour de l'intervention par une machine d'aphérèse. Il sera conservé dans une poche fermée et stérile jusqu'au moment de l'intervention quelques heures plus tard. Le patient bénéficie d'une demi-journée d'hospitalisation afin d'éviter toutes complications éventuelles et l'ensemble des interventions est pris en charge par la bourse Lejeune-Lechien.

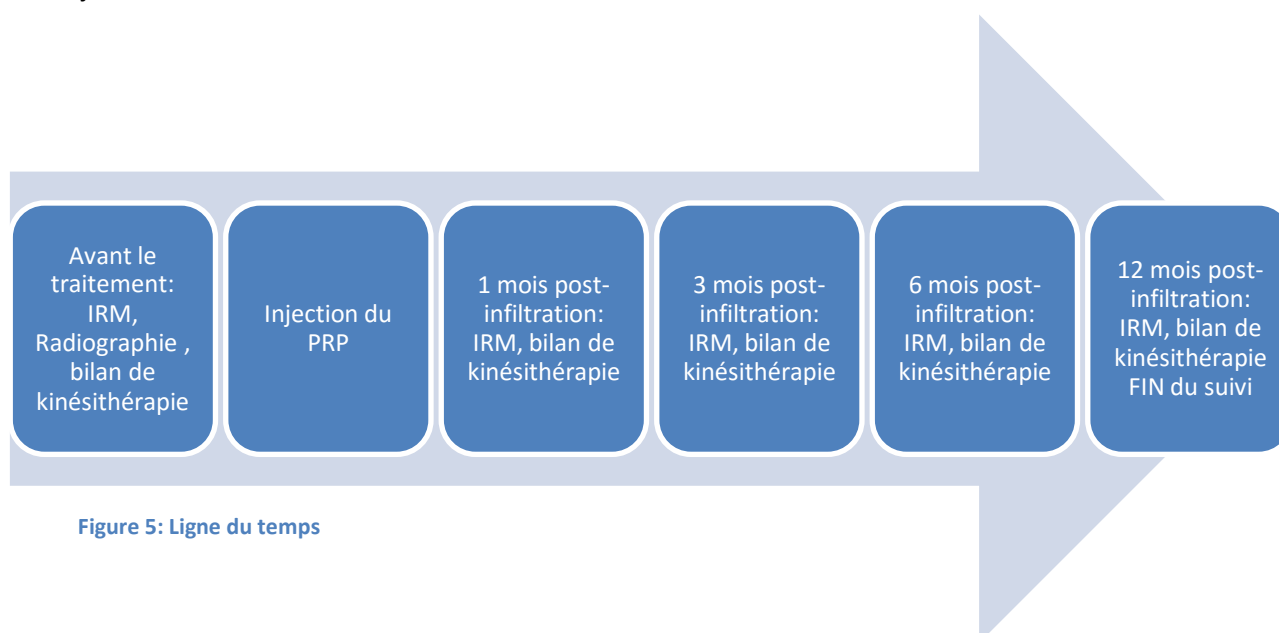


Figure 5: Ligne du temps

## 2. Critères d'inclusions

- Homme ou femme de 18 à 55 ans,
- Lombalgie chronique (>6 mois et <2 ans) avec un disque dégénératif objectivé par IRM (L4-L5 ou L5-S1),
- Absence de sciatalgie,
- Discopathie protrusive avec ou sans hypersignal intra-discal (ne justifiant pas une opération à ce stade. Les patients MODIC1 sont aussi admis),
- Hauteur de disque minimale: maximum 25% de pincement,
- Présence d'un disque noir (black disc) admissible ,
- Absence de signes dégénératifs à la Radiographie (sclérose, ostéophytes....),
- Absence de drapeaux jaunes ,
- Absence de kinésiophobie.

Lors de la première rencontre, les patients recrutés avec l'aide de différents physiothérapeutes sont reçus et évalués par le Docteur JF Kaux. Notre recherche étant une des premières de ce type, il est primordial d'écarter un certain nombre de complications. Ainsi, toutes les complications de type red flags seront inadmissibles afin de ne pas nuire à l'évaluation et surtout d'éviter une algie provoquée par une autre structure que le DIV.

Même si certaines études animales ont mis en évidence l'importance d'intervenir rapidement<sup>(29)</sup> en cas de DDI, il est préférable d'avoir subi sans succès les traitements classiques (physiothérapie et antalgique) avant de justifier une intervention.

Une radiographie et une IRM devront être réalisées avant l'intervention, leurs résultats devront confirmer l'examen clinique et mettre en évidence la monodiscopathie génératrice de la lombalgie. De même, il sera nécessaire de conserver un disque de qualité correcte afin que la stimulation par facteurs de croissance puisse opérer.

## 3. Critères d'exclusions

- Infection systémique ou localisée sur la zone "opérée",
- Pathologie vertébrale pouvant entraver la reprise (spondylolisthésis ou scoliose),
- Sténose symptomatique (centrale ou localisée),
- Douleur articulaire postérieure ou douleurs potentiellement nuisibles à l'évaluation analytique,
- Grossesse,
- Douleur radiculaire,
- Allergies,
- Forte utilisation de narcotiques,
- Hernie discale,
- Pincement discal supérieur à 25%,
- Scoliose,
- Contre-indication à un traitement par PRP.

Encore une fois, ces critères sélectifs permettent d'exclure toute personne présentant une lombalgie dont l'origine des algies n'est pas discal. C'est aussi, le moyen d'éviter les effets secondaires qui empêcheraient d'évaluer l'impact d'une injection de PRP pour une DDI.

Lorsque le patient présente l'ensemble des caractéristiques cliniques avérées lors de l'examen et confirmées par l'imagerie médicale, il choisit de donner son consentement éclairé pour subir l'intervention (annexe 1).

#### 4. Évaluation de la douleur (EVA)

Huskisson et al.<sup>(43)</sup> en 1974 élaborent un outil pertinent pour évaluer la notion subjective de douleur. Afin de permettre une évaluation suffisamment sensible, Jensen et al.<sup>(44)</sup> conseillent d'utiliser une échelle visuelle analogique (EVA) constituée par une représentation numérique des nombres de 0 à 10. Le patient perçoit simplement les items: "absence de douleur" et "douleur maximale imaginable" aux extrémités de la droite<sup>(45)</sup>. Pour l'évaluation, le patient répond aux trois questions suivantes:

- "S'il vous plaît, entourez le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus intense que vous avez ressentie au cours des sept derniers jours."

- "S'il vous plaît, entourez le chiffre qui décrit le mieux la douleur moyenne que vous avez ressentie au cours des sept derniers jours."

- "S'il vous plaît, entourez le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus faible que vous avez ressentie au cours des sept derniers jours."

Figure 6: EVA

|                    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                             |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-----------------------------|
| Absence de douleur | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | Douleur maximale imaginable |
| 0                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 10                          |

Une valeur fiable, discriminante et sensible au changement est obtenue par cette évaluation rapide, simple et reproductible<sup>(43)(45)</sup>. Même si cette mesure ne permet pas de comparaisons interindividuelles, elle reflète l'intensité de la douleur du patient sans inclure d'autres dimensions. C'est un outil conseillé par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé<sup>(4)</sup> permettant un suivi de cette notion individuelle qui peut être directement influencée par le traitement proposé<sup>(43)</sup>.

Le score obtenu peut-être interprété de la façon suivante<sup>(46)</sup>:

- 0 correspond à l'absence de douleur,
- 1 à 4 correspond à une douleur légère,
- 5 à 7 correspond à une douleur modérée,
- > 7 correspond à une douleur sévère,
- 10 correspond à la pire douleur imaginable.

L'effet de l'infiltration de PRP sera évalué par le suivi de l'évolution du score au terme des évaluations.

## **5. Questionnaires**

### **5.1 Évaluation incapacité fonctionnelle (EIFEL)**

L'incapacité fonctionnelle lors d'une lombalgie doit être évaluée, car elle représente une cause de morbidité des douleurs lombaires<sup>(47)</sup>. Paramètre important, cette incapacité fonctionnelle liée aux douleurs du patient est évaluée par la version française du questionnaire de Roland Morris<sup>(47)</sup>. Cet autoquestionnaire permet à l'aide de 24 affirmations d'explorer la capacité du patient à réaliser ses activités quotidiennes malgré sa douleur.

Publier pour la première fois en 1983, c'est certainement le questionnaire le plus validé dans ce domaine et un des plus utilisés<sup>(48)</sup>. Dans sa version classique, le résultat de l'évaluation se compose de l'addition des points obtenus en sachant qu'une affirmation cochée rapporte un point. Néanmoins, nous avons opté pour une version légèrement modifiée où le patient doit cocher la case "oui" ou "non" pour chaque question, cela permet de repérer une réponse manquante.

Ce test simple est reproductible et sensible grâce aux catégories évaluées : locomotion (marche, habillage, escalier, transferts), le confort corporel (changement de position pour soulager, la faim), les répercussions sociales (aides, qualité du sommeil, humeur) et les activités domestiques<sup>(4)</sup><sup>(47)</sup>. Parmi ces questions, quatre permettent d'inclure des notions psychologiques et sociales.

### **5.2 Évaluation de l'indice de kinésiophobie (TAMPA)**

La kinésiophobie est définie par la peur du mouvement. La présence de douleurs provoque généralement un évitement des activités ou des mouvements que le patient perçoit comme potentiellement nuisibles.

La kinésiophobie est directement en lien avec l'incapacité dont souffre le patient. Par conséquent, l'échelle de Tampa (TSK-CF) est validée pour estimer cette peur du mouvement d'un individu au moment de l'évaluation. Ainsi, les thérapies ou traitements proposés influencent directement l'évaluation.

L'évaluation comporte 17 questions auxquelles le patient répond par un indice numérique de 1 à 4, représentant respectivement: "fortement en désaccord", "quelque peu en désaccord", "quelque peu en accord" et "fortement en accord". L'addition des scores fournit une norme sur 68. Il faut veiller à inverser le score pour les questions marquées d'un astérisque (numérotées: 4,8,12,16). Plus le score est élevé et plus la peur du mouvement est importante, un score supérieur à 40/68 est considéré comme significatif.

## **6. Inclinométrie**

Une affection lombaire risque d'engendrer des répercussions au niveau de la mobilité et de la souplesse dans le plan sagittal<sup>(45)</sup>. L'évaluation par inclinomètre permet de décomposer la mobilité lombo-pelvi-fémorale. En utilisant deux inclinomètres, on obtient des résultats reproductibles de la mobilité lombaire et/ou pelvienne. Cette évaluation conseillée par l'ANAES<sup>(4)</sup> est sensible et discriminante par rapport au traitement administré.

Avant de procéder aux mesures d'amplitude, le sujet se prête à un échauffement global incluant deux répétitions de flexions-extensions, latéroflexions gauches et droites, rotations gauches et droites. En position debout, les inclinomètres vont être placés respectivement sur la charnière dorsolombaire (D12-L1) et sur l'épineuse de S1 préalablement marquées. Le sujet est debout, genou tendu et les pieds écartés largeur bassin, les inclinomètres sont fermement maintenus en position et réglés sur zéro.

Le sujet réalise une flexion du tronc maximale en conservant les membres inférieurs tendus. L'inclinomètre situé au niveau du sacrum indique la mobilité pelvienne et l'inclinomètre de la charnière dorsolombaire reflète la mobilité lombo-pelvienne. La flexion lombaire est obtenue par la soustraction de la mobilité pelvienne à la mobilité lombo-pelvienne<sup>(45)</sup>. Chaque mesure sera répétée deux fois et la cause de l'arrêt sera rapportée (douleur, souplesse, peur,...).

Un déficit de mobilité au niveau sous-pelvien entraîne une compensation par le secteur lombaire lors de la flexion pouvant favoriser la dégénérescence discale et ostéo-articulaire.

## **7. IRM**

L'imagerie médicale nous permet dans un premier temps de vérifier l'anomalie discale et de nous assurer que le patient rentre dans les critères de l'étude. Cette IRM prétraitement sera réalisée pour fixer la situation de départ. Ensuite, les IRM de contrôles nous permettront d'observer les effets de l'injection de PRP sur le DIV.

Des études cas-témoins prouvent qu'il n'existe pas d'associations systématiques entre une anomalie objectivée par IRM et les plaintes de lombalgie<sup>(4)</sup>. Par contre, la constatation des signes de dégénérescence et leur évolution pourront-être suivis à 1, 3, 6, 12 mois post-injection de PRP. En 1988, Michael Modic introduit une classification qui reflète les altérations du signal<sup>(7) (50)</sup>, ainsi on recherche:

- Le stade 1 (hyposignal T1 et hypersignal T2) signe l'apparition d'un œdème, car le tissu est hyper vascularisé et en proie à une réaction inflammatoire.
- Le stade 2 (hypersignal T1 et hypersignal T2) représente l'involution graisseuse du tissu.
- Le stade 3 (hyposignal T1 et hyposignal T2) est le signe d'une ostéocondensation.

## **8. Préparation du PRP**

Le plasma sera prélevé chez le sujet porteur de la discopathie. Ainsi, ce prélèvement autologue permettra d'éviter de nombreux problèmes de contaminations ou d'infections. Tout comme dans les études du Dr.Kaux sur l'emploi du PRP dans les tendinopathies, le prélèvement se fera en circuit fermé par une machine aphérèse<sup>(16)</sup>.

La plasmaphérèse dure environ 10 à 20 min par flux continu qui permet de prélever sur un bras (cathéter veineux), de centrifuger dans la machine et de retourner le reste des composants autres que les plaquettes ( leucocytes, érythrocytes, thrombocytes) au sein de l'autre bras.

L'avantage de cette machine *apheresis system (COM.TEC, Fresenius)* est de standardiser le PRP prélevé avec 850 000 plaquettes/microlites sans globules blanc ou globule rouge .

## 9. Infiltration

Une fois le plasma prélevé, l'intervention pour l'injecter au sein du disque pourra avoir lieu. Le patient bénéficie de l'injection en hôpital de jour par la technique de discographie. L'intervention nécessite un anesthésiant local, deux aiguilles, une seringue et sera réalisé sous scopie pour guider et contrôler la procédure. Le sujet est installé en décubitus latéral avec un billot abdominal placé transversalement pour faciliter la zone d'intervention. L'ensemble de la zone est désinfectée avec de la Bétadine avant d'être soigneusement recouverte avec des champs stériles. Seule une anesthésie locale est réalisée afin de ne pas séduer le patient et lui permettre de réagir et d'explicitier les douleurs ressenties<sup>(51)</sup>. Une première aiguille est passée au travers de la masse musculaire controlatérale à la douleur afin d'atteindre le disque. Une fois en position, une deuxième aiguille est passée au travers de la première pour cette fois atteindre le centre du DIV<sup>(5)</sup>.



Figure 7: Discographie pour l'infiltration de PRP

L'injection de 1,5 ml de PRP mélangé avec 75  $\mu$ L de  $\text{CaCl}_2$  au cœur du NP est réalisée avec un quitte d'analyse de pression.

## **10. Suivi post-injection**

Une fois l'infiltration de PRP réalisée, le patient reste sous surveillance à l'hôpital de jour une demi-journée. Il bénéficie d'un repos relatif à son domicile pendant deux semaines. La prise de AINS est strictement interdite mais ils peut bénéficier d'une médication antalgique. Les sujets seront revus un mois plus tard par un kinésithérapeute pour répéter les évaluations de suivi et ce également à 3, 6, 9 et 12 mois.

## IV. Résultat

Le premier patient de cette étude préclinique, et unique cas de cette rédaction, est reçu le 16 mars 2016 par le Docteur JF.Kaux afin de valider les critères d'inclusions pour l'étude et exclure les contres indications au traitement. À la suite de cette consultation, une radiographie lombaire et une IRM étaient programmées respectivement pour le 4 et 7 avril 2016. Le reste des évaluations furent réalisées à son domicile le 19 mai 2016 en vue de l'infiltration programmée le 1<sup>er</sup> juin 2016.

### 1. Anamnèse et clinique du patient

Depuis deux ans, cet éducateur présente une lombalgie basse sans signe de sciatalgie avec une majoration puis une stabilisation de la douleur depuis un an. Malgré une statique correcte, une mobilité rachidienne satisfaisante (distance doigts-sol de 0 cm), un test de Lasègue et une manœuvre de Kemp négatif, notre patient se plaint de douleurs en position statique (assise ou debout). Aucun traitement médicamenteux ne soulage ses douleurs et la kinésithérapie a un effet trop temporaire. La conclusion médicale est une discopathie mécanique L5-S1.

### 2. Radiographie et IRM pré-infiltration

Pour valider l'inclusion dans l'étude, un contrôle par imagerie médicale est nécessaire pour valider le diagnostic et fixer la situation de départ. La radiographie de la colonne lombaire du 4 avril 2016 conclut à une discopathie modérée de L5-S1 avec une statique tronculo-pelvienne normale et aucune anomalie vertébrale. L'IRM du 7 avril 2016 confirme et précise la situation en indiquant une discopathie dégénérative débutante en L5-S1 sans signe de conflit.

### 3. EVA pré-infiltration

Pour l'évaluation de sa douleur avec une EVA numérique, le patient a répondu aux questions suivantes et a choisi comme réponses les **cases colorées**.

- S'il vous plaît, entourez le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus intense que vous avez ressentie au cours des sept derniers jours.

|                    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                             |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-----------------------------|
| Absence de douleur | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | Douleur maximale imaginable |
| 0                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 10                          |

Tableau 4: EVA douleur la plus intense 19/05/2016

- S'il vous plaît, entourez le chiffre qui décrit le mieux la douleur moyenne que vous avez ressentie au cours des sept derniers jours.

|                    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                             |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-----------------------------|
| Absence de douleur | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | Douleur maximale imaginable |
| 0                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 10                          |

Tableau 4': EVA douleur moyenne 19/05/2016

- S'il vous plaît, entourez le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus faible que vous avez ressentie au cours des sept derniers jours.

|                    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                             |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-----------------------------|
| Absence de douleur | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | Douleur maximale imaginable |
| 0                  |   |   |   |   |   |   |   |   |   | 10                          |

Tableau 4": EVA douleur la plus faible 19/05/2016

#### 4. Questionnaires pré-infiltration

##### 4.1 Évaluation incapacité fonctionnelle (EIFEL)

Au questionnaire de EIFEL comprenant 24 affirmations, le patient a choisi de répondre positivement aux 8 questions suivantes:

- Je change souvent de position pour soulager mon dos.
- À cause de mon dos, j'essaie d'obtenir que d'autres fassent des choses à ma place.
- À cause de mon dos, j'essaie de ne pas me baisser ni de m'agenouiller.
- J'ai mal au dos la plupart du temps.
- À cause de mon dos, j'ai des difficultés à me retourner dans mon lit.
- Je dors moins à cause de mon mal de dos.
- À cause de mon dos, je suis plus irritable que d'habitude et de mauvaise humeur avec les gens.

Par conséquent, une note finale de 8/24 lui est attribuée.

##### 4.2 Évaluation de l'indice de kinésiophobie (TAMPA)

Le score obtenu lors de l'évaluation initiale est de 43/68, ce score est considéré comme significatif. Le détail de son évaluation est reprise dans le tableau suivant.

| Consignes : Veuillez lire attentivement chaque question et encrer le numéro qui correspond le mieux à vos sentiments. |                                                                                 | Fortement en désaccord | Quelque peu en désaccord | Quelque peu en accord | Fortement en accord |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------|---------------------|
| 1                                                                                                                     | J'ai peur de me blesser si je fais de l'activité physique                       | 1                      | 2                        | 3                     | 4                   |
| 2                                                                                                                     | Ma douleur ne ferait qu'intensifier si j'essayais de la vaincre                 | 1                      | 2                        | 3                     | 4                   |
| 3                                                                                                                     | Mon corps me dit que quelque chose ne va vraiment pas                           | 1                      | 2                        | 3                     | 4                   |
| 4                                                                                                                     | Si je faisais de l'activité physique, ma douleur serait probablement soulagée * | 1                      | 2                        | 3                     | 4                   |
| 5                                                                                                                     | Les gens ne prennent pas mon état de santé assez au sérieux                     | 1                      | 2                        | 3                     | 4                   |
| 6                                                                                                                     | Ma pathologie a mis mon corps en danger pour le reste de mes jours              | 1                      | 2                        | 3                     | 4                   |

|    |                                                                                                                 |   |   |   |   |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| 7  | La douleur signifie toujours que je me suis blessé(e)                                                           | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8  | Même si quelque chose aggrave ma douleur, cela ne veut pas dire que c'est dangereux *                           | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9  | J' ai peur de me blesser accidentellement                                                                       | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10 | La meilleure façon d'empêcher que ma douleur s'aggrave est de m'assurer de ne pas faire des mouvements inutiles | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11 | Je n'aurais pas tant de douleurs s'il ne se passait pas quelque chose de grave dans mon corps                   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12 | Bien que ma condition soit pénible, je serais mieux si j' étais physiquement actif(ve) *                        | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13 | La douleur m' indique quand arrêter de faire des activités physiques pour que je ne me blesse pas               | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14 | Il n'est pas prudent qu'une personne avec un état de santé comme le mien soit physiquement active               | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15 | Je ne peux pas faire tout ce qu'une personne normale peut faire parce que j' ai plus de risques de me blesser   | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16 | Bien qu' il y ait quelque chose qui me cause beaucoup de douleurs, je ne pense pas que ce soit vraiment grave * | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17 | Personne ne devrait être obligé de faire des exercices lorsqu' il(elle) ressent de la douleur                   | 1 | 2 | 3 | 4 |

Tableau 5: Questionnaire de Tampa 19/05/2016

## 5. Inclinométrie pré-infiltration

Pour commencer, les repères anatomiques (S2 et D12/L1) ont été repérés au crayon dermique sur le patient. Le *tableau 6* reprend les mesures obtenue après un bref échauffement.

| INCLINOMETRIE                                                             |                         |                          |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Distance entre les traits: 9 cm                                           |                         |                          |
|                                                                           | S2 (mobilité pelvienne) | D12/L1 (lombo pelvienne) |
| Mesure 1                                                                  | 68°                     | 90°                      |
| Mesure 2                                                                  | 70°                     | 92°                      |
| Moyenne                                                                   | 69°                     | 91°                      |
| Cause de la limitation en flexion: Limite d'extension sans aucune douleur |                         |                          |

Tableau 6: Inclinométrie 19/05/2016

Notre patient présente:

- Une mobilité pelvienne de 69°
- Une mobilité lombo pelvienne de 91°
- Une flexion totale du tronc de 160°
- Une flexion lombaire de 22°

## **6. Infiltration de PRP**

Avec l'approbation du patient et les résultats confirmants son inclusion dans l'étude, une infiltration de PRP intradiscal est programmée le 1<sup>er</sup> juin 2016. La procédure commence avec le prélèvement du PRP par aphérèse à 11h. Vers midi, le patient est admis à l'hôpital de jour pour attendre son intervention prévue à 14h.

Le patient est installé en décubitus latéral gauche, après la prise de repère par le Professeur Gillet, la discographie d'infiltration est réalisée par une voie postérolatérale aux environs de la crête iliaque pour atteindre le disque intervertébral L5-S1. Malgré de nombreuses tentatives, l'accès au disque se révèle complexe avec de nombreuses plaintes douloureuses du patient. Par précaution médicale, l'intervention est abandonnée à cause du risque d'endommager la racine nerveuse L5. En effet, la crête iliaque anatomiquement plus haute chez ce patient nuit à l'acte technique.

### **6.1 Suite opératoire**

Dix jours après l'essai d'infiltration de PRP intradiscale, le patient se plaignait toujours de douleurs lors de certains étirements avec une paresthésie en chaussette sur le membre inférieur droit. Après l'intervention, il a constaté une majoration temporaire des douleurs lombaires. L'examen clinique ne met en évidence aucune anomalie et remplace sa prescription de Tramadol et Dafalgan par du Voltaren et du Befact F (une association des vitamines B1-B2-B6-B12), la cure de médrol est poursuivie. L'EMG de contrôle du membre inférieur s'est révélé normal mais un syndrome du piriforme est suspecté. Par conséquent, une fois les douleurs amenuisées, quelques exercices lui seront prescrits.

Le patient a été revu le 27 juillet 2016, toujours fort inquiet, il présente des douleurs de type sciatalgie à droite et à gauche ainsi qu'au niveau génital. Selon l'équipe médicale, ces douleurs ne peuvent être assimilées à l'intervention du 1<sup>er</sup> juin 2016 et une IRM est programmée le 2 août 2016 pour confirmer cet affirmation. A l'heure actuelle, la prise en charge ostéopathique et kinésithérapeutique améliore ses douleurs dorsales.

## V. Discussion

Véritable problème de santé publique malgré les progrès de ces dernières décennies<sup>(1)</sup>, la lombalgie est un terme trop général sous lequel se cache de multiples étiologies pathologiques. Fléaux économiques pour notre société, les douleurs lombaires génèrent de nombreuses invalidités tout en entretenant un cercle vicieux de kinésiophobie. Si la Société française de rhumatologie, définit la lombalgie, comme "une douleur entre les dernières côtes et le bassin, pouvant irradier dans la fesse ou la cuisse", la réalité est bien différente. Derrière cette notion, toute une série de pathologies comme l'arthrose, les contractures, les discopathies, les pathologies inflammatoires, les fractures et bien d'autres qui peuvent engendrer une lombalgie<sup>(1)(2)</sup>. Dans ce contexte, notre objectif est d'étudier un traitement pour les lombalgies d'origine discale. Maillon élémentaire de la colonne vertébrale, le DIV ne jouit pas d'une situation favorable pour subsister paisiblement tout au long de la vie<sup>(22)</sup>. Compromis entre efficacité et survie, ce tissu quasiment avasculaire subit de nombreuses contraintes pour permettre une mobilité étonnante.

La littérature contient quelques réponses quant à l'efficacité de ce traitement, mais elle met en évidence les nombreuses zones d'ombre qui persistent. Soigner un tissu autant limité en apport extérieur et soumis à des contraintes extrêmes en charge est un défi pour les années à venir. Pour l'instant, en dernier recours, le patient a droit à une chirurgie de fusions. La solution n'est que temporaire puisqu'elle ne préserve pas les fonctions du DIV et le soulagement est souvent temporaire<sup>(15)</sup>. Notre hypothèse est d'inverser la cascade de la DDI par l'injection de PRP, mais en réalité, le DIV est souvent assimilé au cartilage en référence à son incapacité à se régénérer. Les conclusions des études *in vitro*, reprises dans la revue de littérature de Formica et al.<sup>(15)</sup> décrivent l'infiltration de PRP comme positive et prometteuse. *In vivo*, la réalité est déjà bien différente, car malgré les résultats souvent favorables, le manque d'homogénéité entre les études rendent impossible les conclusions. Par conséquent, aussi bien les études *in vitro* que les études *in vivo* sont imprécises par le manque d'homogénéité dans la population étudiée, les différences de préparation du PRP et de suivis. Néanmoins, le point positif à souligner dans les trois études réalisées sur l'homme et publiées au moment d'écrire ses lignes est la facilité et la sécurité de la thérapie.

Soigner ou soulager une discopathie par une infiltration de PRP intradiscal semble théoriquement une solution prometteuse. Même si le sujet est traité depuis plusieurs années dans la littérature, de nombreuses zones d'ombre subsistent toujours. Dans ce contexte, nous avons choisi de lancer une étude préclinique utilisant une technique de concentration uniforme de PRP à injecter en intradiscal. En uniformisant le PRP et en recrutant une population très ciblée, nous espérons obtenir des réponses claires et généralisables.

### 1. Soigner par thérapie biologique

Soigner par une thérapie biologique semble fondamentalement une solution miracle, car moins invasif que la chirurgie, relativement peu coûteuse, et surtout, elle laisse la possibilité à d'autres traitements par la suite. Un problème souligné régulièrement avec les thérapies biologiques est l'effet "au moment" de l'injection. En effet, pour l'instant, les études testent une injection unique qui permet initialement une forte concentration en substrat dans le tissu. Ensuite au cours du temps la concentration diminue alors que le tissu infiltré évolue<sup>(52)</sup>. Des injections multiples permettraient

de suivre les modifications tissulaires au cours du processus de cicatrisation et de combler les failles du système cellulaire par les injections. Par contre, avec le PRP qui offre une association de facteurs biologiques, on évite la répétition des infiltrations. Celui-ci cible plusieurs cellules en proposant les facteurs nécessaires à la cicatrisation et ainsi reste optimal sur l'ensemble de la période en comparaison à un facteur biologique unique<sup>(52)</sup>. Le PRP volume de plasma autologue enrichi en plaquettes contient les facteurs de croissance fondamentaux (PDGF- $\alpha\alpha$ , PDGF- $\alpha\beta$ , PDGF- $\beta\beta$ , TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, VEGF et EGF)<sup>(15)(52)</sup>. Néanmoins, le PRP présente une zone d'ombre provoquée par les variations des concentrations plaquettaires et des facteurs de croissance en fonction du système de fabrication utilisé. C'est pour combler cette incertitude que nous avons choisi de préparer le PRP avec une machine d'aphérèse (TEC.COM, Fresenius Kabi)<sup>(53)</sup>. Cet appareil permet d'obtenir, par centrifugation, la même concentration plaquettaire chez tous les patients quelque soit les variabilités interindividuelles, la biologie sanguine ou l'anthropométrie.

Revenons sur l'injection, qui doit encore fournir ses résultats et ses limites. Plusieurs chercheurs émettent l'hypothèse que l'injection de PRP dans un disque avec une fissuration importante de l'AF (grade V) serait inutile en raison d'une dissipation probable de l'injecta vers l'espace épidural<sup>(37)</sup>. Une solution pourrait venir des études de Nagae et al. en 2007<sup>(29)</sup> et 2009<sup>(30)</sup>, qui tente une infiltration intradiscale de PRP contenu dans une microsphère biodégradable d'hydrogel de gélatine. Leurs résultats confirment l'intérêt salvateur d'une injection de PRP *in vivo* dans une DDI animal et mettent en évidence le maintien des effets du PRP au sein du DIV plus longtemps avec la structure d'hydrogel.

Une question fondamentale demeure: quel est le moment opportun pour infiltrer le disque? Au travers des différentes recherches, aucun consensus n'est apparu quant à un moment propice pour ce traitement. Même si cet intervention s'avérait efficace et facile à mettre en place<sup>(39)</sup>, il vaut mieux prévenir la DDI et profiter d'un potentiel cellulaire encore présent au début de la dégénérescence. Retenons que le PRP possède plusieurs avantages par sa composition multiple, sa production autologue simple et facile, son coût peu élevé, mais n'oublions pas la complexité du DIV. Par contre, le PRP serait une première solution pour soigner plutôt que masquer les douleurs par une infiltration de corticoïdes. Même, si les corticoïdes semblent efficaces en aigu, Valat et al.<sup>(12)</sup> mettent en évidence l'impact limité de ce type d'infiltrations qui ne favorisent pas le retour à la vie active.

## 2. Recrutement du panel

Les différentes études (tableau 3, page 22) déjà réalisées sur le sujet déplorent régulièrement la difficulté pour recruter les patients avec un degré de certitude maximal sur le niveau algique. De plus, leur analyse met en évidence le manque d'uniformité des panels. Avec les recommandations et les connaissances de terrain des spécialistes du rachis du CHU, nous avons généré une liste de facteurs d'inclusions et d'exclusions afin d'être le plus sélectif possible tout en évitant d'inclure d'autres causes de lombalgie que la monodiscopathie. Pour le recrutement, il est impensable de se contenter des imageries médicales qui sont prescrites pour leur capacité à générer des images de qualités supérieures et qui révèlent régulièrement des anomalies, car les variantes repérées ne sont que quelques fois pathologiques<sup>(54)</sup>. Par conséquent, diagnostiquer l'origine d'une lombalgie seulement par imagerie n'est pas recommandé<sup>(1)</sup>. Dès lors, pour améliorer le diagnostic de la lombalgie, les *guidelines*<sup>(54)</sup> recommandent d'exclure les pathologies graves générant ou se révélant

par une lombalgie (*red flags*), d'écarter les causes spécifiques d'une lombalgie, d'exclure les atteintes neurologiques graves, d'évaluer clairement la gravité des symptômes et leurs répercussions fonctionnelles véritables et enfin d'identifier les facteurs de risques de la chronicité. Il est opportun de vérifier les composantes cognitives, affectives, sociales, comportementales et culturelles pour éviter les *yellow flags*.

Néanmoins, même avec cette liste de critères d'inclusions, il faut souligner la complexité pour recruter des patients atteints d'une discopathie. Même si notre époque industrielle et sédentaire génère de nombreuses lombalgies, les patients attendent souvent avant de consulter et les causes de lombalgies sont multiples. D'autant qu'il est rare de souffrir d'une monodiscopathie qui soit chronique et rebelle aux traitements conservateurs sans être accompagné d'autres facteurs. Où par opposition, cette monodiscopathie évolue à bas bruit sans être pathologique. Le recrutement des patients est la plus grande difficulté pour cette étude, mais cela est nécessaire pour pouvoir tirer des conclusions.

### 3. Infiltration

Pour l'intervention, nous avons détourné l'acte diagnostique de la discographie afin de l'utiliser pour infiltrer le NP. À l'avenir, la discographie pourrait compléter le diagnostic en étant un acte révélateur du véritable niveau lombaire douloureux<sup>(51)</sup> avant de servir à l'infiltration. Même si avec les années, cette pratique a fortement diminué face aux avancées en imagerie médicale. Tout patient présentant les signes d'une discopathie, c'est à dire "une douleur exacerbée par les charges prolongées, par la position assise prolongée et sans topographie radiculaire"<sup>(51)(55)</sup> pourrait terminer son inclusion dans l'étude avec une discographie. En réalité, même si cette technique semble combler le manque de précision de sélection pour l'étage pathologique, il faut savoir que l'examen est conclu positif lorsque l'injection de produit de contraste intradiscal reproduit la douleur du patient. Or, comme précédemment expliqué au point 5.1 (page 18), l'utilisation de certains produits perturbe la mécanique cellulaire<sup>(35)(36)</sup>. En conclusion, si d'un côté la discographie permet de confirmer l'étage pathologique, d'un autre côté, sa réalisation pourrait nuire au bon déroulement de l'infiltration de PRP. À l'avenir, on peut imaginer réaliser la discographie prédictive avec du PRP étant donné l'absence d'effet secondaire négatif de ce produit<sup>(17)</sup>.

Après cet écart théorique, revenons sur la chirurgie d'infiltration. La voie d'accès au disque est loin d'être aisée! En effet, pour les disques lombaires L1 à L4 l'accès est décrit comme "facile" par certains chirurgiens<sup>(51)</sup> puisque l'accès se situe parallèlement au plateau vertébral et à un travers de main de la ligne médiane. Par contre, lorsqu'il s'agit d'atteindre le disque L5-S1, la technique est plus délicate en raison des crêtes iliaques. Pour atteindre l'objectif, la voie d'abord devra se situer plus haut que L4-L5. La position du patient est laissée à l'approbation de chirurgien, certains préférant un patient en décubitus ventral et d'autres en décubitus latéral<sup>(51)</sup>. Il existe aussi la possibilité de déterminer par scanner une voie postéromédiane ou latérodurale pour permettre le passage de l'aiguille entre le sac dural et les racines pour atteindre le disque<sup>(51)</sup>. Cette description des difficultés techniques pour atteindre L5-S1 s'est avérée exacte pour l'intervention sur notre premier patient. En effet, la hauteur de ses crêtes iliaques a compliqué et finalement empêché l'atteinte du niveau d'infiltration en toute sécurité. Dans le futur, une réflexion sur les différentes possibilités d'accès et

les limites de la discographie pourrait s'avérer nécessaire afin de rendre la pratique la plus simple et la plus reproductible possible.

#### 4. Le suivi

Une fois cette étude préclinique terminée, il faudra quantifier l'intérêt de cette thérapie. Nous avons choisi par nos différents tests et questionnaires d'évaluer l'évolution pendant la première année. Chaque individu étant unique et possédant ses objectifs de guérison, une analyse au cas par cas sera nécessaire afin d'identifier l'intérêt du PRP pour la monodiscopathie. Concernant ce suivi, un biais pourrait être souligné, car plusieurs expérimentateurs suivront l'évolution des patients! Pour compenser les différences inter-évaluateurs, un protocole strict a été mis en place. En effet, seul le premier évaluateur fixera les repères lors du premier test de chaque patient. Ainsi, les suivants devront scrupuleusement reproduire le même schéma avec les mêmes mesures sur des points anatomiques facilement repérables.

Pour juger des bienfaits d'un traitement, il est opportun de quantifier les modifications enregistrées au cours du temps dans les différentes évaluations. Ainsi en 2003, O.Hägg et al. cherche à identifier l'importance des changements sur différentes échelles lors du traitement de la lombalgie chronique<sup>(56)</sup>. Par cette étude, on apprend que l'EVA est un outil clinique significatif pour suivre l'évolution des douleurs du dos. Lorsqu'on utilise, l'EVA pour mesurer l'impact d'une intervention sur une lombalgie, on peut considérer efficace la solution thérapeutique qui engendre une diminution du score EVA de minimum 2 unités sur une échelle de 0 à 10. D'autant que le premier objectif souhaité par un patient est le soulagement de sa douleur. Avec ces informations, nous pourrions nuancer nos résultats en privilégiant le suivi de l'EVA car finalement les autres scores sont liés à d'autres paramètres, notamment à la désadaptation motrice engendrée par une lombalgie qui pourraient prendre plus de temps à évoluer.

Dans cette étude, nous avons également choisi de suivre les patients avec le questionnaire de Roland Morris<sup>(48)</sup>. Cet autoquestionnaire est conçu pour évaluer l'état d'incapacité physique engendré par une lombalgie<sup>(57)</sup>. Il possède néanmoins la capacité d'évaluer le suivi après un traitement grâce à la formulation des questions: "à cause de mon dos, ...". Par conséquent, tout traitement efficace devrait modifier l'impact de la lombalgie sur les activités mesurées par le questionnaire. Ce test court, simple et compréhensible présente l'avantage d'être moins ambigu que d'autres questionnaires comme celui Oswestry utilisé par d'autres chercheurs. Même si ce questionnaire se limite seulement à quelques catégories de problèmes, il n'en reste pas moins très spécifique et cela contribue à sa facilité d'utilisation. Les chercheurs ont conclu sur base de différents travaux qu'une variation de 2 à 3 points peut-être considérée comme significative<sup>(57)</sup>.

Un autre paramètre important que nous souhaitons évaluer est la peur du mouvement appelée Kinésiophobie. Un ensemble de paramètres comme les croyances, les peurs, les douleurs et bien d'autres conduisent inévitablement à un évitement de l'activité physique. Le questionnaire de Tampa (TSK) est optimal pour mesurer ce paramètre. De plus, celui-ci permet de compléter les informations récoltées en amenant une composante psycho-sociale certainement moins présente dans le questionnaire de Roland Morris. Encore une fois, une intervention salvatrice doit

logiquement permettre la reprise d'une activité physique minimale et quotidienne ce qui doit s'observer par une diminution du score de Tampa.

Le dernier paramètre évalué est l'inclinométrie qui reflète la mobilité en flexion du rachis tout en déterminant la contribution de chaque secteur à ce mouvement. Si certes, de prime à abord, cette mesure semble difficile à réaliser, nous avons pris soin de convenir de certains repères pour être le plus reproductible possible. Pour ajouter de la crédibilité à cette évaluation, nous relevons le critère d'arrêt du mouvement afin de nuancer les valeurs. En effet, un patient souffrant du dos peut chercher à éviter sa douleur en diminuant nettement son mouvement par peur d'une sensation douloureuse.

Pour conclure, il sera important de nuancer chaque résultats. L'objectif premier des patients est l'absence de plaintes algiques. Par conséquent, l'évolution de leur lombalgie est un paramètre clé pour juger de l'efficacité de la thérapie. Néanmoins, il ne faut pas tomber dans les travers de l'antalgie qui masque le problème initial sans le résoudre. Dès lors, les autres questionnaires nous permettront de voir, si en effet, l'infiltration de PRP intradiscal peut contribuer au retour à la vie active sans problème.

## **5. Perspectives d'avenir**

Nul doute que la recherche sur l'efficacité d'une injection de PRP en cas de DDI va continuer d'avancer et de progresser. Pour l'avenir, il est nécessaire d'uniformiser les suivis et surtout le PRP. Les résultats devront indiquer dans quelle catégorie de traitement doit se placer le PRP et surtout à quel moment l'utiliser.

## *VI. Conclusion*

Une hypothèse simple et une pathologie complexe sont les éléments fondamentaux de ce travail de recherche. La lombalgie commune génère de nombreuses recherches thérapeutiques puisqu'elle représente une part de marché importante. L'effet "super marché" provoqué par le panel de possibilités nuit à l'amélioration de la situation, car le patient cherche désespérément le traitement miracle et rapide pour faire disparaître sa douleur. Malheureusement, la complexité de la physiopathologie laisse penser qu'il n'existera jamais un traitement unique pour le dos. Notre idée thérapeutique, qui devra-être confirmée par les études futures viendra peut-être rajouter une solution supplémentaire. Mais encore une fois, l'infiltration de PRP sera éventuellement efficace à condition d'être englobée dans un suivi global et complet de la discopathie.

À l'heure actuelle, aucune étude ne possède suffisamment de recul pour juger de l'efficacité de l'infiltration de PRP. Les premiers résultats récoltés serviront à poser les limites de ce traitement. C'est pour cela que nous devons rester critique et introduire l'injection de PRP comme solution complémentaire à une prise en charge globale de renforcement et d'éducation sur le rachis. La suite des recherches devra générer des études randomisées contrôlées afin de notamment comparer les résultats avec les traitements conservateurs et de mesurer la relation cout-bénéfice. Ce travail est inaugural, peut-être prometteur, mais seuls les résultats pourront le confirmer.

Rappelons qu'il sera toujours illusoire de vouloir soigner simplement par un acte chirurgical. Même si cette idée est notre motif pour faire avancer les connaissances sur le sujet, les premières conclusions nous rappellent qu'il vaut mieux prévenir que guérir. Conscientiser, prévenir et habituer le vivant à préserver, mais surtout à utiliser son dos correctement sont et seront les thérapies les plus efficaces. Notre hypothèse de recherche et la technique mise en place sont certes d'une simplicité presque déconcertante, mais le domaine d'application est complexe. On peut imaginer, en cas de résultats favorables de cette injection, introduire ce traitement à un éventail plus large de pathologies, mais pour l'instant, il n'est pas possible de tirer de conclusion sans résultats.

## VII. Bibliographie

1. Dufour X, Barette G, Ghossoub P, Loubière M. Arrêtons de soigner “la lombalgie”... KS. 2010;506:11–7.
2. Goussard J-C, Bendaya S. La lombalgie en 2007 : aspects pratiques. Springer. 2007;1.
3. Dagenais S, Caro J, Haldeman S. A systematic review of low back pain cost of illness studies in the United States and internationally. Spine J. 2008;8:8–20.
4. Durocher A, Laversin S. Diagnostic, prise en charge et suivi des malades atteints de lombalgie chronique. Agence Natl d’Accréditation d’Évaluation en Santé. 2000;95.
5. Walker J, El Abd O, Isaac Z, Muzin S. Discography in practice: a clinical and historical review. Curr Rev Musculoskelet Med. 2007;1–15.
6. Nguyen C, Poiraudreau S, Revel M, Papelard A. Lombalgie chronique : facteurs de passage à la chronicité. Rev Rhum. 2009;76(6):537–42.
7. Depalma MJ, Ketchum JM, Saullo T, Hospitals V, Row T. What Is the Source of Chronic Low Back Pain and Does Age Play a Role ? Pain Med. 2011;12:224–33.
8. Levi D, Horn S, Tyszkowski S, Levin J, Hecht-Leavitt C, Walko E. Intradiscal Platelet-Rich Plasma Injection for Chronic Discogenic Low Back Pain: Preliminary Results from a Prospective Trial. Pain Med. 2015;0:1–13.
9. Wang S-Z, Rui Y-F, Tan Q, Wang C. Enhancing intervertebral disc repair and regeneration through biology: platelet-rich plasma as an alternative strategy. Arthritis Res Ther. 2013;15(5):220.
10. Peng B, Zhang Y, Hou S, Wu W, Fu X. Intradiscal methylene blue injection for the treatment of chronic discogenic low back pain. Eur Spine J. 2007;16:33–8.
11. Gupta G, Radhakrishna M, Chankowsky J, Asenjo JF. Methylene Blue in the Treatment of Discogenic Low Back Pain. Pain Physician. 2012;15:333–8.
12. Valat J, Rozenberg S. Local corticosteroid injections for low-back pain and sciatica. Elsevier. 2008;75:590–5.
13. Akeda K, An HS, Pichika R, Attawia M, Thonar EJ-M a, Lenz ME, et al. Platelet-rich plasma (PRP) stimulates the extracellular matrix metabolism of porcine nucleus pulposus and annulus fibrosus cells cultured in alginate beads. Spine (Phila Pa 1976). 2006;31(9):959–66.
14. Chen W-H, Lo W-C. Tissue-Engineered Intervertebral Disc and Chondrogenesis Using Human Nucleus Pulposus Regulated through TGF- $\beta$ 1 in Platelet-Rich Plasma. J Cell Physiol. 2006;207:744–54.
15. Formica M, Cavagnaro L, Formica C, Mastrogiacomo M, Basso M, Di Martino A. What is the preclinical evidence on platelet rich plasma and intervertebral disc degeneration? Eur Spine J. 2015;24(11):2377–86.
16. Kaux J, Drion P, Croisier J, Crielaard J. Plasma riche en plaquettes pour le traitement de lésions tendineuses. J Readapt médicale. Elsevier Masson SAS; 2015;35(3):181–91.

17. Smets F, Croisier J, Forthomme B, Crielaard J, Kaux J. Applications cliniques du plasma riche en plaquettes ( PRP ) dans les lésions tendineuses : revue de la littérature Clinical applications of platelet-rich plasma ( PRP ) in tendon lesions : Sci Sport. Elsevier Masson SAS; 2012;27(3):141–53.
18. Lucarelli E, Beccheroni A, Donati D, Sangiorgi L, Cenacchi A, Del AM, et al. Platelet-derived growth factors enhance proliferation of human stromal stem cells. 2003;24:3095–100.
19. Bowman KF, Bart J, Middleton K, Fink C, Harner CD, Fu FH. Progression of patellar tendinitis following treatment with platelet-rich plasma : case reports. 2013;2035–9.
20. Hamel O, Weiss P, Robert R, Guicheux J, Clouet J. Aspects morphologique, structural et fonctionnel du disque intervertébral lombal. Rev du Rhum Monogr. 2013;80(4):204–9.
21. Wang SZ, Rui YF, Lu J, Wang C. Cell and molecular biology of intervertebral disc degeneration : current understanding and implications for potential therapeutic strategies. 2014;(13):381–90.
22. Rannou F, Poiraudou S, Corvol M, Revel M. Biochimie et biologie du disque intervertébral. Rev Rhum. 2000;67:214–8.
23. Roberts S, Evans H, Trivedi J, Menage J. Histology and pathology of the human intervertebral disc. J Bone Jt Surg. 2006;88 Suppl 2:10–4.
24. Sara S, Wachtel E, Roughley P. Biochimica et Biophysica Acta Structure , function , aging and turnover of aggrecan in the intervertebral disc. Biochim Biophys Acta - Gen Subj. 2014;1840(10):3181–9.
25. Mayoux-Benhamou M-A. Données épidémiologiques sur la détérioration discale. Rev Rhum. 2000;67 Suppl 4:247–52.
26. Braun HJ, Kim HJ, Chu CR, Dragoo JL. The American Journal of Sports Medicine The Effect of Platelet-Rich Plasma Formulations and Blood Products. 2014;1–8.
27. Smyth NA, Murawski CD, Fortier LA, Cole BJ, Kennedy JG. Platelet-Rich Plasma in the Pathologic Processes of Cartilage: Review of Basic Science Evidence. Arthrosc J Arthrosc Relat Surg. Arthroscopy Association of North America; 2013;29(8):1399–409.
28. Chen W-H, Liu H-Y, Lo W-C, Wu S-C, Chi C-H, Chang H-Y, et al. Intervertebral disc regeneration in an ex vivo culture system using mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma. Biomaterials. 2009;30(29):5523–33.
29. Nagae M, Ikeda T, Mikami Y, Hase H, Ozawa H, Matsuda K-I, et al. Intervertebral disc regeneration using platelet-rich plasma and biodegradable gelatin hydrogel microspheres. Tissue Eng. 2007;13(1):147–58.
30. Sawamura K, Ikeda T, Nagae M, Okamoto S, Mikami Y, Hase H, et al. Characterization of in vivo effects of platelet-rich plasma and biodegradable gelatin hydrogel microspheres on degenerated intervertebral discs. Tissue Eng. 2009;15(12):3719–27.
31. Gullung G, Woodall W, Tucci M, James J, Black D, McGuire R. Platelet-rich plasma effects on degenerative disc disease: analysis of histology and imaging in an animal model. Evid Based Spine Care J. 2011;2(04):13–8.

32. Obata S, Akeda K, Imanishi T, Masuda K, Bae W, Morimoto R, et al. Effect of autologous platelet-rich plasma-releasate on intervertebral disc degeneration in the rabbit anular puncture model: a preclinical study. *Arthritis Res Ther. BioMed Central Ltd*; 2012;14(6):R241.
33. Pirvu TN, Schroeder JE, Peroglio M, Verrier S, Kaplan L, Richards RG, et al. Platelet-rich plasma induces annulus fibrosus cell proliferation and matrix production. *Eur Spine J*. 2014;23(4):745–53.
34. Fairbank JCT, Pynsent PB. The Oswestry Disability Index. 2000;25(22):2940–53.
35. Eder C, Pinsger A, Schildboeck S, Engineer E, Falkner E, Becker P, et al. Influence of intradiscal medication on nucleus pulposus cells. *Spine J. Elsevier Inc*; 2013;13(11):1556–62.
36. Hoelscher GL, Gruber HE, Coldham G, Grigsby JH, Hanley EN. Effects of Very High Antibiotic Concentrations on Human Intervertebral Disc Cell Proliferation , Viability , and Metabolism In Vitro. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(15):1871–7.
37. Tuakli-Wosornu YA, Terry A, Boachie-Adjei K, Harrison JR, Gribbin CK, LaSalle EE, et al. Lumbar Intradiskal Platelet-Rich Plasma (PRP) Injections: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Study. *PM R J. Elsevier Ltd*; 2016;8(1):1–10.
38. Akeda K, Imanishi T, Ohishi K, Masuda K, Uchida A, Sakakibara T, et al. Intradiscal Injection of Autologous Platelet-Rich-Plasma for the Treatment of Lumbar Disc Degeneration -Preliminary Prospective Clinical Trial for Discogenic Low Back Pain Patients-. 2012;31(2194):2194.
39. Monfett M, Harrison J, Boachie-adjai K, Lutz G. Intradiscal platelet-rich plasma ( PRP ) injections for discogenic low back pain : an update. *Int Orthop. International Orthopaedics*; 2016;1321–8.
40. Liu M-C, Chen W-H, Wu L-C, Hsu W-C, Lo W-C, Yeh S-D, et al. Establishment of a promising human nucleus pulposus cell line for intervertebral disc tissue engineering. *Tissue Eng Part C*. 2014;20(1):1–10.
41. Kim H-J, Yeom JS, Koh Y-G, Yeo J-E, Kang K-T, Kang Y-M, et al. Anti-inflammatory effect of platelet-rich plasma on nucleus pulposus cells with response of TNF- $\alpha$  and IL-1. *J Orthop Res*. 2014;32(4):551–6.
42. Hu X, Wang C, Ruj Y. An experimental study on effect of autologous platelet-rich plasma on treatment of early intervertebral discdegeneration. 2012. p. 977–83.
43. Huskisson E. Measurement of pain. *Lancet*. 1974;79(2):1127–31.
44. Ferreira-Valente MA, Pais-ribeiro JL, Jensen MP. Validity of four pain intensity rating scales. *Pain. International Association for the Study of Pain*; 2011;152(10):2399–404.
45. Demoulin C, Fauconnier C, Vanderthommen M, Henrotin Y. Recommandations pour l'élaboration d'un bilan fonctionnel de base du patient lombalgique. *Rev Med Liege*. 2005;60(7-8):661–8.
46. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T. Measures of Adult Pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:240–52.

47. Coste J, Le Parc JM, Berge E, Delecoeuillerie G, Paolaggi JB. French validation of a disability rating scale for the evaluation of low back pain (EIFEL questionnaire). *Rev Rhum.* 1993;60(5):335–41.
48. Stevens ML, Lin CC, Maher CG. The Roland Morris Disability Questionnaire. *J Physiother.* 2016;62(2):116.
49. Bordet B, Borne J, Fantino O, Bousquet J, Coillard S. Analyse IRM selon Modic : intérêt dans les lombalgies. *Résonances Eur du Rachis.* 13:1650–2.
50. Beaudreuil J, Orcel P. La discopathie de type Modic 1- Modic 1 discopathy. Elsevier Masson. 2009;76(*Revue du Rhumatisme*):4–6.
51. Amoretti N, Hauger O, Poussange N, Browaeys P, Huwart L, Marcy P, et al. Discoscanner : indications , technique , trucs et astuces , interprétation. Elsevier Masson. 2012;39:44–50.
52. Marine Bemer. Nouvelles approches biologiques de la régénération parodontale et osseuse. *Acad Nancy-Metz, Univ Henri Poincaré-Nancy1 Fac Chir Dent.* 2011;3565:80.
53. Coffe C, Benguella M, Domy M, Cottier D, Guignier F, Philippe J, et al. Plateletpheresis concentrates produced with the COMTEC cell separator : the French experience. Elsevier. 2001;25(1):67–72.
54. Dagenais S, Tricco AC, Haldeman S. Evidence-Based Management of Low Back Pain, Chapter 3 Assessment of Low Back Pain. MOSBY. Mosby, Inc.; 2012. 21-31 p.
55. Lindblom K. Diagnostic Puncture of Intervertebral Disks in Sciatica. 2016;6470(July).
56. Hägg O, Fritzell P, Nordwall A. The clinical importance of changes in outcome scores after treatment for chronic low back pain. *Eur Spine J.* 2003;12:12–20.
57. Roland M, Fairbank J. The Roland – Morris Disability Questionnaire and the Oswestry Disability Questionnaire. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(24):3115–24.

Figure 1. Anatomie du rachis: Audrey Besson, Pourquoi avons-nous mal au dos, aout 2016, <http://audreybesson.fr/pourquoi-avons-nous-mal-au-dos>

Figure 2. Vertèbre: Ph. Gilbert Versier, Biomécanique du rachis, aout 2016, [http://www.clubortho.fr/cariboost\\_files/cours\\_20biomecanique\\_20rachis\\_20GV.pdf](http://www.clubortho.fr/cariboost_files/cours_20biomecanique_20rachis_20GV.pdf)

Figure 4. Harvest Plymouth, MA: Harvest Technologies, aout 2016, <https://www.harvesttech.com>

## VIII. Annexes

### Annexe 1: Consentement éclairé

#### Étude des effets du Plasma Riche en Plaquettes (PRP) sur les monodiscopathies peu évoluées

Promoteur de l'étude: Docteur Kaux, Médecine Physique CHU de Liège

Organisme de recherche: CHU de Liège

Comité d'Ethique Médicale: CHU de Liège

Médecins investigateurs locaux: Prof M Tomasella, Dr S Bethlen, Dr JF Kaux

Kinésithérapeutes investigateurs locaux: Prof M Vanderthomme, C Demoulin, S. Grosdent

Chirurgiens investigateurs locaux: Prof P Gillet, Dr R Fontaine,

Radiologues investigateurs locaux: Dr MA Ferrara et Dr B Poucet

11 Septembre 2015

## I Information essentielle à votre décision de participer

### Introduction

Vous êtes invité à participer à une étude clinique destinée à évaluer un traitement chirurgical dans le cadre de discopathie situé au niveau lombaire. Un traitement expérimental est un traitement faisant encore l'objet d'études pour évaluer son efficacité, sa sécurité d'emploi ou son mécanisme d'action<sup>1</sup>.

Le promoteur et le médecin investigateur espèrent que ce traitement peut présenter des avantages pour le traitement de patients atteints de la même dégénérescence discale que la vôtre. Néanmoins, il n'y a aucune garantie que vous tirerez un bénéfice de votre participation à cette étude.

Avant que vous n'acceptiez d'y participer, nous vous invitons à prendre connaissance de ses implications en termes d'organisation, avantages et risques éventuels, afin que vous puissiez prendre une décision en toute connaissance de cause. Ceci s'appelle donner un « consentement éclairé ».

Veuillez lire attentivement ces quelques pages d'informations et poser toutes les questions que vous souhaitez à l'investigateur ou à la personne qui le représente. Ce document comprend 3 parties : l'information essentielle à votre prise de décision, votre consentement écrit et des informations complémentaires (annexes) qui détaillent certaines parties de l'information de base.

### Si vous participez à cette étude clinique, vous devez savoir que :

- Cette étude clinique est mise en œuvre après évaluation par un comité d'éthique.
- Votre participation est volontaire et doit rester libre de toute contrainte. Elle nécessite la signature d'un document exprimant votre consentement. Même après l'avoir signé, vous pouvez arrêter de participer en informant le médecin investigateur. Votre décision de ne pas ou de ne plus participer à l'étude n'aura aucun impact sur la qualité de vos soins ni sur vos relations avec le médecin investigateur.
- Les données recueillies à cette occasion sont confidentielles et votre anonymat est garanti lors de la publication des résultats.

---

<sup>1</sup> Son utilisation dans le cadre des soins n'a pas été approuvée par les autorités réglementaires, tels que l'Agence européenne des médicaments (EMA, European Medicines Agency) et la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, ou a déjà été approuvée par ces mêmes autorités mais pour le traitement d'une autre maladie que celle faisant l'objet de la présente recherche clinique. Une description et les résultats de cette étude clinique seront disponibles via internet (sites web EMA <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> ; FDA <http://www.clinicaltrials.gov/> ) et publiés dans des revues médicales spécialisées.

- Une assurance a été souscrite au cas où vous subiriez un dommage lié à votre participation à cette étude clinique.
- Aucun frais ne vous sera facturé pour les visites / consultations, examens ou traitements spécifiques à cette étude.
- Vous pouvez toujours contacter le médecin investigateur ou un membre de son équipe si vous avez besoin d'informations complémentaires.

### **Objectifs et description du protocole de l'étude**

Nous vous proposons de participer à une étude clinique portant sur l'injection de plaquette riche en plasma (PRP) qui devrait inclure dix patients en Belgique dans le cadre de notre étude.

Notre étude a pour objectif d'observer les résultats sur une discopathie au niveau lombaire après une injection de plaquette riche en plasma. Cette injection est préparée par un prélèvement de votre sang qui permettra de concentrer les plaquettes naturellement présentes. Ce plasma riche en plaquettes (PRP) est déjà injecté dans le cadre d'autres pathologies (tendinopathie chronique, ....). En effet, cette substance possède un potentiel régénérateur. Dans le cadre de notre étude, nous souhaitons observer les réactions engendrées par une injection de plaquette riche en plasma au sein du disque .

Il s'agit d'une étude ouverte, étudiant les effets du PRP sur les monodiscopathies peu évoluées.

### **Déroulement de l'étude**

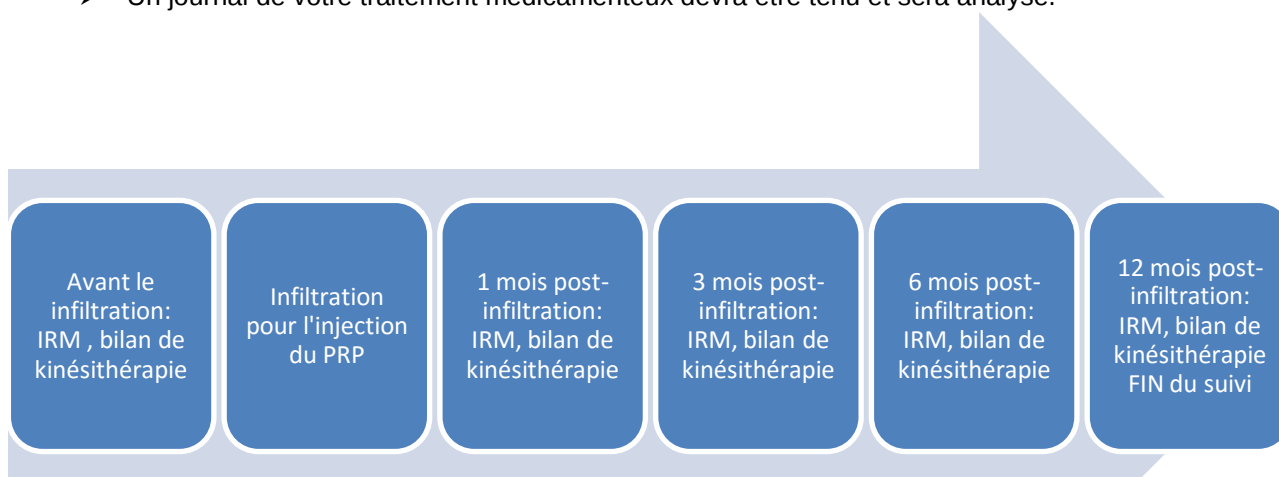
Votre participation à l'étude durera environ douze mois et impliquera cinq visites à respectivement 1mois/3mois/6mois/12mois après l'intervention et une visite avant la prise en charge thérapeutique.

Votre participation à l'étude s'inscrivant dans le cadre de la prise en charge de votre situation clinique, une partie des visites et examens que nous allons décrire font partie de la norme de soins en usage dans votre hôpital tandis que d'autres sont proposées par l'étude.

Pour cette étude, chaque visite sera accompagnée d'une IRM et d'un bilan de kinésithérapie. La visite prétraitement servira à quantifier et qualifier l'état de votre discopathie. Les visites post-traitement (1/3/6/12 mois) serviront à évaluer les effets du traitement.

Si vous acceptez de participer à l'étude et si vous répondez à toutes les conditions requises pour être enrôlé(e) dans l'étude, vous passerez les tests et examens décrits ci-dessous :

- **IRM:** Imagerie par Résonance Magnétique, cela permettra d'obtenir une image radiologique pour analyser le disque.
- **Bilan de kinésithérapie:** évaluation de la mobilité, de la douleur, de la peur du mouvement (kinésiophobie), ainsi qu'un questionnaire.
- Un journal de votre traitement médicamenteux devra être tenu et sera analysé.



## **Risques et inconvénients**

### **A : Interactions médicamenteuses ou autres**

Cette étude utilise un concentré de plaquettes provenant directement de votre sang ce qui par conséquent réduit considérablement les risques. En effet, nous concentrons simplement une substance naturellement présente chez l'être humain.

### **B : Effets secondaires du médicament étudié**

Aucun effet secondaire n'est connu sauf éventuellement une réaction inflammatoire temporaire. D'autres risques et inconvénients inconnus à ce jour peuvent éventuellement apparaître. Il est donc très important de signaler rapidement tout nouveau problème de santé au médecin investigateur que vous pensiez ou non qu'il soit en rapport avec l'étude.

### **C : Contraception, grossesse et allaitement**

Aucune femme enceinte ne sera admise dans l'étude.

Pour les participants féminins : La grossesse est un critère d'exclusion pour notre étude.

### **D : Risques liés aux procédures d'évaluation propres à l'étude**

Pour analyser les résultats de notre proposition de traitement, nous devrons réaliser cinq Imageries par Résonance Magnétique (IRM). Certain risque comme la Claustrophobie ou en cas de matériel type pacemaker, métallique sont à prendre en compte.

### **Préparation du PRP**

Pour notre étude, le plasma sera prélevé chez le sujet porteur de la discopathie. Ainsi, ce prélèvement autologue permettra d'éviter de nombreux problèmes de contaminations ou d'infections.

Tout comme dans les études du Dr KAUX sur l'emploi du PRP dans les tendinopathies, le prélèvement se fera en circuit fermé par une machine Aphérèse. Un cathéter veineux permettra de collecter le sang du patient qui sera centrifugé pour séparer les différents constituants. Les leucocytes, érythrocytes, thrombocytes seront aussitôt réinjecter dans l'autre bras par cathéter chez le donneur. La plasmaphérèse dure environ 10 à 20 min par flux continu qui permet de prélever sur un bras, de centrifuger dans la machine et de retourner le reste des composants autres que les plaquettes au sein de l'autre bras. L'avantage de cette machine est de standardiser le PRP prélevé avec 850 000 plaquettes/microlites.

Une fois le plasma prélevé, l'intervention pour l'injecter au sein du disque pourra avoir lieu. Le patient bénéficiera de l'injection (réalisée par deux aiguilles) en hôpital de jour, (technique utilisée couramment par le Prof Gillet pour les discographies et manométrie discales). En effet, la première aiguille permet d'accéder au disque, une plus petite aiguille, plus longue et plus fine est alors passée au travers de la précédente pour injecter précisément au centre du noyau pulpeux. Injection de 1,5ml de plasma mélangé avec 75  $\mu$ L de  $\text{CaCl}_2$ .

En conclusion, nous utilisons une technique de prélèvement utilisée quotidiennement au CHU, technique qui a déjà fait l'objet de plusieurs recherches. Par conséquent, notre sujet de recherche serait le premier à utiliser une technique reproductible de préparation du PRP et à proposer un suivi d'au moins un an.

### **Notification d'informations nouvelles**

Il se peut que pendant le déroulement d'une étude clinique, de nouvelles informations importantes sur le traitement étudié deviennent disponibles. Vous serez informé(e) de tout élément nouveau susceptible d'affecter votre décision de poursuivre votre participation à cette étude.

Dans ce cas, on vous demandera de signer soit un complément au formulaire de consentement, soit un nouveau document d'information et consentement. Si, à la lumière de la nouvelle information, vous décidez de mettre un terme à votre participation à l'étude, votre médecin investigateur veillera à ce que vous continuiez d'être traité(e) de la meilleure façon qui soit.

### **Bénéfices<sup>2</sup>**

Si vous acceptez de participer à cette étude, le traitement par injection de plasma riche en plaquettes pourra s'avérer bénéfique pour le traitement de la maladie dont vous êtes atteint(e) ou diminuer vos symptômes.

Les informations obtenues grâce à cette étude peuvent contribuer à une meilleure connaissance de l'utilisation de ce médicament ou au développement d'un nouveau médicament pour le traitement des discopathies lombaire chez de futurs patients.

### **Traitement alternatif : Que se passe-t-il si le traitement ne fonctionne pas?**

Notre traitement serait justement pratiqué en cas d'échec des autres traitements dit conservateur.

### **Retrait de l'étude**

Votre participation est volontaire et vous avez le droit de vous retirer de l'étude pour quelques raisons que ce soit, sans devoir vous justifier. Néanmoins, il peut être utile pour le médecin investigateur et pour le promoteur de l'étude de savoir si vous vous retirez parce que les contraintes du traitement sont trop importantes (trop d'effets secondaires désagréables par exemple).

Il est aussi possible que ce soit le médecin investigateur qui vous retire de l'étude parce que vous êtes enceinte, parce qu'il pense que c'est le mieux pour votre santé ou qu'il constate que vous ne respectez pas les consignes données aux participants.

Enfin, il arrive parfois que les autorités compétentes nationales ou internationales, le comité d'éthique qui a initialement approuvé l'étude ou le promoteur interrompent l'étude parce que les informations recueillies montrent que le traitement étudié n'est pas efficace (n'apporte pas assez d'amélioration de la santé des participants), que le traitement étudié occasionne plus d'effets secondaires ou des effets secondaires plus graves que prévu ou pour toute autre raison comme par exemple la décision d'arrêter les recherches et le développement du médicament étudié.

### **Traitement après l'arrêt de l'étude**

Dans toutes ces situations de retrait de l'étude mais également lorsque le temps de participation prévu est terminé, votre médecin investigateur évaluera votre état de santé et vous prescrira le meilleur traitement disponible.

Si vous avez participé à l'entièreté de l'étude et si vous le souhaitez, le médecin investigateur pourra vous proposer de participer à une étude d'extension qui vous permettra de recevoir le médicament étudié pendant une nouvelle période. Le médecin investigateur vous fera cette proposition s'il

---

<sup>2</sup> Pour les essais de phase I : « Vous ne retirerez personnellement aucun bénéfice de votre participation à cette étude mais les résultats obtenus pourront être très importants pour le développement de médicaments et de traitements qui bénéficieront à d'autres personnes. »

estime que cette option vous est favorable et que vous répondez aux critères d'inclusions de l'étude d'extension.

**Si vous participez à cette étude clinique, nous vous demandons :**

- De collaborer pleinement au bon déroulement de cette recherche.
- De ne masquer aucune information relative à votre état de santé, aux médicaments que vous prenez ou aux symptômes que vous ressentez.
- De ne participer à aucune autre recherche clinique concernant un traitement expérimental, qu'il s'agisse d'un médicament, d'un dispositif médical ou d'une procédure, tant que vous participerez à la présente étude.

**Vous devez également savoir que :**

- - pour votre sécurité, il est souhaitable que votre médecin généraliste si vous en avez un ou d'autres médecins spécialistes en charge de votre santé soient informés de votre participation à cette étude. Nous vous demanderons de confirmer votre accord mais respecterons votre éventuelle volonté de ne pas les informer.

**Contact**

Si vous avez besoin d'informations complémentaires, mais aussi en cas de problème ou d'inquiétude, vous pouvez contacter le médecin investigateur Docteur JF Kaux ou un membre de son équipe de recherche au numéro de téléphone suivant +32 4 366 84 73 / 82 41

En dehors des heures de consultation, adressez-vous aux urgences de votre hôpital en leur signalant que vous participez à une étude clinique. Votre dossier contiendra les informations utiles au médecin de garde concernant cette étude clinique.

## II Consentement éclairé

### Participant

Je déclare que j'ai été informé sur la nature de l'étude, son but, sa durée, les éventuels bénéfices et risques et ce que l'on attend de moi. J'ai pris connaissance du document d'information et des annexes à ce document.

J'ai eu suffisamment de temps pour y réfléchir et en parler avec une personne de mon choix comme mon médecin généraliste ou un membre de ma famille.

J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions qui me sont venues à l'esprit et j'ai obtenu une réponse satisfaisante à mes questions.

J'ai compris que ma participation à cette étude est volontaire et que je suis libre de mettre fin à ma participation à cette étude sans que cela ne modifie mes relations avec l'équipe thérapeutique en charge de ma santé.

J'ai compris que des données me concernant seront récoltées pendant toute ma participation à cette étude et que le médecin investigateur et le promoteur de l'étude se portent garant de la confidentialité de ces données.

J'accepte / n'accepte pas (biffer la mention inutile) que les données de recherche récoltées pour les objectifs de la présente étude puissent être traitées ultérieurement pour autant que ce traitement soit limité au contexte de la présente étude pour une meilleure connaissance de la maladie et de son traitement.

J'accepte / n'accepte pas (biffer la mention inutile) que mon médecin généraliste ou d'autres médecins spécialistes en charge de ma santé soient informés de ma participation à cette étude clinique.

J'ai reçu une copie de l'information au participant et du consentement éclairé.

Nom, prénom, date et signature du volontaire.

### **Médecin Investigateur**

Je soussigné, Kaux Jean-François, médecin investigateur confirme avoir fourni oralement les informations nécessaires sur l'étude et avoir fourni un exemplaire du document d'informations au participant.

Je confirme qu'aucune pression n'a été exercée pour que le patient accepte de participer à l'étude et que je suis prêt à répondre à toutes les questions supplémentaires, le cas échéant.

Je confirme travailler en accord avec les principes éthiques énoncés dans la dernière version de la « Déclaration d'Helsinki », des « Bonnes pratiques Cliniques » et de la loi belge du 7 mai 2004, relative aux expérimentations sur la personne humaine.

Nom, prénom, Date et signature  
du représentant de l'investigateur

Nom, Prénom, Date et signature  
du médecin investigateur

### III Informations complémentaires

#### **1 : Compléments d'informations sur l'organisation de l'étude**

##### **Critères d'inclusions:**

- Homme/femme 18-55ans
- Lombalgie chronique (>6mois et <2ans)
- Pas de sciatalgie
- 1 disque dégénératif objectivé par IRM (L4-L5 ou L5-S1)
- Discopathie protrusive avec ou sans hypersignal intra-discal (ne justifiant pas une opération à ce stade. Les patients MODIC1 sont aussi admis)
- Hauteur de disque minimale: max 25% de pincement
- Présence d'un disque noir (black disc) admissible
- Absence de signes dégénératifs à la Rx (sclérose, ostéophytes....)
- Absence de drapeaux jaunes (vérifier avec questionnaire HAD ou Starback)
- Absence de kinésiophobie

##### **Critères d'exclusions:**

- Infection systémique ou localisée sur la zone "opérée"
- Pathologie vertébrale pouvant entraver la reprise (Spondylolisthésis ou scoliose,...)
- Sténose symptomatique (central ou localisée)
- Douleur articulaire postérieur ou douleur potentiellement nuisible à l'évaluation analytique
- Grossesse
- Douleur radiculaire
- Allergies
- Forte utilisation de narcotique
- Hernie discal
- Pincement discal supérieur à 25%
- Scoliose
- Contre-indication à un traitement par PRP

Si vous acceptez de participer à cette étude, il sera primordial et obligatoire de se confronter aux restrictions pharmacologiques suivantes:

- Le patient pourra prendre quotidiennement, au maximum:
  - \*3x1g de paracétamol
  - \*200mg de tramadol
- Le patient ne prendra pas:
  - \*aucun AINS
  - \*aucun antidépresseur
  - \*aucun antiépileptique

Un journal de votre traitement pharmacologique sera réalisé quotidiennement.

Comme déjà expliqué, vous devrez, vous soumettre aux examens suivants dans les délais imposés:

- IRM
- Bilan de kinésithérapie

## **2 : Complément d'informations sur les risques liés à la participation à l'étude**

### **Risques associés aux procédures de l'étude clinique**

La **prise de sang** (6ml, 1 tube EDTA) nécessaire à la concentration des plaquettes peut (rarement) être responsable de douleur, saignement, ecchymose ou infection localisée au site du prélèvement sanguin. De même certains patients peuvent présenter un vertige voire un évanouissement lors de la procédure. Le personnel qui assurera le prélèvement fera le maximum pour réduire ces inconvénients.

Concernant les IRM, certains risques comme la Claustrophobie ou en cas de matériel type pacemaker, métallique sont à prendre en compte.

## **3 : Complément d'informations sur la protection et les droits du participant à une étude clinique**

### ***Comité d'Ethique***

Cette étude a été évaluée par un Comité d'Ethique indépendant, à savoir le Comité d'éthique Hospitalo-Facultaire Universitaire de Liège, qui a émis un avis favorable. Les Comités d'Ethique ont pour tâche de protéger les personnes qui participent à un essai clinique. Ils s'assurent que vos droits en tant que patient et en tant que participant à une étude clinique sont respectés, qu'au vu des connaissances actuelles, la balance entre risques et bénéfices reste favorable aux participants, que l'étude est scientifiquement pertinente et éthique.

En aucun cas vous ne devez prendre l'avis favorable du Comité d'Ethique comme une incitation à participer à cette étude.

### ***Participation volontaire***

Avant de signer, n'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugez utiles. Prenez le temps d'en parler à une personne de confiance si vous le souhaitez.

Votre participation à l'étude est volontaire et doit rester libre de toutes contraintes: ceci signifie que vous avez le droit de ne pas y participer ou de vous retirer sans justification même si vous aviez accepté préalablement d'y participer. Votre décision ne modifiera en rien vos relations avec le médecin investigateur et la qualité de votre prise en charge thérapeutique future.

Toutefois, il est conseillé pour votre sécurité, de prévenir le médecin investigateur si vous avez décidé d'arrêter votre participation à l'étude.

Si vous acceptez d'y participer, vous signerez le formulaire de consentement éclairé. Le médecin investigateur signera également ce formulaire et confirmera ainsi qu'il vous a fourni les informations nécessaires sur l'étude. Vous recevrez l'exemplaire qui vous est destiné.

### ***Coûts associés à votre participation***

Le promoteur a prévu de dédommager l'hôpital pour le temps consacré à l'étude par le médecin investigateur et son équipe, pour les consultations spécifiques à l'étude et pour tous les examens programmés dans le cadre de cette étude. De même le traitement étudié est à charge du promoteur.

Si vous décidez de participer à cette étude, l'entièreté des examens ou procédures nécessaires à l'étude sont à charge du promoteur. Seuls les frais correspondant aux prestations médicales de pratique courante dans votre situation clinique, peuvent vous être facturés.

### *Garantie de confidentialité*

Votre participation à l'étude signifie que vous acceptez que le médecin investigateur recueille des données vous concernant et que le promoteur de l'étude les utilise dans un objectif de recherches et dans le cadre de publications scientifiques et médicales.

Vous avez le droit de demander au médecin investigateur quelles sont les données collectées à votre sujet et quelle est leur utilité dans le cadre de l'étude. Ces données concernent votre situation clinique actuelle mais aussi certains de vos antécédents, les résultats des examens réalisés dans le cadre d'une prise en charge selon les standards actuels de votre santé et bien entendu les résultats des examens requis par le protocole. Vous disposez d'un droit de regard sur ces données après la fin de l'étude pour éviter d'influencer les résultats et le droit d'y apporter des rectifications au cas où elles seraient incorrectes<sup>3</sup>.

Le médecin investigateur a un devoir de confidentialité vis-à-vis des données collectées.

Ceci veut dire qu'il s'engage non seulement à ne jamais divulguer votre nom dans le cadre d'une publication ou d'une conférence mais aussi qu'il codera (que votre identité sera remplacée par un code d'identification dans l'étude) vos données. Le médecin gestionnaire de l'Etablissement de Production<sup>4</sup> qui fabrique le médicament de thérapie cellulaire autologue<sup>5</sup> testé dans ce contexte doit avoir accès à certaines des données collectées à votre sujet de manière non codée pour pouvoir assurer la qualité, la sécurité et la traçabilité de ce médicament. Le médecin investigateur et son équipe ainsi que le médecin gestionnaire de l'Etablissement de Production (pour une partie des données collectées) seront donc les seuls à pouvoir faire le lien entre les données transmises pendant toute la durée de l'étude et votre dossier médical.

Les données personnelles transmises ne contiendront pas d'association d'éléments qui permettraient de vous identifier<sup>6</sup>.

Pour le gestionnaire des données de recherches désigné par le promoteur, les données transmises ne permettent pas de vous identifier. Ce dernier est responsable de la collecte des données recueillies par tous les investigateurs participant à la recherche, de leur traitement et de leur protection en conformité avec les impératifs de la loi belge relative à la protection de la vie privée.

Pour vérifier la qualité de l'étude, il est possible que votre dossier médical soit examiné par des personnes soumises au secret professionnel et désignées par le comité d'éthique, le promoteur de l'étude ou un organisme d'audit indépendant. En tout état de cause, cet examen de votre dossier médical ne peut avoir lieu que sous la responsabilité du médecin investigateur et sous la supervision d'un des collaborateurs qu'il aura désigné.

Les données de recherches (codées) pourront être transmises aux autorités réglementaires belges ou autres, aux comités d'éthique concernés, à d'autres médecins et/ou à des organismes travaillant en collaboration avec le promoteur.

Elles pourront également être transmises à d'autres sites du promoteur en Belgique et dans d'autres pays où les normes en matière de protection des données personnelles peuvent être différentes ou moins contraignantes.

---

<sup>3</sup> Ces droits vous sont garantis par la loi du 8 décembre 1992 relative à la protection de la vie privée à l'égard des traitements de données à caractère personnel et par la loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient.

<sup>4</sup> En accord avec la loi belge du 19 décembre 2008 sur l'utilisation du matériel corporel humain et les arrêtés royaux d'application.

<sup>5</sup> Un médicament de thérapie cellulaire autologue est fabriqué à partir de vos propres cellules et sera utilisé comme médicament, après transformation, à votre seul bénéfice.

<sup>6</sup> La base de données contenant les résultats de l'étude ne contiendra donc pas d'association d'éléments comme vos initiales, votre sexe et votre date de naissance complète (jj/mm/aaaa).

Votre consentement à participer à cette étude implique donc aussi votre consentement à l'utilisation de vos données médicales codées aux fins décrites dans ce document d'informations et à leur transmission aux personnes et instances susmentionnées.

Le promoteur s'engage à utiliser les données collectées uniquement dans le cadre de l'étude à laquelle vous participez.

Si vous retirez votre consentement à participer à l'étude, afin de garantir la validité de la recherche, les données codées jusqu'au moment de votre interruption seront conservées. Aucune nouvelle donnée ne pourra être transmise au promoteur.

### **Assurance**

Toute participation à une étude clinique comprend un risque aussi petit, soit-il. Le promoteur assume, même en l'absence de faute, la responsabilité du dommage causé au participant (ou en cas de décès, à ses ayants-droits) et lié de manière directe ou indirecte à sa participation à la recherche. Le promoteur a souscrit un contrat d'assurance de cette responsabilité<sup>7</sup>.

Vous êtes donc invité à faire part de tout problème de santé nouveau au médecin investigateur. Il pourra vous donner des informations complémentaires concernant les traitements possibles.

Si le médecin investigateur estime qu'un lien avec l'étude est possible (l'assurance ne couvrant pas l'évolution naturelle de votre maladie ni les effets secondaires connus de votre traitement habituel), il se chargera d'informer le promoteur de l'étude qui se chargera d'initier la procédure de déclaration à l'assurance. Celle-ci nommera - si elle l'estime nécessaire - un expert pour juger du lien entre vos nouveaux problèmes de santé et l'étude.

En cas de désaccord soit avec le médecin investigateur, soit avec l'expert nommé par la compagnie d'assurances ainsi que chaque fois que vous l'estimeriez utile, vous ou - en cas de décès - vos ayants droits pouvez assigner l'assureur directement en Belgique.

La loi prévoit que la citation de l'assureur puisse se faire soit devant le juge du lieu où s'est produit le fait générateur du dommage, soit devant le juge de votre domicile, soit devant le juge du siège de l'assureur.

---

<sup>7</sup> Conformément à l'article 29 de la loi belge relative aux expérimentations sur la personne humaine (7 mai 2004)

## *Annexe 2: Protocole d'évaluation et de suivi*

Étude des effets du plasma riche en plaquettes sur les monodiscopathies peu évoluées  
Protocole d'évaluation et de suivi

Patient:

NOM:

Prénom:

Test numéro:

Date de réalisation:

➤ EIFFEL

Nous aimerions connaître les répercussions de votre douleur lombaire sur votre capacité à effectuer les activités de la vie quotidienne.

Si vous pouvez vous lever et rester debout au moins quelques instants, **répondez au questionnaire qui suit**. Une liste de phrases vous est proposée ci-dessous. Elles décrivent certaines difficultés à effectuer une activité physique quotidienne directement en rapport avec votre douleur lombaire. **Lisez ces phrases** une par une avec attention en **ayant bien à l'esprit l'état dans lequel vous êtes aujourd'hui à cause de votre douleur lombaire**. Après avoir lu, choisissez OUI ou NON pour répondre.

|    |                                                                                               | OUI | NON |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 1  | Je reste pratiquement tout le temps à la maison à cause de mon dos                            |     |     |
| 2  | Je change souvent de position pour soulager mon dos                                           |     |     |
| 3  | Je marche plus lentement que d'habitude à cause de mon dos                                    |     |     |
| 4  | À cause de mon dos, je n'effectue aucune des tâches que j'ai l'habitude de faire à la maison  |     |     |
| 5  | À cause de mon dos, je m'aide de la rampe pour monter les escaliers                           |     |     |
| 6  | À cause de mon dos, je m'allonge plus souvent pour me reposer                                 |     |     |
| 7  | À cause de mon dos, je suis obligé(e) de prendre un appui pour sortir d'un fauteuil           |     |     |
| 8  | À cause de mon dos, j'essaie d'obtenir que d'autres fassent des choses à ma place             |     |     |
| 9  | À cause de mon dos, je m'habille plus lentement que d'habitude                                |     |     |
| 10 | Je ne reste debout que de courts moments à cause de mon dos                                   |     |     |
| 11 | À cause de mon dos, j'essaie de ne pas me baisser ni de m'agenouiller                         |     |     |
| 12 | À cause de mon dos, j'ai du mal à me lever d'une chaise                                       |     |     |
| 13 | J'ai mal au dos la plupart du temps                                                           |     |     |
| 14 | À cause de mon dos, j'ai des difficultés à me retourner dans mon lit                          |     |     |
| 15 | J'ai moins d'appétit à cause de mon mal de dos                                                |     |     |
| 16 | Je dors moins à cause de mon mal de dos                                                       |     |     |
| 17 | À cause de mon dos, j'évite de faire de gros travaux à la maison                              |     |     |
| 18 | Je dors moins à cause de mon mal de dos                                                       |     |     |
| 19 | À cause de mon dos, quelqu'un m'aide pour m'habiller                                          |     |     |
| 20 | À cause de mon dos, je reste assis(e) la plus grande partie de la journée                     |     |     |
| 21 | À cause de mon dos, j'évite de faire de gros travaux à la maison                              |     |     |
| 22 | À cause de mon dos, je suis plus irritable que d'habitude et de mauvaise humeur avec les gens |     |     |
| 23 | A cause de mon mal de dos, je monte les escaliers plus lentement que d'habitude               |     |     |
| 24 | À cause de mon dos, je reste au lit la plupart du temps                                       |     |     |

➤ TAMPA

| <b>Consignes : Veuillez lire attentivement chaque question et encrer le numéro qui correspond le mieux à vos sentiments.</b> |                                                                                                                 | <b>Fortement en désaccord</b> | <b>Quelque peu en désaccord</b> | <b>Quelque peu en accord</b> | <b>accord Fortement en</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 1                                                                                                                            | J'ai peur de me blesser si je fais de l'activité physique                                                       | 1                             | 2                               | 3                            | 4                          |
| 2                                                                                                                            | Ma douleur ne ferait qu'intensifier si j'essayais de la vaincre                                                 | 1                             | 2                               | 3                            | 4                          |
| 3                                                                                                                            | Mon corps me dit que quelque chose ne va vraiment pas                                                           | 1                             | 2                               | 3                            | 4                          |
| 4                                                                                                                            | Si je faisais de l'activité physique, ma douleur serait probablement soulagée *                                 | 1                             | 2                               | 3                            | 4                          |
| 5                                                                                                                            | Les gens ne prennent pas mon état de santé assez au sérieux                                                     | 1                             | 2                               | 3                            | 4                          |
| 6                                                                                                                            | Ma pathologie a mis mon corps en danger pour le reste de mes jours                                              | 1                             | 2                               | 3                            | 4                          |
| 7                                                                                                                            | La douleur signifie toujours que je me suis blessé(e)                                                           | 1                             | 2                               | 3                            | 4                          |
| 8                                                                                                                            | Même si quelque chose aggrave ma douleur, cela ne veut pas dire que c'est dangereux *                           | 1                             | 2                               | 3                            | 4                          |
| 9                                                                                                                            | J'ai peur de me blesser accidentellement                                                                        | 1                             | 2                               | 3                            | 4                          |
| 10                                                                                                                           | La meilleure façon d'empêcher que ma douleur s'aggrave est de m'assurer de ne pas faire des mouvements inutiles | 1                             | 2                               | 3                            | 4                          |
| 11                                                                                                                           | Je n'aurais pas tant de douleurs s'il ne se passait pas quelque chose de grave dans mon corps                   | 1                             | 2                               | 3                            | 4                          |
| 12                                                                                                                           | Bien que ma condition soit pénible, je serais mieux si j'étais physiquement actif(ve) *                         | 1                             | 2                               | 3                            | 4                          |
| 13                                                                                                                           | La douleur m'indique quand arrêter de faire des activités physiques pour que je ne me blesse pas                | 1                             | 2                               | 3                            | 4                          |
| 14                                                                                                                           | Il n'est pas prudent qu'une personne avec un état de santé comme le mien soit physiquement active               | 1                             | 2                               | 3                            | 4                          |
| 15                                                                                                                           | Je ne peux pas faire tout ce qu'une personne normale peut faire parce que j'ai plus de risques de me blesser    | 1                             | 2                               | 3                            | 4                          |
| 16                                                                                                                           | Bien qu'il y ait quelque chose qui me cause beaucoup de douleurs, je ne pense pas que ce soit vraiment grave *  | 1                             | 2                               | 3                            | 4                          |
| 17                                                                                                                           | Personne ne devrait être obligé de faire des exercices lorsqu'il(elle) ressent de la douleur                    | 1                             | 2                               | 3                            | 4                          |

➤ EVA

S'il vous plaît, entourez le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus intense que vous avez ressentie au cours des 7 derniers jours.

|                           |          |          |          |          |          |          |          |          |          |                                    |
|---------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|------------------------------------|
| <b>Absence de douleur</b> | <b>1</b> | <b>2</b> | <b>3</b> | <b>4</b> | <b>5</b> | <b>6</b> | <b>7</b> | <b>8</b> | <b>9</b> | <b>Douleur maximale imaginable</b> |
| <b>0</b>                  |          |          |          |          |          |          |          |          |          | <b>10</b>                          |

S'il vous plaît, entourez le chiffre qui décrit le mieux la douleur moyenne que vous avez ressentie au cours des 7 derniers jours.

|                           |          |          |          |          |          |          |          |          |          |                                    |
|---------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|------------------------------------|
| <b>Absence de douleur</b> | <b>1</b> | <b>2</b> | <b>3</b> | <b>4</b> | <b>5</b> | <b>6</b> | <b>7</b> | <b>8</b> | <b>9</b> | <b>Douleur maximale imaginable</b> |
| <b>0</b>                  |          |          |          |          |          |          |          |          |          | <b>10</b>                          |

S'il vous plaît, entourez le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus faible que vous avez ressentie au cours des 7 derniers jours.

|                           |          |          |          |          |          |          |          |          |          |                                    |
|---------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|------------------------------------|
| <b>Absence de douleur</b> | <b>1</b> | <b>2</b> | <b>3</b> | <b>4</b> | <b>5</b> | <b>6</b> | <b>7</b> | <b>8</b> | <b>9</b> | <b>Douleur maximale imaginable</b> |
| <b>0</b>                  |          |          |          |          |          |          |          |          |          | <b>10</b>                          |

➤ INCLINOMETRIE

- Repérer S2 (à hauteur des EIPS) **tracer un trait** reliant EIPS,
- Repérer D12/L1 par palpation, **tracer un trait**
- Mesurer distance entre les traits
- Echauffement (2 FI/EXT + 2 latéroflexions G/D + 2 rotations G/D)
- Position: pieds écartés largeur d'un pied de l'évaluateur, genoux tendus
- Réaliser deux fois la mesure (prendre la moyenne)
- Demander la cause de limitation de la flexion (douleur, peur, ...)

| INCLINOMETRIE                      |                         |                          |
|------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Distance entre les traits:         |                         |                          |
|                                    | S2 (mobilité pelvienne) | D12/L1 (lombo pelvienne) |
| Mesure 1                           |                         |                          |
| Mesure 2                           |                         |                          |
| Moyenne                            |                         |                          |
| Cause de la limitation en flexion: |                         |                          |

### ***Annexe 3: Checklist 2015-2016***