

## ***Platelet rich plasma : traitement des tendinopathies chroniques ?***

### **Revue de la littérature**

## **Platelet rich plasma: treatment of chronic tendinopathies?**

### **Review of literature**

J.-F. Kaux, N. Degrave, J.-M. Crielaard

*Service de médecine de l'appareil locomoteur et traumatologie du sport, CHU Sart-Tilman, 4000, Liège, Belgique*

#### **Résumé**

*Introduction.* - Certaines tendinopathies se chronifient malgré une thérapeutique adéquate. Un traitement novateur par injection de plaquettes (*platelet rich plasma* ou PRP) permettrait d'éviter une intervention chirurgicale.

*Éphémère.* - Nous avons réalisé une revue de la littérature concernant l'administration de PRP. Son efficacité serait liée aux différents facteurs plaquetaires de croissance qui, après préparation adéquate, deviennent 3 à 50 fois plus concentrées que dans le sang complet. Le PRP, utilisé avec succès dans différentes disciplines médicales, a démontré in vitro une activité tendineuse réparatrice. Cependant, une seule étude clinique rapporte l'efficacité du PRP dans le traitement des épicondylites.

*Conclusion.* - Le PRP pourrait théoriquement constituer un traitement séduisant des tendinopathies chroniques mais la seule étude clinique ne permet pas encore d'établir sa réelle efficacité.

#### **Abstract**

*Introduction.* - Some tendinopathies become chronic in spite of an appropriate treatment. Further treatment with an injection of platelet rich plasma (PRP) can avoid surgical intervention.

*Ephemeris.* - We have made a review of literature concerning the PRP. Its efficacy is due to growth factors contained in platelets which are from 3 to 50 times more concentrated after preparation than in blood. The use of PRP has good results in different medical disciplines and can heal tendons in vitro studies. However, only one clinical study reports a good efficacy of PRP in the treatment of epicondylitis.

*Conclusion.* - PRP is an interesting technique to treat chronic tendinopathies but there are not enough studies to determine its real efficacy.

**Mots clés :** platelet-rich plasma ; PRP ; tendinopathies chroniques

**Keywords:** platelet-rich plasma; PRP; chronic tendinopathies

#### **1. Introduction**

Certaines tendinopathies dont l'épicondylite, la tendinopathie d'Achille ou encore le Jumper's knee demeurent rebelles et ce, malgré un traitement « classique » bien conduit.

Dans l'épicondylite, différentes thérapeutiques sont régulièrement utilisées [1-7] : repos, immobilisation par orthèse, AINS locaux ou per os, électrothérapie, kinésithérapie, éventuellement mésothérapie, infiltration de corticoïdes, ondes de choc, intervention chirurgicale, voire même radiothérapie. Deux études avec ou sans contrôle échographique [5,6] rapportent de bons résultats dans les suites d'une infiltration de sang autologue. Cette thérapeutique permettrait de traiter l'épicondylite rebelle et d'éviter une intervention chirurgicale. Un traitement des épicondylites par injection de toxine botulinique a également été décrit [7].

Certains travaux, essentiellement in vitro, soulignent les propriétés réparatrices des plaquettes qui, effectivement, présentent la capacité d'accélérer la cicatrisation de différents tissus : os, muscles et tendons [8-14]. Le plasma enrichi en plaquettes (platelet-rich plasma ou PRP) a déjà été utilisé en chirurgie maxillofaciale, en stomatologie ou en chirurgie orthopédique [9,10]. Cette technique pourrait représenter une thérapeutique d'avenir en médecine physique et en traumatologie du sport. Mishra et Pavelko [15] ont montré que le PRP améliore la symptomatologie douloureuse de patients présentant une épicondylite chronique, rebelle au traitement classique.

## 2. Principe d'action du PRP

L'action hémostatique des plaquettes est connue : elles s'agrègent et forment une surface procoagulante entraînant la formation de thrombine puis de fibrine [16]. Depuis une vingtaine d'années, plusieurs recherches in vitro ont permis de comprendre l'action plaquettaire en tant que médiateur ou activateur de la cicatrisation de différents tissus [8-14]. La réparation tissulaire se déroule classiquement selon trois étapes principales :

- la phase inflammatoire : les plaquettes s'agrègent et libèrent diverses cytokines, facteurs de croissance et facteurs hémostatiques;
- la phase proliférative : les macrophages éliminent les débris ; les fibroblastes synthétisent des substances de fond (collagène, ...) et les cellules endothéliales migrent sous l'influence chimiotactique pour créer l'angiogenèse;
- l'épithélialisation : elle commence depuis les extrémités lésionnelles ; elle continue pendant la phase de remodelage et peut durer au-delà de deux ans.

Les plaquettes contiennent plusieurs métabolites qui diffusent à travers leur membrane lorsqu'elles sont activées suite à l'adhésion au site lésé par les récepteurs transmembranaires [9, 16].

Les granules denses contiennent différentes substances nécessaires à l'hémostase et du calcium ionisé, cofacteur essentiel à l'agrégation plaquettaire mais aussi modulateur de la prolifération et de la différenciation des kératinocytes.

Les granules alpha contiennent diverses protéines d'adhésion, des facteurs de coagulation et de fibrinolyse, des antiprotéases, des cytokines... mais aussi des facteurs de croissance exerçant une action spécifique lors de la réparation tissulaire [8-14,17] :

- *insulin-like growth factor 1* (IGF-1), présent dans la phase inflammatoire précoce du traumatisme, favorise la prolifération et la migration des fibroblastes. Durant la phase de remodelage, il permet une production locale accrue de collagène et d'autres structures de la matrice extracellulaire;
- *platelet derived growth factor* (PDGF), présent rapidement après la lésion tissulaire, stimule la production des autres facteurs de croissance et de protéines. Il joue également un rôle de remodelage tissulaire;
- *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) stimule la migration et la prolifération cellulaires, la synthèse du collagène et régule les protéinases. En outre, il interagit dans la fixation avec la fibronectine (protéine d'adhésion plaquettaire);
- *fibroblast growth factor* (FGF), présent en grande concentration dans la phase intermédiaire, stimule l'angiogenèse et régule la migration et la prolifération cellulaires;
- *vascular endothelial growth factor* (VEGF), sécrété durant les phases prolifératives et de remodelage, stimule l'angiogenèse essentielle lors de tout processus de cicatrisation;
- *hepatocyte growth factor* (HGF) dont la libération, induite par les autres facteurs de croissance comme le VEGF, stimule la prolifération des cellules endothéliales, la migration cellulaire et l'angiogenèse.

Il existe d'autres facteurs plaquettaires de croissance, comme les *bone morphogenic proteins* (BMPs) intervenant dans les processus de cicatrisation.

Les propriétés de ces divers facteurs de croissance ont déjà été utilisées comme molécules thérapeutiques en chirurgie maxillofaciale et plastique, stomatologie, chirurgie ophtalmique et orthopédique... avec des résultats relativement favorables s'exprimant notamment par une cicatrisation et/ou une consolidation osseuse plus rapide et de meilleure qualité [9- 12]. En effet, le PRP libère localement et progressivement ces divers facteurs de croissance et des protéines favorisant le remodelage tissulaire, la cicatrisation et l'angiogenèse. Il améliore la consolidation osseuse après fracture, l'évolution postopératoire des ligamentoplasties du LCA, la cicatrisation d'ulcères variqueux ou diabétiques [9-14].

Mishra et Pavelko [15], lors du traitement par PRP de tendinopathies chroniques, décrivent de bons résultats antalgiques. Ils signalent pouvoir retarder ou éviter une intervention chirurgicale dont les résultats thérapeutiques à long terme restent parfois aléatoires...

## 3. Modes de préparation [8,15]

Nous nous contenterons de présenter les caractéristiques générales. On prélève de 30 à 50 ml de sang du patient dans une seringue citratée (anticoagulant) qui sera centrifugé durant 5 à 15 minutes. On obtient trois phases (sédiment de globules rouges, fraction plasmatique, « buffy coat ») dans le tube à essais. On prélève le plasma, 3 à 50 fois plus concentré en plaquettes que le sang complet. On additionne quelques dixièmes de millilitres de bicarbonate de sodium 8,4 % en fonction du nombre de millilitres de PRP afin d'obtenir un pH physiologique. On réalise, après désinfection et anesthésie locale avec un vasoconstricteur (épinéphrine ou autre), une infiltration de 2 à 3 ml de ce PRP. Le patient reste immobile durant 15 minutes puis adopte un repos relatif de trois à quatre semaines. Cependant, après deux jours, le patient peut progressivement débiter un programme d'étirements. Les AINS ne

sont pas autorisés car ils sont susceptibles d'inhiber, du moins partiellement, l'action du PRP [8]. Le patient présente après quelques semaines une amélioration clinique et la reprise sportive est autorisée après deux mois environ.

#### 4. Discussion

Les facteurs plaquettaires de croissance sont étudiés depuis une vingtaine d'années en raison de leur implication dans les processus tissulaires de cicatrisation. Ces facteurs de croissance ont entraîné la mise au point de divers concentrés de plasma enrichis en plaquettes, appelés *platelet-rich plasma* (PRP). Le PRP, préparé à partir de sang autologue, explique l'absence de tout risque d'incompatibilité ou de transmission de maladies par contact sanguin (HIV, HCV...). Il ne contient pas de globules blancs, ce qui explique l'absence de libération d'enzymes protéolytiques et de réaction inflammatoire. Actuellement, la quantité optimale de plaquettes entraînant une réponse thérapeutique bénéfique dans les tendinopathies chroniques n'a pas encore été définie. Il faut éviter de prélever le sang au niveau d'une éventuelle perfusion en raison du risque de dilution, susceptible d'entraîner une moindre concentration de plaquettes et, en conséquence, une réduction de son efficacité. La libération de facteurs prothrombiques peut s'avérer dangereuse chez les patients présentant un risque thromboembolique et l'efficacité du PRP peut diminuer lors d'un traitement anti-agrégant plaquettaire [9]. Il existe un risque théorique d'infection car, lors du processus de préparation, on relève diverses étapes non stériles. Une seule étude animale a montré le risque d'induction d'ulcères par l'augmentation dans le plasma de VEGF et la diminution des endostatines (facteurs anti-angiogéniques) [18].

Le PRP a déjà démontré son efficacité dans différents domaines comme la dentisterie, la chirurgie maxillofaciale, plastique ou encore orthopédique [9-15]. En effet, une consolidation osseuse plus rapide et la formation d'os de meilleure qualité ont déjà été rapportées [8,9,12]. Cependant, le PDGF contenu dans le PRP pourrait réduire de façon dose-dépendante la chondrogenèse et l'ostéo-induction de la cicatrisation osseuse [4]. Le PRP permet également une bonne cicatrisation des ulcères variqueux chroniques, notamment diabétiques [9] et accélère la guérison de lésions musculaires modérées [11], autorisant ainsi une reprise sportive plus précoce. Diverses études en laboratoire ont démontré l'efficacité du PRP dans le processus de régénération des tendons et ligaments [13,17], les différents facteurs plaquettaires de croissance (IGF-1, PDGF, TGF- $\beta$ , FGF, VEGF, HGF...) exercent une action spécifique aux différents niveaux de la cicatrisation [17]. IGF-1 et PDGF agissent précocement dans la réaction inflammatoire en stimulant la libération des autres facteurs de croissance et en stimulant la prolifération et la migration des fibroblastes. TGF- $\beta$  et FGF interviennent dans la phase intermédiaire de l'inflammation et exercent une action stimulatrice sur l'angiogenèse, indispensable dans tout processus de cicatrisation et ont un rôle régulateur dans la migration et la prolifération cellulaires. Après la phase inflammatoire, VEGF et HGF agissent en stimulant également l'angiogenèse et le remodelage tissulaire. D'autres facteurs plaquettaires de croissance peuvent également intervenir lors du processus de cicatrisation. Le calcium contenu dans les granules denses des plaquettes exerce une action importante dans l'hémostase mais aussi dans la réparation tissulaire [9].

Les propriétés réparatrices tendineuses du PRP ont été évaluées chez 15 patients souffrant d'épicondylite chronique rebelles aux traitements classiques non chirurgicaux [15]. Certains patients étaient considérés comme des candidats à la chirurgie. Les auteurs rapportent, au long terme (un à trois ans), une diminution de 93 % du score algique, évalué par échelle visuelle analogique. Cette étude séduisante peut cependant s'avérer critiquable dans la mesure où l'auteur principal travaille en qualité de consultant pour la firme fabricant le PRP. Par ailleurs, cette étude, non randomisée, concerne un nombre trop restreint de patients.

Chez le rat, une relation entre l'activité réparatrice du PRP dans la phase précoce (14 jours) et la stimulation mécanique lors de la cicatrisation tendineuse (Achille) a déjà été rapportée et ce d'autant plus que la décharge n'est pas réalisée [19]. Ainsi, l'infiltration de PRP dans les tendinopathies chroniques et, plus particulièrement le tennis elbow, le jumper's knee ou les tendinopathies achilléennes, pourrait s'avérer utile chez les patients rebelles aux traitements classiques et permettrait d'éviter une intervention chirurgicale. Cependant, la plupart des études relatives à l'activité réparatrice tendineuse du PRP restent expérimentales [13,17]. Des études cliniques plus rigoureuses démontrant l'efficacité de ce traitement novateur doivent être réalisées. Enfin, une meilleure standardisation de la technique devrait optimiser l'efficacité thérapeutique.

#### 5. Conclusion

Le PRP, thérapeutique novatrice, peut s'avérer utile lors du traitement de certaines tendinopathies chroniques, rebelles aux traitements conservateurs classiques. Actuellement, le trop petit nombre d'études cliniques rigoureuses ne permet pas d'apprécier sa réelle valeur thérapeutique.

#### Références

- [1] Enjalbert M. Tendinites et tendinopathies. In: Held J-P, Dizien O, editors. *Traité de médecine physique et de réadaptation*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1998. p. 402-5.
- [2] Bisschop P. The elbow. In: Ombregt L, Bisschop P, ter Veer HJ, editors. *A system of orthopaedic medicine*. Second edition. Paris: Churchill Livingstone; 2003. p. 415-70.
- [3] Canoso JJ. The healing power of time: the case of lateral epicondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:1928-30.

- [4] Birnesser H, Oberbaum M, Klein P, Weiser M. The homeopathic preparation Traumeel® S compared with NSAIDs for symptomatic treatment of epicondylitis. *J Musculoskelet Research* 2004;8:119-28.
- [5] Connell DA, Ali KE, Ahmad M, Lambert S, Corbett S, Curtis M. Ultrasound-guided autologous blood injection for tennis elbow. *Skeletal Radiol* 2006;35:371-7.
- [6] Edwards SG, Calandruccio JH. Autologous blood injections for refractory lateral epicondylitis. *J Hand Surg* 2003;28A:272-8.
- [7] Wong SM, Hui ACF, Tong P-Y, Poon DWF, Yu E, Wong LKS. Treatment of lateral epicondylitis with botulinum toxin. *Ann Intern Med* 2005; 143:793-7.
- [8] Roukis TS, Zgonis T, Tiernan B. Autologous Platelet-rich plasma for wound and osseous healing: a review of the literature and commercially available products. *Adv Ther* 2006;23:218-37.
- [9] Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2004;91:4-15.
- [10] Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, Nurden P, Orive G, Andia I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends biotechnol* 2006;24:227-34.
- [11] Wright-Carpenter T, Klein P, Schäferhoff P, Appell HJ, Mir LM, Wehling P. Treatment of muscle injuries by local administration of autologous conditioned serum: a pilot study on sportsmen with muscle strains. *Int J Sports Med* 2004;25:588-93.
- [12] Oprea WE, Karp JM, Hosseini MM, Davies JE. Effect of platelet releasate on bone cell migration and recruitment in vitro. *J Craniofacial Surg* 2003;14:292-300.
- [13] Anitua E, Andia I, Sanchez M, Azofra J, del Mar Zalduendo M, de la Fuente M, Nurden P, Nurden AT. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture. *J Orthop Research* 2005;23:281-6.
- [14] Ranly DM, McMillan J, Keller T, Lohmann CH, Meunch T, Cochran DL, et al. Platelet-derived growth factor inhibits demineralized bone matrix-induced intramuscular cartilage and bone formation. *J Bone Joint Surg* 2005;87A:2052-64.
- [15] Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med* 2006;10:1-5.
- [16] Dupuy E, Gallet C, Lévy-Tolédano S. Hémostase primaire. In: Sébahoun G, editor. *Hématologie clinique et biologique*. Arnette: Rueil- Malmaison; 2005. p. 397-408.
- [17] Molloy T, Wang Y, Murrel GAC. The roles of growth factors in tendon and ligament healing. *Sports Med* 2003;33:381-94.
- [18] Ma L, Elliott SN, Cirino G, et al. Platelets modulate gastric ulcer healing: role of endostatin and vascular endothelial growth factor release. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6470-5.
- [19] Virchenko O, Aspenberg P. How can one platelet injection after tendon injury lead to a stronger tendon after 4 weeks? *Acta Orthop* 2006;77: 806-12.