

TRAITEMENT PAR PRP

(Injections de Plasma Riche en Plaquettes)

Historique des concentrés plaquettaires

Les concentrés plaquettaires PRP sont à l'origine des dérivés du sang, utilisés en hématologie pour la prévention et le traitement des hémorragies dues à des thrombopénies graves d'origine centrale.

Les concentrés plaquettaires utilisés comme adjuvants chirurgicaux puis en traumatologie du sport ont été arbitrairement dénommés PRP comme les concentrés plaquettaires standard de l'hématologie transfusionnelle.

Selon les fabricants de matériel et les auteurs, différents termes sont employés pour définir ces concentrés plaquettaires : **PRP** (Platelet Rich Plasma ou Plasma Riche en Plaquettes), **cPRP** (concentrated PRP), **PRGF** (Plasma Rich in Growth factors, plasma riche en facteurs de croissance), **sang autologue**. Nous verrons que ces concentrés sont variables dans leur composition, en terme de concentration en facteurs de croissance, en fibrinogène, en plaquettes, voir par la présence de leucocytes ou de granulocytes, ou encore de l'utilisation d'un activateur.

Les premières utilisations de concentrés plaquettaires autologues, le **PRF** (Platelet Rich Fibrin, sang total sans anticoagulant) remontent aux années 1970 dans les indications de chirurgie maxillo-faciale par Matras H. , aux années 1980 dans le traitement des ulcères cutanés chez le diabétique. L'utilisation de ce procédé s'est largement développée dans les années 90 en Amérique du Nord, en Asie et en Europe, comme adjuvant chirurgical , pour prendre une place importante en traumatologie du sport depuis une dizaine d'années.

Les indications sont nombreuses, d'abord comme adjuvant chirurgical dans les réparations tendineuses, osseuses et ligamentaires, puis médicales dans les tendinopathies, les lésions ligamentaires ou musculaires et les chondropathies traumatiques ou dégénératives.

Le comité exécutif de l'A.M.A. (**Agence Mondiale Antidopage**) réuni le 18 septembre 2010 à Montréal a retiré de la liste 2011 des substances et méthodes interdites l'usage des préparations dérivées des plaquettes (PRP).

Principe de base scientifique - mécanisme d'action

Les mécanismes naturels de la cicatrisation sur un organisme en cas de lésion vasculaire sont les suivants : activation puis agrégation plaquettaire, stabilisation de

la fibrine permettant la formation d'un thrombus (caillot) et **libération de facteurs de croissance, stimulant la prolifération cellulaire et ainsi la cicatrisation.**

Le principe du traitement par PRP est de reproduire ces mécanismes de cicatrisation et de régénération tissulaire par **injection dans le tissu lésé de plasma sanguin autologue concentré en plaquettes.** Ce tissu peut être un tendon, un ligament, un muscle, un os ou une articulation. L'utilisation est purement médicale ou accompagne un geste chirurgical

La **préparation de PRP** nécessite un **prélèvement sanguin**, qui est **centrifugé** pour séparer le plasma pauvre en plaquette (PPP, 5%) en surface, le plasma riche en plaquette et en fibrinogène (PRP, 40%) au milieu, des granulocytes et des leucocytes au fond du tube (55%). Le séparateur cellulaire permet d'augmenter la concentration en plaquettes et en facteurs de croissance contenus dans leurs alpha-granules de 200 à 600%. Selon le matériel utilisé et la simple ou double centrifugation, l

a composition du PRP peut être variable en termes de concentration de plaquettes et de facteurs de croissance ; il ne doit contenir ni granulocytes, ni leucocytes et ne doit pas être coagulé.

Certains utilisent un **activateur** (thrombine bovine ou chlorure de calcium) permettant la gélification du concentré plaquettaire par la polymérisation du fibrinogène, qui constituera une trame de fibrine aux propriétés hémostatiques et adhésives particulièrement intéressantes dans les indications chirurgicales. Par ailleurs l

'activation permettrait une libération plus lente et plus prolongée des facteurs de croissance. La thrombine bovine a été abandonnée en raison des risques de coagulopathie auto-immune qu'elle provoque.

L'utilisation d'un **anesthésique local** avant l'injection du PRP n'est pas recommandée par la majorité des auteurs, il modifierait le pH local, hors le PRP est très ph-dépendant.

Le plasma concentré en plaquettes est ensuite réinjecté dans la zone pathologique. Ces plaquettes libèrent des **facteurs de croissance** en grand nombre, permettant la **cicatrisation** des tissus lésés en stimulant les cellules souches locales, et réduisent **inflammation** et hémorragie. L'

hypothèse physiopathologique est que ce sont le TGF β (transforming growth factor β) et le bFGF (basic fibroblast growth factor) qui agissent comme des médiateurs humoraux pour déclencher la cascade de la cicatrisation . D'autres facteurs interviennent dans la prolifération, la différenciation et la migration cellulaires ou encore dans l'angiogénèse, comme le PDGF (platelet-derived growth factor), le ECGF (endothelial cell growth factor), le PD-EGF (platelet-derived epithelial growth factor), les IGF-I, II (insuline-like growth factor), le VEGF (vascular endothelial growth factor) et le ECGF (endothelial cell growth factor). Les granules alpha des plaquettes contiennent également des molécules bio actives comme la sérotonine, l'histamine, la dopamine, les adénosines, le calcium, les catécholamines, qui jouent un rôle biologique fondamental dans les trois les phases de la réparation

(inflammation, prolifération, remodelage). De ces propriétés ont découlé un grand nombre d'indications thérapeutiques qu'il convient de mieux évaluer.

Les concentrés plaquettaires auraient des **propriétés bactériostatiques**, mises en évidence sur le Staphylocoque epidermidis et le Staphylocoque aureus, réduisant ainsi les risques de contamination microbienne de la zone traitée (Endoret de Biotechnology Institute).

Les **AINS** ne doivent pas être utilisés les 10 jours précédents et les deux semaines qui suivent l'injection de PRP, ils risquent d'inhiber l'action des prostaglandines et ainsi les effets stimulateurs du PRP. On évitera également les soins locaux anti-inflammatoires y compris l'application de poche de froid. En cas de douleur, on aura recours au **paracétamol**.

Graziani a étudié l'action **in vitro** des concentrés plaquettaires sur les ostéoblastes et les fibroblastes. Il a mis en évidence le rôle stimulateur du PRP sur la **prolifération cellulaire**, particulièrement nette à 72 heures, maximum pour une concentration plaquettaire de 2,5 fois la concentration plasmatique, des concentrations plus élevées réduisent cette prolifération. Cette étude est un élément de réponse dans le choix de la concentration en plaquettes à utiliser dans les protocoles thérapeutiques. Il rejoint en ce sens d'autres auteurs en particulier Weibrich (24).

Gerben M. van Buul a étudié l'effet des concentrés plaquettaires (6x) sur des cultures de chondrocytes humains issus de genoux arthrosiques. De nombreuses études ont montré les effets anabolisants du PRP sur le chondrocyte sain. Tout l'intérêt de cette étude est d'analyser l'effet du PRP sur le cartilage dégénératif. La mise en évidence d'une **inhibition des processus inflammatoires** encourage son utilisation dans l'arthrose.

E. Anitua a observé l'effet du PRGF (concentré plaquettaire 2 à 3x) sur des chondrocytes issus d'articulations arthrosiques. Il a mis en évidence **un rôle stimulateur sur la sécrétion d'acide hyaluronique et l'angiogénèse**.

Les principales études cliniques en traumatologie du sport.

C'est en chirurgie maxillo-faciale que la bibliographie est la plus riche sur l'effet cicatrisant du PRP, avec une première publication de H. Matras en 1985 et depuis de nombreuses publications de Marx RE et J. Choukroun en France.

Les études sont nombreuses en traumatologie du sport, cherchant à démontrer l'efficacité des injections de PRP dans les lésions musculaires, les tendinopathies chroniques et dans de nombreuses indications chirurgicales.

La **tendinopathie épicondylienne** a fait l'objet de plusieurs études.

M. Bouvard et B. Eichene (Journal de Traumatologie du sport, 2014)

ont retenu dans la littérature 3 études à haut niveau de preuve menées sur le tendon épicondylien (injection unique, versus corticoïdes). 2 études sur 3 ont mis en évidence une supériorité des PRP, surtout à long terme.

La **tendinopathie calcanéenne** est souvent retrouvée en pathologie sportive, avec un échec fréquent des traitements conservateurs, 25 et 45% selon les études, offrant au PRP une prometteuse alternative au traitement chirurgical. Elle regroupe plusieurs entités, la tendinopathie corporéale, l'entésopathie et la péri-tendinite, parfois associées. La tendinopathie corporéale est générée par des micro-traumatismes répétés sur une zone hypovascularisée, conduisant parfois à la rupture. L'hypothèse est que le PRP pourrait permettre la revascularisation et améliorer la cicatrisation tendineuse. Une seule étude de R.J. de Vos a retenu mon attention, randomisée, en double-aveugle, avec un groupe traité (27 patients) et un groupe contrôle (27 patients traités par solution saline), avec des résultats équivalents dans le groupe traité et le groupe témoin. Deux reproches peuvent être fait sur le protocole thérapeutique, l'utilisation d'un anesthésique local qui perturberait l'efficacité du PRP et un traitement unique par PRP alors que les recommandations, issues des analyses histologiques, recommandent 3 injections à une semaine d'intervalle. Miquel Sanchez a publié une petite série en 2007, utilisant le PRP comme adjuvant chirurgical dans la rupture du tendon d'Achille.

La **fasciite plantaire** a fait l'objet de nombreuses publications. 2 études de haut niveau de preuve, de Monto RR et de Kim E et Lee JH confirment l'efficacité du PRP dans la prise en charge des fasciites plantaires, supérieure aux corticoïdes.

La **tendinopathie patellaire** chronique ou jumper's knee est une pathologie sportive parfois invalidante pour les athlètes. Moins invasif et avec des suites courtes, le PRP peut présenter une alternative intéressante à la chirurgie dans ces tendinopathies rebelles, résistantes au traitement médical bien conduit incluant physiothérapie, massage transversal profond, AINS et travail dynamique excentrique.

3 études de haut niveau de preuve sur le tendon patellaire, confirment l'efficacité du PRP (2 injections versus 3 ondes de choc pour 2 études, 1 injection échoguidée versus criblage à l'aveugle pour la troisième). Une supériorité des PRP sur le traitement par Ondes De Choc a été notée, surtout à long terme.

Les **lésions musculaires traumatiques** sont très fréquentes en médecine du sport, deuxième motif de consultation après l'entorse. L'évaluation de la gravité et le traitement sont délicats pour le thérapeute avec des récurrences fréquentes, évaluées entre 12 et 36%. La qualité de la cicatrisation du tissu conjonctif conditionne le résultat fonctionnel. Les objectifs principaux du PRP sont d'obtenir une sédation rapide de la douleur, une amélioration de la cicatrisation et ainsi une limitation des risques de récurrence.

M. Bouvard du centre de biologie et médecine du sport de Pau a injecté du PRP à 50 sportifs, atteints de lésions musculaires de grade 2 à 4 selon la classification de Durey et Rodineau. Il a évalué le nombre de récurrences et le délai de retour à la compétition. Il conclue que cette thérapeutique semble efficace sur le délai de reprise du sport et la récurrence, à condition que ce traitement intervienne au plus tard le 9ème

jour après l'accident. L'auteur reconnaît que son étude présente des faiblesses en particulier sur le nombre de patients inclus et le recul insuffisant, 4 mois à 2 ans. Rostyslav Bubnov dans une étude à haut niveau de preuve dans le traitement des lésions musculaires aiguës a obtenu des résultats encourageants en particulier sur le soulagement de la douleur et la récupération physique, en terme de délai comme de qualité.

Ce qui en fait une bonne indication dans les lésions de mauvais pronostic naturel (lésions myo-tendineuse et myo-aponévrotique).

Les publications dans l'arthrose

L'utilisation des concentrés plaquettaires dans **l'arthrose et les chondropathies** intéresse de nombreux auteurs, cherchant à préciser leur mode d'action et à comparer leur efficacité par rapport aux injections d'acide hyaluronique (AH) ou au placebo.

Sanchez et al ont étudié, de manière prospective, l'efficacité de l'injection intra articulaire de PRGF dans la **gonarthrose** sur 30 patients, comparée à un groupe contrôle de 30 patients traités par l'injection intra articulaire d'acide hyaluronique, à raison de 3 injections à une semaine d'intervalle. Ils concluent à 33,4% de résultats positifs sur la douleur à **5 semaines** dans le groupe PRGF et 10% dans le groupe acide hyaluronique. Les effets bénéfiques à 6 et 12 mois n'ont pas été analysés, relativisant l'intérêt de cette étude.

Elizaveta Kon a analysé l'efficacité d'un traitement par **PRP versus acide hyaluronique** dans le genou atteint d'arthrose ou de chondropathie dégénérative. L'analyse porte sur 3 groupes homogènes de 50 patients traités soit par un AH à bas poids moléculaire (AHBP), soit par un AH à haut poids moléculaire (AHHP), soit par le PRP. Le protocole retenu consistait en l'injection de 5 ml de concentré plaquettaire (6x, anticoagulé et activé), 3 fois à 14 jours d'intervalle. Les patients ont été évalués par le score IKDC avant traitement, à 2 mois et à 6 mois. Les résultats montrent une **efficacité plus grande et plus prolongée du traitement par PRP chez les patients plus actifs et avec des lésions moins évoluées**. Les résultats à 6 mois du traitement par PRP ou AH sont comparables chez les sujets plus âgés. Les auteurs ont fait le choix d'une concentration en plaquettes nettement plus élevée que dans l'étude in vitro de Graziani. La concentration idéale en plaquettes n'est peut-être pas la même selon les indications thérapeutiques et les sites d'injection.

M. Bouvard et B. Eichene ont fait une excellente revue de la littérature sur le sujet, ils ont retenus 6 études de haut niveau de preuve sur la chondropathie, 5 contre AH et 1 contre placebo. L'efficacité des PRP est supérieure aux AH ou au placebo, surtout chez les patients souffrant d'une chondropathie légère.

De plus en plus de publications scientifiques concluent à une action des PRP supérieure ou égale à celle de l'acide hyaluronique, notamment pour les arthroses du genou débutantes, légères et modérées :

Patel et al. **Am J Sports Med** 2013
Cerza et al. **Am J Sports Med** 2012
Spokova et al. **Am j Phys Med Rehabil** 2012
Filardo et al. **KSSTA** 2012
Gobbi et al. **KSSTA** 2014
Kon et al. **Arthroscopy** 2011
Filardo et Kon. **KSSTA** 2013
Pourcho et al. **Am J Phys Med Rehabil** 2014
Chang et al. **Arch Phys Med Rehabil** 2014

Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis (compilation de 17 études, avec 1543 patients).

Conclusion :

L'utilisation du PRP s'est largement répandue en traumatologie du sport depuis une dizaine d'années, comme alternative à la chirurgie ou comme adjuvant chirurgical. Des succès, très médiatisés, chez des sportifs de haut niveau puis la suppression de la liste des substances et méthodes interdites par l'AMA fin 2010 ont fait littéralement flamber l'attrait pour cette technique.

Dans l'état actuel de nos connaissances, l'efficacité du traitement par PRP n'est **plus à démontrer** dans le traitement **des lésions cartilagineuses, notamment pour l'arthrose du genou.**

L'efficacité est **globalement bonne sur le tendon patellaire, le tendon épicondylien et le fascia plantaire.**

L'efficacité est **difficile à apprécier** sur le tendon calcanéen et la coiffe des rotateurs tant les études sont rares et de qualité médiocre.

Le **guidage échographique** de l'injection du PRP est essentiel dans les lésions tendineuses et musculaires.

Une **bonne gestion de la douleur** est indispensable (antalgiques, MEOPA).

L'absence d'effets secondaires

et une excellente tolérance, font de l'injection de PRP, réalisée dans des conditions rigoureuses, une technique d'une **grande sûreté**.

Il est indispensable de mieux connaître la composition des différents concentrés plaquettaires, de comparer leur efficacité, de préciser les protocoles thérapeutiques et de mieux définir les indications.