Provided for non-commercial research and education use. Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

http://www.elsevier.com/copyright

Author's personal copy





Elsevier Masson France
EM consulte
www.em-consulte.com



Journal de Traumatologie du Sport 26 (2009) 73-75

Éditorial

Préparation riche en facteurs de croissance (PRGF) dans les pathologies de l'appareil locomoteur

Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices

Les dernières recherches en biologie tissulaire ont contribué à la création de nouvelles opportunités cherchant à améliorer la réparation et la régénération des tissus lésés. Ces découvertes sont multidisciplinaires et sont le résultat de la coopération entre la recherche scientifique et ses applications cliniques. Ces nouvelles connaissances impliquent l'implantation de technologies utilisant des facteurs de croissance (*Growth factor* [GF]) ou d'autres protéines bioactives dans le but d'améliorer les processus de réparation et de régénération. Les chirurgiens qui connaissent et utilisent ces principes biologiques, associés aux traitements traditionnels, auront peut-être ainsi plus de possibilités d'accélérer la formation d'un tissu de cicatrisation de meilleure qualité biologique et mécanique.

Le processus de réparation tissulaire est une cascade complexe d'événements biologiques contrôlés par un grand nombre de facteurs de croissance et autres cytokines intervenant dans la multiplication cellulaire, l'angiogénèse, l'inflammation et les autres mécanismes qui jouent un rôle dans la cicatrisation et la régénération tissulaires. Les stratégies thérapeutiques pour aborder la complexité de ce processus impliquent l'utilisation de préparations multimoléculaires pour satisfaire les besoins biologiques de chaque étape. Ces dernières années, diverses stratégies ont été proposées, dont les préparations autologues riches en plaquettes qui libèrent des GF sous forme contrôlée, mais aussi l'ingénierie tissulaire. Les plaquettes ne sont pas simplement impliquées dans l'hémostase, comme on pouvait le penser, mais elles jouent aussi un rôle important dans les mécanismes de réparation tissulaire. En effet, les plaquettes contiennent de multiples molécules à activité biologique qui sont sécrétées au niveau même de la lésion. Ces signaux cellulaires modifient l'ambiance biologique du site lésionnel. Ces molécules ont la capacité, non seulement d'activer les cellules locales, mais ont aussi un pouvoir d'attraction pour les cellules les plus proches et même pour celles du flux sanguin intravasculaire. Les signaux provoqués améliorent les fonctions cellulaires de régénérescence, en modulant l'activité de n'importe quel type de cellule, y compris les cellules vasculaires et mésenchymateuses. En conséquence, le coût-bénéfice et la biosécurité des facteurs plaquettaires ont incité à leur utilisation dans différentes spécialités médicales, dont l'orthopédie et la traumatologie du sport.

Les préparations riches en plaquettes sont obtenues à partir du sang du patient et offrent une sécurité absolue du point de vue biologique, sous réserve que des protéines exogènes telles que la thrombine ne soient pas ajoutées. Dans ce sens, notre groupe a développé une préparation totalement autologue (Preparation rich in growth factor [PRGF]), caractérisée par une libération plus soutenue de GF, puisque nous utilisons comme activateur de la coagulation du chlorure de calcium au lieu de la thrombine exogène. Le PRGF présente une concentration « modérée » de plaquettes avec un bénéfice optimal. La versatilité du PRGF permet la formation d'un réseau de fibrine 3D in vivo et ex vivo. Les changements dans la conformation de ce réseau de fibrine règlent la cinétique de libération des GF. De même, la fibrine joue le rôle d'une matrice pour l'activité cellulaire. Les leucocytes ont été éliminés du PRGF dans le but d'améliorer la stabilité du réseau de fibrine et, ce qui est plus important, dans le but d'éviter les effets pro-inflammatoires des protéases et hydroxylases acides contenues à l'intérieur des granules des neutrophiles.

Par ailleurs, la combinaison de PRGF et de biomatériaux a ouvert la porte à d'autres alternatives thérapeutiques, en augmentant la versatilité de ce type de produit. Un exemple est l'incorporation du PRGF dans les greffes osseuses. Les résultats des greffes osseuses peuvent être améliorés en créant un biomatériau qui combine les besoins structurels et biologiques du tissu. Le PRGF provoque l'invasion vasculaire précoce, ce qui est un facteur-clé dans l'intégration et le remaniement des greffes.

1. Quelle est la meilleure façon d'appliquer cette technologie pour les traitements orthopédiques?

Il a été prouvé que l'application du PRGF a amélioré les résultats cliniques thérapeutiques dans différentes pathologies, entre autres dans l'implantologie orale, le traitement des ulcères cutanés et dans la chirurgie orthopédique et arthroscopique.

1.1. Pathologie tendineuse et ligamentaire

L'importance et la fréquence de la pathologie tendineuse dans la traumatologie du sport sont bien connues. Ces lésions posent un problème pour les thérapeutes en raison de la mauvaise capacité de réparation du tendon, due à la faible cellularité et la pauvreté de la vascularisation. C'est ce qui nous a conduit à mener des recherches sur les cultures primaires de ténocytes humains, en étudiant l'effet sur ces cellules des molécules libérés du PRGF. Nous avons étudié le comportement des ténocytes cultivés en trois dimensions dans des matrices de fibrine. Dans tous les cas, le PRGF a stimulé la prolifération cellulaire et a provoqué la synthèse paracrine par les ténocytes, de deux facteurs de croissance de grande importance pour la réparation tendineuse: le VEGF et le HGF. Le premier est bien connu comme agent angiogénique, tandis que le HGF, en plus d'intervenir dans la mobilisation et la disposition tubulaire des cellules endothéliales, présente d'importantes propriétés antifibrotiques. Par la suite, nous avons observé que les infiltrations intratendineuses de PRGF des tendons d'Achille des animaux d'expérimentation (brebis), augmentaient la densité cellulaire et la vascularisation, sans que l'on ait observé ni fibrose, ni d'autres effets secondaires négatifs. Nos récents travaux utilisant des microchips de RNA indiquent aussi une surexpression du gène régulateur du collagène V qui joue un rôle dans l'assemblage du collagène I, comme réponse des ténocytes au traitement avec le PRGF. Tous ces travaux nous ont permis de développer des nouvelles applications cliniques.

1.2. Pour les tendinopathies

L'étiopathogénie des tendinopathies étant mal connue, il est difficile de savoir quelle en est la meilleure prise en charge. Les différents traitements biologiques comme le PRGF cherchent à modifier l'ambiance biologique au niveau de la dégénérescence tendineuse, et ainsi permettre de stimuler la réponse réparatrice du tendon. Le PRGF stimule la prolifération cellulaire, module la synthèse des collagènes et contrôle la production de facteurs angiogéniques. Ainsi, nous réalisons des injections intratendineuses de PRGF activé, guidées par ultrasons, entre les fibres lésées et autour dans le tendon sain. Ce traitement a montré des résultats encourageants dans des études cliniques réalisées par d'autres groupes de travail, en réduisant la douleur et en améliorant la fonction des patients. En tenant compte que tout traitement doit considérer les aspects biologiques et mécaniques, l'association d'exercices excentriques peut améliorer la réponse des tendons traités.

Dans les cas de rupture tendineuse complète, l'évolution peut être améliorée grâce à l'application de PRGF pendant le traitement chirurgical. Nous avons évalué cette hypothèse dans une étude clinique contrôlée réalisée dans un groupe d'athlètes présentant une rupture complète du tendon calcanéen. La chirurgie reconstructive du tendon associée à une infiltration des tendons avec du PRGF a présenté une diminution significative de la période de récupération fonctionnelle, en comparaison avec un groupe traité uniquement par la chirurgie. De plus, nous

avons pu observer une diminution de l'aire de section transversale, mesurée avec des ultrasons, dans le groupe traité avec du PRGF.

1.3. Lors de la reconstruction de LCA

L'application de PRGF a une grande importance clinique dans les greffes tendineuses utilisées dans la chirurgie reconstructive du LCA. Les connaissances obtenues par la recherche fondamentale et ses applications cliniques nous ont poussés à essayer d'innover la chirurgie du LCA en utilisant la technologie PRGF. Dans ce contexte, le PRGF peut transférer une activité biologique à une allogreffe, puisqu'elle fournit à la structure de collagène des signaux biologiques qui vont aider à sa transformation en un tissu fonctionnel. Par ailleurs, le PRGF peut aider à l'invasion vasculaire précoce, qui est un des facteurs les plus importants pour l'intégration et le remaniement des greffes. Cette hypothèse fut proposée par notre groupe, il y a cinq ans. La biodisponibilité des facteurs de croissance pro-angiogéniques induit par l'infiltration de PRGF dans la structure tendineuse, vont induire un apport précoce de sang à la greffe et un remaniement plus rapide. De même, dans le but d'obtenir une fixation rapide du tendon, nous infiltrons aussi les tunnels fémoral et tibial.

2. Autres applications du PRGF

2.1. Les lésions musculaires

Elles constituent un problème important dans tous les types de sport. Ces lésions obligent souvent à un arrêt de la compétition pendant un minimum de trois à quatre semaines. Le traitement conventionnel comprend du repos, de la glace, de l'électrothérapie, des mobilisations dans le but de réduire le plus possible le délai de reprise du sport. La thérapie avec le PRGF est un nouveau traitement qui est appliqué par notre groupe depuis quelques années. Dans le cas d'une lésion musculaire, nous ponctionnons sous contrôle échographique l'hématome initial (formé à 95 % par des globules rouges) et nous injectons à sa place du PRGF (100 % de plaquettes) administrant, ainsi, une concentration supraphysiologique de facteurs de cicatrisation.

Notre groupe a aussi mis au point l'utilisation de PRGF en chirurgie arthroscopique ainsi qu'en cas de fractures ou pseudoarthroses osseuses et en chirurgie prothétique. Dans ces différentes situations, la quantité et la configuration du PRGF sont spécifiques. Il est important de souligner que le PRGF a un grand potentiel thérapeutique et qu'il a une grande influence dans la réparation tissulaire mais il n'exclut pas le besoin d'une technique chirurgicale parfaite.

Actuellement, nous soulignons nos recherches sur l'arthrose. Nos premiers résultats sont encourageants dans l'arthrose du genou et ont montré que nous pouvions obtenir une amélioration des conditions biologiques intra-articulaires et retarder ainsi le développement de la maladie. Encouragés par ces premiers travaux, nous sommes en cours de réalisation d'un essai clinique multicentrique.

75

3. Conclusion

Nous avons parlé brièvement de quelques applications qui nous offrent la technologie du PRGF en traumatologie du sport. Étant donné le rapide développement de la recherche en biomédecine, nous pensons que dans un proche avenir il sera possible d'optimiser des préparations autologues en tenant compte des caractéristiques essentielles de chaque tissu et de chaque situation clinique spécifique.

M. Sánchez
Arthroscopic Surgery Unit,
USP-La Esperanza Clinic,
Vitoria-Gasteiz, Basque Country,
Espagne
Adresse e-mail: uca.mikel@telefonica.net

Disponible sur Internet le 28 mai 2009