

Facteurs plaquettaires et traitement des lésions tendinomusculaires

M. Sánchez¹, J.-F. Kaux², E. Anitua³, G. Orive³

1. Unidad de Cirugía Atroscópica, UCA « Mikel Sánchez », Clínica USP-La Esperanza, c/La Esperanza 3, 01002 Vitoria-Gasteiz, Espagne.

2. Service de médecine de l'appareil locomoteur, CHU Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique.

3. Biotechnology Institute, IMASD, Instituto Eduardo Anitua, c/José María Cajigal 19, 01007 Vitoria-Gasteiz, Espagne.

Les cinq facteurs de croissance (FC), particulièrement impliqués dans la réparation et le remodelage tendineux et ligamentaire (IGF-I, TGF- β , VEGF, PDGF et β FGF) [8,11], peuvent être apportés en grande concentration par l'application locale de PRGF (*plasma rich in growth factors*). Ces FC, nécessaires à la phase proliférative, réduisent ainsi la durée de l'inflammation et raccourcissent significativement le temps total de cicatrisation. L'utilisation du plasma autologue riche en plaquettes a été proposée comme stratégie thérapeutique pour augmenter la réponse cellulaire aux dommages tendineux et, finalement, améliorer la qualité de la réparation.

La cicatrisation tendineuse est un processus complexe impliquant plusieurs phases au cours desquelles se développent l'angiogenèse, la prolifération cellulaire et le dépôt de matrice extracellulaire. Ces étapes sont suivies d'une transformation et maturation tissulaire, pendant lesquelles le tendon devrait retrouver ses propriétés mécaniques.

Nos précédentes études *in vitro* ont prouvé que les cellules des tendons prolifèrent en présence de ce *pool* de FC. Le potentiel angiogénique du PRGF est un avantage d'un point de vue thérapeutique. En effet, la néovascularisation locale est un des processus principaux de la régénération tissulaire [4]. D'ailleurs, les tendons guérissent mal parce qu'ils ont un pauvre approvisionnement sanguin [12]. Ceci peut expliquer pourquoi la partie moyenne du tendon d'Achille est si vulnérable et développe une bonne réponse thérapeutique suite aux injections de PRGF.

D'un point de vue cinétique, la matrice de fibrine permet la libération progressive des FC, imitant les modèles d'expression normale de ceux-ci. Une autre étude, en culture cellulaire sur matrices de fibrine autologue et l'analyse de son effet lors de l'administration *in vivo*, a démontré que PRGF[®] est une stratégie sûre pour accélérer la prolifération des cellules du tendon, stimuler la synthèse de collagène de type I et favoriser la néovascularisation *in vivo* et *in vitro* [2]. D'ailleurs, d'autres études ont indiqué l'impact potentiel de la fibrine riche en plaquettes sur l'accélération de la cicatrisation de la plaie [6], dont le retard est considéré comme la principale complication potentielle liée au traitement chirurgical de la rupture du tendon d'Achille [5,9].

Nous avons observé que le *pool* des FC libérés par le PRGF[®] autologue augmente de manière significative la prolifération des cellules de tendons humains et les stimule à produire d'autres FC tels que VEGF et HGF [1]. De plus, HGF étant un agent antifibrotique efficace, sa sécrétion peut aider à réduire la formation d'adhérences autour du tissu tendineux [7]. Des recherches sur les moutons ont également prouvé que l'injection répétée de PRGF[®] au sein des fascicules du tendon d'Achille peut déclencher une

meilleure réponse thérapeutique, évaluée par l'accroissement du nombre de cellules et de l'angiogenèse, sans provoquer de fibrose [2,3].

Lésions tendineuses

Traitement chirurgical des ruptures tendineuses

L'emploi du PRGF® ne doit pas modifier la technique chirurgicale habituelle. En effet, l'association du PRGF® à la chirurgie a comme principe fondamental de réduire la durée et l'intensité de l'inflammation. En revanche, elle permet d'accélérer les phases proliférative et de récupération fonctionnelle par le développement et la coordination des différents mécanismes biologiques. Par conséquent, le temps d'immobilisation sera réduit et les différentes phases de la rééducation seront accélérées. Ainsi le tissu cicatriciel sera de meilleure qualité en un temps clairement plus court.

Le prélèvement sanguin est réalisé avant la chirurgie. Le volume nécessaire variera en fonction du site à traiter : de plus grands volumes pour les grands tendons (par ex. Achille). Nous réalisons une voie d'abord habituelle pour ce type de lésion. Après avoir suturé le tendon nous infiltrons PRGF® activé sans être coagulé entre les fibres tendineuses puis nous plaçons une membrane coagulée de PRGF®. Le tissu sous-cutané est refermé en injectant la fraction pauvre du PRGF restant. Quel que soit le tendon suturé, nous allons réaliser la même séquence d'application en adaptant le volume administré à la taille du tendon (figures 14.1 à 14.3).

Figure 14.1.

Lésion aiguë du tendon d'Achille sur tendon dégénératif.

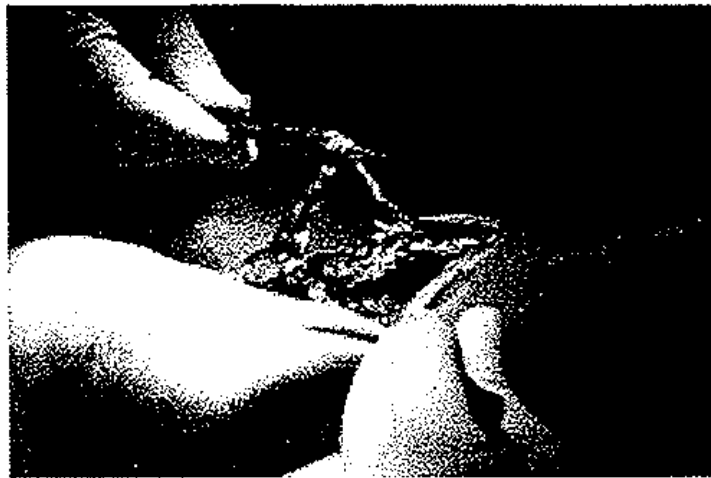


Figure 14.2.

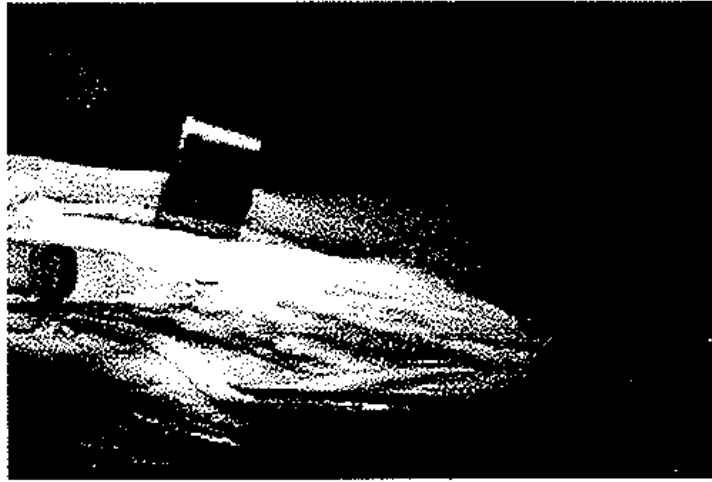
Après la reconstruction et fermeture du para-tendon, le PRGF activé est injecté en phase liquide dans le tendon, visant à aider la cicatrisation et éviter la dégénérescence postérieure.



aussi les cellules viables restantes afin de stimuler la synthèse de la matrice extracellulaire donc la cicatrisation (figure 14.5).

Figure 14.5.

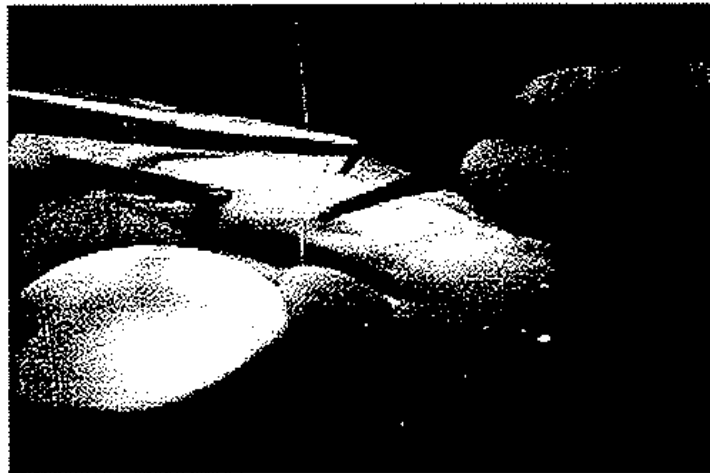
Injection du PRGF liquide activé au sein des faisceaux du tendon pour changer l'environnement biologique.



Finalement la lésion est recouverte avec une membrane coagulée de PRGF. De même le tissu sous-cutané est refermé en injectant la fraction pauvre du PRGF restant. En recouvrant la lésion avec une membrane de PRGF nous pouvons faciliter les mécanismes de réparation extrinsèque de sorte que les fibroblastes puissent se déplacer facilement du para-tenon périphérique au site de la lésion [15] (figure 14.6).

Figure 14.6.

Application d'une membrane dense de PRGF avant de la fermeture du para-tenon.



Traitement non sanglant de la tendinopathie dégénérative

Nous pouvons effectuer des injections percutanées isolées, chez des patients atteints d'une tendinopathie chronique moins importante en injectant deux fractions de PRGF récemment activé avec du Cl_2Ca et sous contrôle échographique, après avoir « avivé » le foyer de tendinose avec des ondes de choc extracorporelles. Généralement nous effectuons 2 ou 3 infiltrations de PRGF à intervalles hebdomadaires. Un contrôle ultrasonographique aide à la décision clinique d'effectuer ou non d'autres injections. Aucune anesthésie locale n'est réalisée, mais nous pouvons appliquer de la glace localement avant le traitement pendant environ 10 minutes (figure 14.7).

Figure 14.3.
Application d'une membrane coagulée de PRGF®.



Nous avons rapporté des résultats fonctionnels satisfaisants après la prise en charge chirurgicale PRGF-aidée (*PRGF-assisted operative management*) pour des ruptures de tendons d'Achille [13]. Dans cette étude, la cicatrisation des tendons a été améliorée chez les athlètes qui ont subi la chirurgie PRGF-aidée. D'ailleurs les sportifs de ce groupe ont récupéré leur mobilité plus rapidement et ont pu reprendre les entraînements précocement.

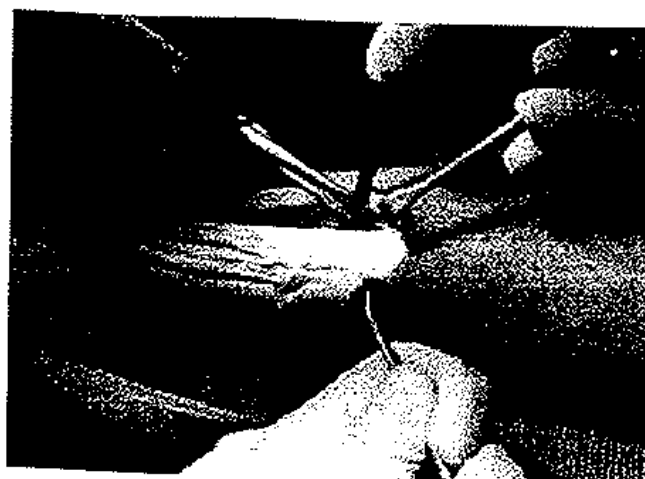
Tendinopathie

La tendinopathie représente un problème typique en médecine orthopédique et du sport. Elle est considérée comme un syndrome caractérisé par douleur, une sensibilité localisée et un gonflement qui en altèrent sa fonction. Elle représente l'un des problèmes les plus exaspérants pour les patients et les médecins en traumatologie du sport.

Traitement chirurgical de la tendinopathie dégénérative

Le traitement chirurgical d'une tendinose doit débiter par l'exérèse des zones dégénérées et nécrotiques suivie d'un peignage selon la technique habituelle. L'objectif est d'exciser les adhérences fibreuses et d'éliminer le tissu dégénéré (figure 14.4).

Figure 14.4.
Ténatomie longitudinale pour éliminer les adhérences fibreuses et les zones de tissu dégénéré.

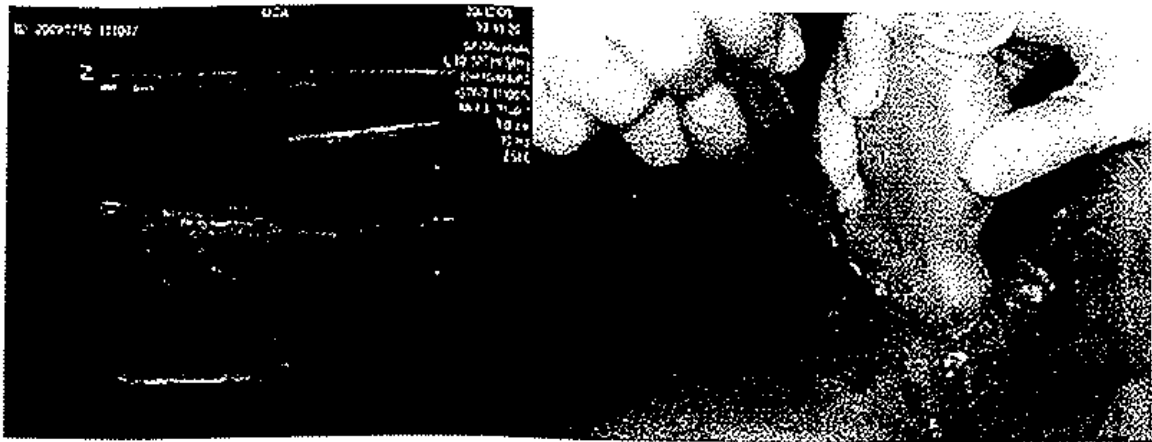


Ensuite, des caillots de PRGF sont appliqués au niveau des défauts tendineux et au sein des zones de scarification. Le PRGF va stimuler la néovascularisation et certainement

Il est fondamental d'accompagner l'application de PRGF d'une rééducation fonctionnelle pour guider la régénération et l'orientation des fibres de collagène.

Figure 14.7.

Vision échographique de la position d'aiguille à l'intérieur du tendon d'Achille.



Lésions musculaires

Les plaquettes fournissent les substances actives lors de la cicatrisation des tissus mous. Après une lésion musculaire, il n'y a qu'une faible concentration locale de plaquettes (4 %), une grande quantité de globules rouges (94 %) et moins de 1 % de leucocytes. La substitution de l'hématome par du PRP (*platelet-rich plasma*) augmente la concentration plaquettaire, et diminue celle d'érythrocytes, permettant d'accélérer les processus de régénération musculaire. L'utilisation de PRP peut être une alternative efficace au traitement conventionnel avec l'injection de Traumeel® et d'Actovegin® [10].

Une lésion musculaire entraîne un arrêt sportif de plusieurs semaines et les clubs monopolisent le personnel médical quotidiennement afin de réduire au minimum cette période de rétablissement. Classiquement, le traitement comprend la kinésithérapie, avec emploi de moyens physiques tels que l'application de glace, l'électrothérapie, le massage, la mobilisation et des exercices afin d'optimiser le processus thérapeutique. Les thérapies par injection de PRP sont appliquées comme complément aux approches conventionnelles, afin d'accélérer la cicatrisation musculaire et de réduire le temps de convalescence de l'athlète et réduire le taux de récives [16].

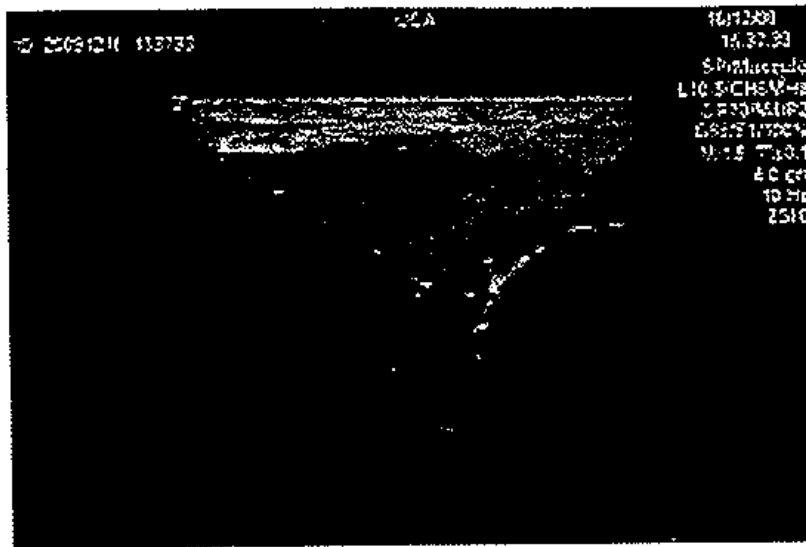
Dans cette approche, le caillot de sang est substitué par de la fibrine riche en plaquettes, qui maintient l'espace régénérateur, fournit des concentrations supraphysiologiques de FC, et agit en tant qu'initiateur des phases thérapeutiques. L'hématome intramusculaire est ponctionné sous contrôle échographique, puis une infiltration de PRGF est effectuée au sein de la lésion et dans le tissu sain environnant. Il est nécessaire de répéter l'examen ultrasonographique chaque semaine pour décider d'une seconde ou troisième injection (figure 14.8).

Une étude, chez 20 athlètes professionnels de haut niveau, a démontré que les injections de PRGF échoguidées permettaient le rétablissement complet dans la moitié du temps de guérison nécessaire habituellement. En outre, la fibrose n'est pas apparue pour les cas traités et aucune récive ne s'est produite après reprise des activités sportives [14].

Après de nombreux débats sur l'emploi du PRP comme éventuel produit dopant, l'Agence mondiale antidopage (AMA) a décidé de le retirer de la liste de substances interdites depuis janvier 2011. En préparant le PRGF, il est nécessaire de minimiser la présence de leucocytes, car les neutrophiles peuvent aggraver ou augmenter les dommages musculaires originaux en augmentant la réaction inflammatoire [17,18]. Dans ce contexte, une attention particulière devrait être donnée à la composition du PRP.

Figure 14.8.

L'hématome intramusculaire est ponctionné sous contrôle échographique en injectant ensuite le PRGF activé en phase liquide.



Références

- Anitua E, Andia I, Sanchez M, et al. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture. *J Orthop Res*. 2005 ; 23 : 281-6.
- Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, et al. Autologous fibrin matrices : a potential source of biological mediators that modulate tendon cell activities. *J Biomed Mater Res A*. 2006 ; 77 : 285-293.
- Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, et al. Reciprocal actions of platelet-secreted TGF-beta1 on the production of VEGF and HGF by human tendon cells. *Plast Reconstr Surg*. 2007 ; 119 : 950-9.
- Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, et al. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *J Surg Res*. 2009 ; 153 : 347-358.
- Bruggeman NB, Turner NS, Dahm DL, et al. Wound complications after open Achilles tendon repair. *Clin Orthop Relat Res*. 2004 ; 427 : 63-66.
- Carter CA, Jolly DG, Worden CE, Hendren DG, Kane CJM. Platelet-rich plasma gel promotes differentiation and regeneration during equine wound healing. *Exp Mol Pathol*. 2003 ; 74 : 244-255.
- Conway K, Price P, Harding KG, et al. The molecular and clinical impact of hepatocyte growth factor, its receptors, activators, and inhibitors in wound healing. *Wound Rep Reg*. 2006 ; 14 : 2-10.
- Hsu CH, Chang J. Clinical implications of growth factors in flexor tendon wound healing. *J Hand Surg [Am]*. 2004 ; 29 : 551-563.
- Khan RJ, Fick D, Brammar TJ, Crawford J, Parker MJ. Interventions for treating Achilles tendon ruptures. *The Cochrane Library*. 2005 ; 2 : 1-54.
- Mei-Dan O, Lippi G, Sánchez M, Andia I, Mafulli N. Autologous platelet-rich plasma : a revolution in soft tissue sports injury management ? *The physician and sports medicine*. 2010 ; 38 (4) : 127-135.
- Molloy T, Wang Y, Murrell GAC. The roles of growth factors in tendon and ligament healing. *Sports Med*. 2003 ; 33 : 381-394.
- Rees JD, Wilson AM, Wolman RL : Current concepts in the management of tendon disorders. *Rheumatology*. 2006 ; 45 : 508-521.
- Sánchez M, Anitua E, Azofra J, et al. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *Am J Sports Med*. 2007 ; 35 : 245-251.
- Sanchez M, Anitua E, Andia I. Application of autologous growth factors on skeletal muscle healing [oral presentation]. 2nd International Conference on regenerative medicine 2005 [online]. Available from URL : <http://regmed2005.abstract-management.De/overview/?ID=3314> [Accessed 2008 Jan 8].
- Sanchez M, Anitua E, Azofra J, Prado R, Muruzábal F, Andia I. Local injections of endogenous growth factors for Achilles tendon pathology. In : Mafulli N, Oliva F, eds. *Achilles Tendon*. Corso Trieste, Rome, CIC Edizioni Internazionali : 2009, 14 : 92-100.
- Sánchez M, Anitua E, Orive G, Mujika I, Andia I. Platelet-rich therapies in the treatment of orthopaedic sport injuries. *Sport Med*. 2009 ; 39 (5) : 345-354.
- Tidball JG. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Med Sci Sports Exerc*. 1995 ; 27 : 1022-32.
- Tidball JG. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005 ; 288 : R345-53.