

# Document de consensus du CIO relatif à l'utilisation de plasma enrichi en plaquettes dans la médecine du sport

Lars Engebretsen,<sup>1-3</sup> Kathrin Steffen,<sup>1-2</sup>  
Joseph Alsousou,<sup>4</sup> Eduardo Anitua,<sup>5</sup>  
Norbert Bachl,<sup>6</sup> Roger Devilee,<sup>7,8</sup> Peter Everts,<sup>8,9</sup> Bruce Hamilton,<sup>10</sup> Johnny Huard,<sup>11</sup>  
Peter Jenoure,<sup>12</sup> Francois Kelberine,<sup>13</sup> Elizaveta Kon,<sup>14</sup> Nicola Maffulli,<sup>15,16</sup> Gordon Matheson,<sup>17</sup>  
Omer Mei-Dan,<sup>18</sup> Jacques Menetrey,<sup>19,20</sup>  
Marc Philippon,<sup>21</sup> Pietro Randelli,<sup>22</sup>  
Patrick Schamasch,<sup>1</sup> Martin Schweltnus,<sup>23</sup>  
Alan Vernece,<sup>24</sup> Geoffrey Verrall<sup>25</sup>

## INTRODUCTION

Les blessures musculosquelettiques chroniques dues au sport sont fréquentes et constituent un réel problème à la fois pour les athlètes et les praticiens. Un grand nombre de blessures restent difficiles à traiter et de nombreux athlètes connaissent des pertes de performance et souffrent de douleurs et de désagréments qui perdurent.<sup>1</sup>

En 2008, le Comité international olympique (CIO) publiait un document de consensus sur l'importance des mécanismes moléculaires des lésions et de la cicatrisation du tissu du tissu conjonctif et des muscles squelettiques.<sup>2</sup> Ce document prédisait une augmentation de l'utilisation des facteurs de croissance autologues ce qui fut effectivement le cas après l'émission de ce document.

Le plasma enrichi en plaquettes (PRP) (également appelé facteurs de croissance enrichi en plaquettes, matrice de fibrine riche en plaquettes, fibrine riche en plaquettes, colle de fibrine, concentré de plaquettes) est aujourd'hui largement utilisé pour traiter les blessures musculosquelettiques dans le sport et attire l'attention des médias malgré l'absence d'études cliniques solides venant étayer son usage.<sup>3</sup> Parmi les quelques études publiées sur l'efficacité du PRP dans des contextes cliniques, très peu font preuve d'une qualité méthodologique suffisante pour permettre une prise de décision fondée sur des preuves scientifiques.

Pour les affiliations numérotées, voir la fin de l'article  
**Correspondance avec** le professeur Lars Engebretsen, Oslo Sports Trauma Research Center, Department of Sports Medicine, Norwegian School of Sport Sciences, Oslo 0608, Norvège ; lars.engebretsen@medisin.uio.no

Le PRP et ses variantes ont été utilisés à l'origine dans la pratique clinique comme complément à la chirurgie pour permettre la cicatrisation de divers tissus. Le PRP a également été utilisé en chirurgie prothétique pour favoriser la cicatrisation des tissus et l'intégration des implants et contrôler la perte de sang.<sup>4-5</sup> Par ailleurs, l'application de PRP activé a un effet sur la douleur et l'utilisation d'antalgiques après une intervention chirurgicale ouverte par décompression sous-acromiale.<sup>5</sup>

Au départ, le PRP était principalement utilisé en chirurgie orale.<sup>6-7</sup> Par la suite, le PRP a également été utilisé dans les chirurgies de l'épaule<sup>8</sup>, de la hanche<sup>9</sup> et du genou<sup>10-11</sup> y compris pour la reconstruction du ligament croisé antérieur (LCA)<sup>12</sup>, ainsi que pour renforcer la cicatrisation osseuse<sup>13</sup>. Depuis peu, le PRP sous forme injectable a été utilisé dans les traitements des blessures courantes des muscles<sup>14</sup>, des tendons<sup>15</sup> et des cartilages<sup>16</sup>. Comme l'avait déjà indiqué le document de consensus du CIO de 2008 sur les mécanismes moléculaires des lésions et de la cicatrisation du tissu du tissu conjonctif et des muscles squelettiques<sup>2</sup>, quelques cas isolés significatifs montrent que l'utilisation du PRP pour traiter les blessures musculosquelettiques a augmenté ces derniers temps. Actuellement, le PRP n'est pas considéré comme un médicament ou une substance thérapeutique, et il n'est donc pas soumis aux exigences réglementaires habituelles généralement requises pour une substance utilisée en pratique clinique ordinaire.

Afin de pouvoir débattre de l'utilisation du PRP dans un cadre clinique et de la nécessité de poursuivre les recherches dans ce domaine, le CIO a réuni un groupe d'experts en mai 2010 afin de procéder à un examen critique de l'état actuel

du traitement par PRP chez les athlètes et avec pour objectif de formuler des recommandations à l'intention des praticiens, des athlètes et des instances dirigeantes des différents sports. Le présent document de consensus a également pour objet de passer en revue les preuves scientifiques de l'efficacité clinique du PRP, son potentiel ergogène et sa sûreté, et de tenter de concilier toute disparité possible entre sa médiatisation croissante et la science sous-jacente qui encourage son utilisation. Après une présentation des principes de base scientifiques du PRP (i) le groupe a examiné les questions suivantes concernant l'utilisation du PRP dans la pratique médicale ; (ii) le rôle du PRP dans les lésions musculaires ; (iii) le rôle du PRP dans les lésions tendineuses ; (iv) le rôle du PRP dans les lésions des cartilages et de la cicatrisation d'autres tissus ; (v) les techniques d'application du PRP évoquées et les recommandations post-injection ; (vi) les éventuels effets indésirables liés à l'utilisation du PRP ; (vii) l'élaboration d'un essai contrôlé randomisé (ECR) sur le PRP ; (viii) le PRP et la réglementation antidopage<sup>2</sup> ; et (ix) le résumé et les recommandations.

## Principes de base scientifiques du PRP

Dans les grandes lignes, le PRP peut être défini comme la fraction du volume plasmatique du sang autologue contenant la plus forte concentration plaquettaire,<sup>7</sup> et constitue donc une source concentrée de plaquettes autologues. Les plaquettes contiennent un certain nombre de facteurs de croissance qui jouent un rôle important dans la cicatrisation des tissus lésés.<sup>17</sup> Le PRP est préparé à partir d'un volume plasmatique de sang autologue en utilisant les moyens techniques de traitement extracorporel du sang tels que les récupérateurs/séparateurs de cellules sanguines, certains dispositifs (centrifugeuses) et méthodes de filtration. Ce volume peut contenir des concentrations variables en globules rouges et blancs selon la technique de préparation spécifique utilisée.

Le PRP peut être préparé en appliquant des méthodes différentes et peut être administré sous des formes diverses. Cette diversité est illustrée par le nombre de termes utilisés pour décrire le produit (tableau 1). Cette diversité va obligatoirement influencer la composition et l'efficacité potentielle du matériel biologique actif.

La colle de fibrine allogène, décrite à l'origine en 1970, est formée par la polymérisation du fibrinogène avec de la thrombine et du calcium.<sup>18</sup> La première référence dans la littérature scientifique concernant l'utilisation du PRP dans la pratique médicale remonte à 1987 lorsque le PRP a été utilisé comme composant de transfusion autologue après une opération à cœur ouvert pour éviter une transfusion de produit sanguin homologues.<sup>19</sup> En 1990, un gel de fibrine autologue (colle de fibrine) a été utilisé. Il s'agit d'un biomatériau doté

Tableau 1 Noms des appareils de production et des produits

Technique utilisée	Nom du dispositif	Nom du produit	Augmentation du nbre de plaquettes par ml au-dessus du niveau de référence	Récupération plaquettaire (%)	Produit obtenu
Technique « bouée ou plateau flottant »	Biomet GPS	PCP	3,2x	70	Buffy coat : plaquettes hyper concentrées, fractions de GB et nombre de GR minimal
	Harvest	PRP	4,6x	72	
	SmartPrep2		4,0x 4,0x		
Système basé sur le <i>Cell saver</i>	BMACDepuy Symphony II	PRP	4-6x	75	Concentré plaquettaire uniquement
	Electa, Haemonetics, CATS, BRAT				
Système assisté par informatique	Sorin Angel	PRP PRP	4,3x 5,1x	70	Buffy coat : plaquettes hyper concentrées, fractions de GB et nombre de GR minimal
	Arterioocyte Medical (Magellan)			76	
Centrifugation standard	Autologel system	PRP	1-2x	78	Plaquettes peu concentrées dans une suspension plasmatique, nombre minimal de globules blancs Membrane de fibrine riche en plaquettes
	Smart PRP	PRFM	1-2x	78	
	Cascade PRFM fibrinet system				
Siphonnage direct	Choukroun's PRF Genesis CS	PRF PRP	1-2x 6x	70 68	Leucocytes et fibrine riche en plaquettes Concentré plaquettaire, leucocytes à travers le siphon
Aspiration directe	Secquire	PRP	1,6x	31	Aspiration manuelle du plasma et des plaquettes après centrifugation
	Arthrex ACP	ACP			
Séparation plaquettaire	Vivostat	PRF	6x	65	Fibrine riche en plaquettes
		Colle de fibrine			Colle de fibrine sans plaquettes
Filtration des plaquettes	Caption	Concentré plaquettaire	4,3x	-	Concentré plaquettaire sans plasma

ACP, autologous concentrated plasma ou concentré plasmatique autologue ; PCP, platelet concentrated plasma ou concentré plasmatique plaquettaire ; PRF, platelet-rich fibrin ou fibrine riche en plaquettes ; PRFM, platelet-rich fibrin matrix ou matrice de fibrine riche en plaquettes ; PRGF, plasma-rich in growth factors ou plasma riche en facteurs de croissance ; PRP, platelet-rich plasma ou plasma enrichi en plaquettes ; RBC, red blood cells ou globules rouges ; WBC, white blood cells ou globules blancs.

de propriétés hémostatiques et adhésives.<sup>18</sup> Le premier PRP autologue préparé à partir d'une petite quantité de sang a été décrit en 1999.<sup>6</sup>

Malgré un apport scientifique limité, les praticiens de l'appareil musculosquelettique ont commencé à utiliser le PRP pour traiter les problèmes de cartilage dès 2003.<sup>15</sup> L'utilisation du PRP dans de nombreux domaines de la pratique médicale s'est récemment accélérée à la suite de la publication de nombreux articles sur le sujet. Cela est dû en partie à sa relative facilité d'utilisation, à son coût relativement faible et à un investissement massif du secteur commercial dans ce domaine<sup>20</sup>, avec la promesse non encore fondée qu'il pourrait s'avérer très efficace. L'utilisation du PRP s'est accélérée en particulier, chez les athlètes souffrant de blessures sportives, notamment chez les athlètes de haut niveau pour lesquels un retour rapide à la compétition est indispensable.

Les plaquettes sont des fragments cytoplasmiques des mégacaryocytes qui se forment dans la moelle osseuse. Il s'agit-là des plus petits composants du sang. De formes irrégulières, ils ont un diamètre de 2 à 3 µm. Ils sont dépourvus de noyaux, mais contiennent des organelles et structures telles que des mitochondries, des microtubules et trois formes de granules ( $\alpha$ ,  $\delta$

et  $\lambda$ ). Les granules  $\alpha$ , liées par une membrane, sont formées au cours de la maturation des mégacaryocytes et ont un diamètre d'environ 200 à 500 nm. Chaque plaquette formée contient environ 50 à 80 granules.<sup>21</sup> Celles-ci renferment plus de 30 protéines bioactives dont un grand nombre joue un rôle dans l'hémostase ou la cicatrisation des tissus.<sup>22</sup> Toutefois, la fonction exacte et complète de ces protéines n'a pas

encore été établie. Ces protéines sont regroupées dans des granules  $\alpha$ , et les plaquettes contiennent des sous-ensembles distincts de granules  $\alpha$  dont la libération est différenciée lors de l'activation<sup>23</sup>, un aspect qui peut s'avérer potentiellement important pour pouvoir comprendre l'activation et l'action du PRP. Les plaquettes contiennent, synthétisent et libèrent de grandes quantités de protéines biologiquement actives qui favorisent la régénération des tissus. Les chercheurs ont identifié plus de 1 100 types de protéines à l'intérieur des plaquettes ou à leur surface<sup>18</sup>. Les protéines plaquettaires les plus étudiées comprennent le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), le facteur de croissance transformant (TGF- $\beta$ ), le facteur de croissance épidermique dérivé des plaquettes (PDEGF), le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), le facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1), le facteur de croissance fibroblastique (FGF), le facteur de croissance épidermique (EGF) et les cytokines, dont des protéines telles que le facteur 4 plaquettaire (PF4) et le CD40L. Des chémokines et les métabolites récemment synthétisées sont également libérées (tableau 2 et 3).

Le principe de base de l'utilisation du PRP dans la pratique médicale est de faciliter l'application du plasma autologue et des protéines dérivées des plaquettes, en plus de créer dans la zone affectée un échafaudage de fibrine pouvant agir comme une matrice temporaire de croissance et de différenciation cellulaire contribuant ainsi à la réparation du tissu abîmé.<sup>24</sup>

Le PRP peut être préparé en laboratoire, au bloc ou dans un local approprié en ambulatoire à partir de sang prélevé immédiatement avant l'application thérapeutique. Une technique stérile

est appliquée lors du prélèvement du sang, de la préparation et de l'application du PRP. Le PRP peut être appliqué par voie percutanée ou au cours d'une intervention chirurgicale ouverte, sous forme d'injections liquides, de gel ou de sérum libéré, ou encore de sérum libéré, ou mélangé à d'autres matériaux biologiques actifs tels que des greffons osseux et ligamentaires. En cas de procédures chirurgicales ouvertes, le PRP est activé de manière à former une masse gélatineuse facilitant son application.<sup>8</sup> Pendant les procédures chirurgicales fermées, plus applicables aux blessures sportives telles que les lésions des muscles et des tendons des tissus mous, le PRP est injecté au moyen d'une seringue sous forme de liquide. Il est recommandé de procéder aux injections sous échographie de manière à s'assurer du dépôt du produit au bon emplacement.

Les plaquettes commencent à sécréter activement ces protéines dans les 10 minutes suivant la coagulation, et plus de 95 % des facteurs de croissance pré-synthétisés sont sécrétés en 1 heure.<sup>25</sup> Après la poussée initiale de facteurs de croissance, les plaquettes synthétisent et sécrètent des facteurs de croissance supplémentaires pendant les jours restants de leur durée de vie.<sup>26 27</sup>

Lors de l'utilisation de PRP anticoagulé, l'activation est essentielle, car la coagulation entraîne la libération de facteurs de croissance à partir des granules  $\alpha$  (dégranulation) des plaquettes. Le PRP peut être activé immédiatement

**Tableau 2** Libération de facteurs de croissance et leur rôles éventuels

Facteur de croissance	Effet
Facteur de croissance dérivé des plaquettes	Angiogenèse, activation macrophage Fibroblastes : prolifération, chimiotaxie, synthèse du collagène Favorise la prolifération des cellules osseuses
Facteur de croissance transformant (TGF- $\beta$ )	Prolifération des fibroblastes Synthèse du collagène de type I et de la fibronectine Entraîne le dépôt de la matrice osseuse, inhibe la résorption osseuse
Dérivé plaquettaire épidermique dérivé des plaquettes	Stimule la régénération épidermique Favorise la cicatrisation de la plaie en stimulant la prolifération des fibroblastes kératinocytes et dermiques. Améliore la production et les effets des autres facteurs de croissance
Facteur de croissance endothéliale vasculaire	Vascularisation par stimulation des cellules endothéliales vasculaires
Facteur 1 de croissance proche de l'insuline	Chimiotactique pour les fibroblastes et stimule la synthèse des protéines Améliore la formation osseuse
Facteur 4 plaquettaire	Stimule l'influx initial de neutrophiles dans les plaies Action chimio-attractrice sur les fibroblastes
Facteur de croissance épidermique	Prolifération et différenciation cellulaires

**Tableau 3** Expression des récepteurs des facteurs de croissance dans les tissus musculosquelettiques<sup>2</sup>

Facteur de croissance	Muscle	Tendon/ligament	Cartilage	Os
Hormone de croissance	+	+	+	+
Facteur 1 de croissance proche de l'insuline	2+	+	+	+
Facteur de croissance mécanique	3+	+	?	?
Facteur de croissance fibroblastes $\beta$	+	$\pm$	+	+
Facteur de croissance dérivé des plaquettes	-	$\pm$	-	$\pm$
Facteur de croissance endothéliale vasculaire	+	$\pm$	-	-
Facteur de croissance transformant (TGF- $\beta$ )	$\pm$	$\pm$	+	+
Protéine morphogénique osseuse	+	-	+	-

avant son application. L'activation peut également avoir lieu in vivo, autrement dit, au cours de l'injection, ou après celle-ci, dans le tissu affecté. Il n'existe pas de consensus concernant l'activation du PRP, ni même sur la nécessité de l'activer. Par ailleurs, aucun consensus ne s'est dégagé pour le moment sur la question de savoir s'il vaut mieux activer le PRP in vitro et le déposer in vivo, ou s'il convient de laisser l'environnement local (in vivo) l'activer. Au départ, la thrombine bovine était utilisée comme agent activateur, mais le risque rare et important de coagulopathie lié à la formation d'anticorps a restreint l'utilisation systématique de la thrombine bovine. Le chlorure de calcium et la thrombine autologue préparée constituent un autre moyen d'activation in vitro avant infiltration.<sup>6</sup> Le collagène soluble de type 1 est aussi efficace que la thrombine bovine en matière d'activation du PRP.<sup>28</sup> Avec ce mode d'activation du PRP par le collagène soluble de type 1, le PRP peut être injecté inactivé puis être activé grâce à la présence de collagène de type 1 in vivo dans le tissu, ce principe étant également appliqué lorsque le PRP est utilisé au bloc.<sup>25 28 29</sup>

In vitro, l'application de PRP améliore l'expression génétique des protéines de la matrice extracellulaire,<sup>30</sup> la production de collagène<sup>27</sup> et la prolifération des cellules des tendons.<sup>27 31</sup> Des études ont montré l'activité mitogène du PRP, mais aussi que les cellules des tendons stimulées synthétisent d'importants facteurs de croissance

tels que le VEGF et le HGF, laissant entrevoir ainsi un effet bénéfique pour la prise en charge des lésions tendineuses en permettant la prolifération cellulaire et en favorisant la synthèse de facteurs angiogéniques durant le processus de cicatrisation.<sup>32</sup> Des études sur les animaux ont confirmé l'utilité du concentré plaquettaire dans les lésions aiguës du tendon,<sup>33</sup> mais ce bénéfice dû au PRP est annulé si le tendon est immobilisé, et donc si aucun stimulus mécanique n'est appliqué au tendon pendant la période critique de cicatrisation.<sup>34</sup>

Un grand nombre de PDGF sont également impliqués dans l'homéostasie du cartilage articulaire. Ces facteurs de croissance ont été étudiés in vitro et in vivo sur des modèles animaux. Ils sont apparus bénéfiques quant à leur capacité à participer à la réparation du cartilage même si les preuves de leur efficacité chez l'homme font encore défaut.<sup>35 36</sup> Les facteurs de croissance décrits dans la plupart des études comprennent la super-famille des TGF- $\beta$ , le PDGF, l'IGF et le FGF.<sup>37</sup> Des études scientifiques élémentaires ont également montré le rôle important des facteurs de croissance dans l'homéostasie et la réparation des ligaments et du ménisque.<sup>11</sup> Par exemple, le PDGF, le TGF-P1 et le PFGF sont activement impliqués dans la phase précoce de la cicatrisation du ligament collatéral médial et du LCA,<sup>38</sup> et plusieurs facteurs de croissance sont également efficaces pour la régénération du ménisque.<sup>11</sup>

Au cours des études menées sur des cultures de cellules de tendons humains, le PRP mais aussi le plasma pauvre en plaquettes (PPP), ont montré qu'ils stimulaient la prolifération et la production totale de collagène. Le PRP, mais pas le PPP, augmente légèrement l'expression des enzymes de dégradation de la matrice et des facteurs de croissance endogènes.<sup>39</sup> Cela prouve la nature complexe du PRP et la nécessité de mener à bien d'autres études in vitro et in vivo pour pouvoir définir la mise en pratique de ces résultats sur le plan médical.

Au-delà de ses capacités de cicatrisation, le PRP peut également avoir des effets antibactériens qui pourraient présenter des avantages cliniques. Le PRP ou plasma enrichi en plaquettes et leucocytes préparé par centrifugation en deux étapes du sang total contient de fortes concentrations de plaquettes et de leucocytes. Les plaquettes et les leucocytes jouent un rôle important dans la défense antimicrobienne en effectuant l'opsonophagocytose, la chimiotaxie et l'activité microbicide oxydative.<sup>40-42</sup> Par ailleurs, les plaquettes et les leucocytes peuvent libérer plusieurs petits peptides cationiques (peptides antibactériens) lesquels, au contact d'agents pathogènes, exercent une activité bactéricide via un mécanisme non oxydatif.<sup>43</sup> L'autre bénéfice possible étant que des données in vitro et in vivo ont montré que ces peptides possèdent des activités microbicides puissantes avec une cytotoxicité mineure pour les cellules des mammifères concernées.<sup>44</sup> Ainsi, le PRP peut agir en coopération avec le système de défense immunitaire de l'hôte pour défendre l'invasion des agents pathogènes.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de publications montrant l'effet antibactérien du PRP en médecine du sport. Cependant, dans une étude évaluant l'effet du PRP sur le processus de cicatrisation postopératoire chez des patients recevant une prothèse totale du genou, 5 % des patients non traités par PRP ont développé une infection superficielle de la plaie contre aucun cas dans le groupe traité par PRP.<sup>45</sup> Le PRP a démontré éliminer les infections superficielles et profondes de la plaie dans une étude sur l'utilisation du PRP en chirurgie cardiaque.<sup>46</sup> In vitro, le gel de PRP fait preuve d'une activité antibactérienne contre plusieurs souches bactériennes, en particulier le *Staphylococcus aureus* sensible et résistant à la méticilline. Les effets antibactériens du PRP sont transitoires avec une durée d'efficacité comprise entre 2 et 6 h uniquement.<sup>47 48</sup>

En résumé, l'effet antimicrobien du PRP et son utilisation dans la pratique médicale, tout comme son rôle dans la cicatrisation et la réparation des cellules et des tissus, n'est pas encore totalement établi. Toutefois, le PRP pourrait être utilisé à l'avenir à la fois pour la prophylaxie des infections, en particulier pour les plaies chirurgicales, mais aussi comme complément des traitements habituels.

## Rôle du PRP dans les lésions musculaires

Les claquages et autres blessures par contusion sont fréquents dans le sport et entraînent une perte de temps normalement consacré à l'entraînement et à la compétition. Dans de nombreux sports, en particulier dans le domaine du football, les blessures musculaires sont la principale cause de la perte de temps due à des lésions.<sup>49,50</sup> Toutefois, malgré des progrès réalisés en matière de programmes de rééducation,<sup>51</sup> les taux de nouvelles blessures musculaires restent élevés.<sup>52-54</sup> Depuis toujours, la prise en charge des lésions musculaires a intégré des techniques d'étirement et de renforcement avec un retour progressif à l'activité puis un retour ultérieur à la compétition sportive. Ces stratégies de prise en charge ne s'appuient pas suffisamment sur des données scientifiques solides. L'objectif de toute intervention de prise en charge est de faire en sorte d'obtenir un retour rapide à une activité fonctionnelle et d'empêcher la récurrence de la blessure. Les interventions directes étaient autrefois peu fréquentes. Cependant, pour faciliter un retour rapide à la compétition en réduisant au minimum les risques de récurrence d'une blessure, les techniques invasives utilisant différentes substances sont aujourd'hui souvent envisagées. Il s'agit notamment du traumeel (un anti-inflammatoire homéopathique), de l'actovegin (extrait sans protéine obtenu à partir de sang de veau filtré), de facteurs de croissance tels que l'IGF-1 et du PRP.<sup>55</sup> Cependant, aucun de ces traitements ne repose sur des preuves scientifiques pour leur utilisation dans le traitement des lésions musculaires.<sup>56</sup> Même si l'utilisation de facteurs de croissance recombinants dans le cadre d'une blessure musculaire repose sur une base théorique et scientifique solide, son coût, ses effets indésirables et son interdiction par l'Agence mondiale antidopage (AMA) s'opposent à leur utilisation chez les athlètes.<sup>57</sup> Il est admis que le mode d'administration des facteurs de croissance (bolus par opposition à une libération prolongée) peut avoir un impact important en termes de résultat clinique sur les tissus musculaires blessés.<sup>58</sup> De même, les bénéfices physiologiques des facteurs de croissance recombinants sont reconnus comme permettant une meilleure régénération musculaire et réduisant les cicatrices.<sup>57</sup>

En revanche, même s'il est largement utilisé de manière isolée dans le sport de haut niveau, le traitement des blessures musculaires aiguës par PRP ne repose pas sur des bases scientifiques solides et sur très peu d'études menées auprès d'animaux ou d'athlètes.

Lors d'une étude, 100 µl de PRP ont été injectés de manière répétée dans le muscle tibial antérieur d'un rat, qui avait été blessé en superposant une contraction isométrique maximale à un allongement unique (surcharge importante) ou à une série de plusieurs contractions d'allongement (faible surcharge). Il en est résulté une amélioration fonctionnelle dès le 3<sup>e</sup> jour chez les rats ayant subi une blessure due

à une surcharge musculaire importante, au 7<sup>e</sup> jour pour les rats souffrant d'une blessure due à une faible surcharge musculaire tandis que l'amélioration fonctionnelle chez les rats ayant subi une blessure similaire mais n'ayant pas reçu d'injection de PRP n'est intervenue qu'au 14<sup>e</sup> jour. Par ailleurs, on a observé une importante myogénèse dans le groupe traité par PRP mais uniquement pour le groupe ayant subi une faible surcharge musculaire. Indépendamment de la variabilité des résultats observés selon le modèle de blessure imposé et la difficulté de transposer les données relatives aux rats à l'homme, ces premières recherches tendent à montrer l'intérêt d'une utilisation du PRP pour favoriser la régénération des blessures musculaires.<sup>59</sup>

Même s'il ne s'agit pas à proprement parler de PRP, une autre étude a examiné le rôle des facteurs de croissance autologues dans la récupération après un claquage musculaire en utilisant du sérum autologue conditionné (ACS).<sup>14</sup> En injectant 5 ml d'ACS autologue, elle a comparé le temps de retour au sport de 18 athlètes professionnels ayant subi un claquage musculaire et traités par ACS, par rapport à celui de 11 athlètes traités avec du traumeel et de l'actovegin. Même si les auteurs de l'étude rapportent une réduction significative du temps de retour au sport pour le groupe traité (16 contre 22 jours), il existe un grand nombre de problèmes méthodologiques, dont le mode de contrôle, l'absence de randomisation, d'étude en aveugle et de biais potentiel de l'IRM, qui en limite l'interprétation. Ces deux études sont les seules études publiées dans la littérature scientifique attestant l'absence de preuves suffisantes en matière d'utilisation du PRP pour les claquages musculaires.<sup>14,59</sup>

Il existe deux autres rapports sur l'utilisation du PRP dans le traitement des blessures par claquage musculaire.<sup>60,61</sup> L'un d'eux décrit l'application d'injections en série de PRP chez un culturiste professionnel de 35 ans souffrant d'une lésion du muscle adducteur long confirmée par échographie.<sup>60</sup> Même si les auteurs du rapport laissent entendre que la récupération de l'athlète en question a été améliorée grâce aux injections de PRP, les données fournies n'apportent pas de preuves suffisantes permettant d'étayer cette thèse. Le deuxième rapport fait état d'une injection unique de PRP ayant permis la disparition rapide, tant sur le plan clinique qu'à l'IRM, d'une blessure de grade II à la suite d'un claquage du muscle semi-membraneux.<sup>61</sup> Ce cas montre également des niveaux de facteurs de croissance dans le PRP conformes aux rapports précédents, et l'athlète n'a subi aucun effet indésirable dû au traitement après un suivi sur 12 mois.

En résumé, il existe actuellement peu de données scientifiques en faveur de l'utilisation du PRP dans la prise en charge des blessures par claquage musculaire. Il s'agit là d'un défi à relever pour les praticiens qui espèrent pouvoir utiliser cette technique pour traiter cette blessure sportive courante. L'optimisation du temps, le dosage, le volume, la fréquence, le contenu et les

techniques de rééducation post-injection devront être clarifiés dans le but de fournir des recommandations uniformisées, et la recherche devra se pencher sur ces aspects. Cela dit, dans la mesure où la science fondamentale soutient l'utilisation de facteurs de croissance spécifiques pour la régénération musculaire avec réduction au minimum de la cicatrice, une étude plus approfondie de l'utilité de l'injection de PRP est justifiée.

## Rôle du PRP dans les lésions des tendons

Les troubles de douleurs chroniques des tendons sont des affections invalidantes courantes chez les athlètes, qui peuvent également souffrir de déchirures aiguës et chroniques, partielles et complètes, d'un tendon.<sup>62</sup> Les tendinopathies peuvent se produire sur toute la longueur du tendon (jonction ostéotendineuse, corps du tendon, jonction myotendineuse). Les tissus environnants, tels que la gaine synoviale et le péri-tendon, peuvent être affectés, seuls ou en même temps que le corps du tendon.<sup>62</sup> La tendinopathie se caractérise par un gonflement, des douleurs et une perte de ses pleines capacités.

Malgré la morbidité associée aux problèmes de tendons chez les athlètes et l'abondance des traitements thérapeutiques, leur prise en charge est loin d'être fondée sur des preuves scientifiques, et un grand nombre des traitements thérapeutiques couramment utilisés ne bénéficient pas d'un soutien scientifique.<sup>63,64</sup> Même si les biopsies du tendon montrent une absence d'infiltration de cellules inflammatoires, des agents anti-inflammatoires (anti-inflammatoires non stéroïdiens et corticostéroïdes) sont fréquemment utilisés,<sup>15</sup> mais leur efficacité et leurs résultats restent douteux. Dans la plupart des cas, le taux de réussite de l'utilisation d'agents anti-inflammatoires, défini par l'amélioration des symptômes et un retour au sport, est de l'ordre de 65 %, et le délai de retour au sport varie de plusieurs semaines à plusieurs mois.<sup>15</sup>

Le PRP est l'un des traitements envisagés pour la prise en charge des lésions chroniques des tendons chez les athlètes, l'effet positif du PRP sur la cicatrisation des tendons ayant été établi à travers plusieurs études sur les animaux.<sup>24</sup> Dans l'une de ces études, le PRP a été injecté par voie percutanée dans le tendon d'Achille sectionné de rats. Cette injection a renforcé et rigidifié le cal du tendon d'environ 30 % après une semaine, et les tests mécaniques ont montré une amélioration de la maturation du cal du tendon par rapport aux témoins.<sup>33</sup> Une autre étude a montré que l'injection locale de PRP dans le tendon de la rotule de rat augmentait l'activation des cellules dérivées de la circulation et la réaction immunologique pour le collagène de types I et III aux premiers stades de la cicatrisation du tendon.<sup>32</sup> Enfin, l'effet ostéoinducteur du PRP sur la cicatrisation tendon-os a été évalué sur un modèle de réparation de l'infra-épéoneux de mouton au moyen de l'IRM et de l'histologie. Cette étude a montré une formation accrue de

nouvel os et de cartilage fibreux dans la zone de cicatrisation<sup>65</sup>. La plupart des publications scientifiques traitant de l'utilisation du PRP sur des tendons humains sont des études de cas dont la majorité font preuve de mauvaise qualité méthodologique (tableau 4). Des études ont été publiées sur le tendon d'Achille<sup>66,67</sup>, les tendons rotuliens,<sup>68,69</sup> les extenseurs du poignet<sup>20</sup> et les tendons supra-épineux<sup>70</sup>. À ce jour, seules quelques études de niveau I (ECR) ont été publiées.<sup>71-74</sup> L'une d'entre elles a montré un effet positif sur les tendons extenseurs du poignet humain après injection de PRP,<sup>71</sup> tandis que l'autre étude, réalisée sur une tendinopathie calcanéenne n'a pas montré de bénéfice significatif après injection de PRP.<sup>72</sup> Il existe des signes limités indiquant un effet bénéfique du PRP dans la réparation chirurgicale du tendon d'Achille, avec récupération plus rapide après l'intervention.<sup>67,73</sup> En ce qui concerne la coiffe des rotateurs, les preuves scientifiques sont contrastées.<sup>73,74</sup> Deux études laissent entendre que le PRP injecté est bénéfique chez les patients souffrant de tendinopathie rotulienne chronique.<sup>68,69</sup>

Il est difficile de formuler des indications relatives à l'utilisation du PRP sur les lésions tendineuses dans un contexte clinique à partir de preuves scientifiques disponibles. Lors d'une revue récente des recherches sur l'utilisation de produits sanguins autologues, dont le PRP, dans la prise en charge de la tendinopathie, seules trois études portant sur le PRP utilisaient une méthodologie appropriée.<sup>75</sup> Ces trois études considérées comme ayant adoptée la bonne méthodologie n'ont pas montré un bénéfice significatif suivant une injection de PRP sur des tendons lésés.<sup>75</sup>

En résumé, les études bien conçues venant étayer l'utilisation du PRP pour la prise en charge des lésions tendineuses dans un contexte clinique sont insuffisantes. Davantage de recherches en science fondamentale et sur l'application clinique

du PRP doivent être menées avant de pouvoir émettre des recommandations globales en matière de traitement par PRP des tendons humains lésés. Pour chaque athlète et en fonction de chaque situation, une analyse des risques/bénéfices doit être effectuée avant de se lancer dans ce type de traitement qui ne repose sur aucune preuve scientifique.

### Rôle du PRP dans les lésions du cartilage et la cicatrisation d'autres tissus

Les lésions du cartilage, des ligaments, des ménisques et du labrum sont fréquentes chez les athlètes. Les traitements proposés vont de la thérapie conservatrice traditionnelle, aux techniques très peu invasives, par exemple sous forme d'injections de corticostéroïdes, à l'intervention chirurgicale. En ce qui concerne ce type de lésions compliquées affectant les athlètes, les médecins du sport ont la lourde tâche de devoir permettre une récupération rapide du sportif.

L'injection de PRP a été proposée en tant que traitement innovant permettant de prendre en charge les lésions du cartilage de l'articulation du genou, de la hanche et de la cheville. Même en l'absence de preuves cliniques, certaines recherches fondamentales encouragent l'utilisation des facteurs de croissance dérivés du PRP pour accélérer la cicatrisation des tissus.<sup>76</sup> Les lésions affectant le cartilage des articulations sont une cause importante de morbidité chez les athlètes et dans la population sportive en général et toute procédure ou méthode pouvant contribuer à la réduction de la morbidité chez ces athlètes serait la bienvenue. C'est ainsi que l'on assiste à un certain engouement pour l'application du PRP aux lésions des articulations. La méthode clinique la plus utilisée consiste à appliquer plusieurs injections intra-articulaires de PRP.<sup>10,68,69</sup>

Peu d'études cliniques traitant de l'utilisation du PRP dans la pathologie du cartilage ont été publiées. Au cours d'une étude pilote portant sur 100 patients souffrant d'arthrose du genou et recevant des injections intra-articulaires de PRP, des résultats intéressants montrant une diminution de la douleur et l'amélioration fonctionnelle ont été observés.<sup>77</sup> Les possibles effets indésirables des injections ont également été surveillés. Seuls des effets indésirables mineurs, tels qu'une légère réaction à la douleur et un épanchement après les injections, ont été signalés. Les patients ont été suivis sur 2, 6, 12 et 24 mois. Une amélioration statistiquement significative a été observée pour toutes les variables évaluées. Cependant, ces effets bénéfiques positifs de diminution de la douleur et de l'amélioration fonctionnelle baissent dans le cadre d'un suivi à 12 et 24 mois, avec une durée moyenne de l'effet bénéfique de 9 mois.<sup>77</sup>

Une autre étude montrant un effet bénéfique plus important et plus long sur la diminution de la douleur et l'amélioration fonctionnelle après l'injection de PRP dans les genoux affectés a été documenté chez de jeunes hommes ayant un IMC bas et une faible dégénérescence du cartilage. D'autres patients de cette étude ont obtenu des résultats moins durables.<sup>68</sup>

L'approche par injection intra-articulaire pour la prise en charge des maladies dégénératives des articulations a également été comparée avec un autre traitement couramment utilisé en médecine. Une étude observationnelle rétrospective de cohorte de patients souffrant d'arthrose du genou avec comparaison d'injections de PRP et d'injections d'acide hyaluronique a montré un meilleur contrôle de la douleur et une amélioration de la fonction physique dans le groupe ayant reçu des injections intra-articulaires de PRP.<sup>10</sup> Philippon *et al.* ont publié deux articles sur l'utilisation de PRP dans l'articulation de la hanche.<sup>78,79</sup> Cependant, aucun suivi à long terme n'est encore disponible.

**Tableau 4** Études portant sur le plasma enrichi en plaquettes et les tendinopathies

Référence	Niveau de preuves	Tendon	Patients (n)	Suivi	Résultat	Complications
Peerbooms <i>et al</i> <sup>71</sup>	Étude prospective randomisée (niveau I)	Tendon extenseur ou fléchisseur du coude	100	52 semaines	Hausse du score DASH dans les deux groupes mais score bien meilleur pour le groupe avec plasma enrichi en plaquettes	Non
De Vos <i>et al</i> <sup>72</sup>	Étude prospective randomisée (niveau I)	Tendon d'Achille	54	24 semaines	Score moyen VISA-A en hausse dans les deux groupes mais pas de différences significative	Non
Randelli <i>et al</i> <sup>73</sup>	Étude prospective randomisée (niveau I)	Tendon de la coiffe des rotateurs	55	104 semaines	Force de rotation externe bien meilleure, and SST, UCLA plus élevés, scores constants 3 mois après opération, mais aucune différence entre les groupes au bout de 2 ans (uniquement pour les sous-groupes)	Non
Castricini <i>et al</i> <sup>74</sup>	Étude prospective randomisée (niveau I)	Tendon de la coiffe des rotateurs	88	65 semaines	Pas de différence significative sur le score constant total ou sur le score du tendon à l'IRM PFRM	Non
Mishra & Pavelko <sup>20</sup>	Étude prospective de cohorte (niveau II)	Tendon extenseur ou fléchisseur du coude	20	25,6 mois (12 à 38 mois)	Réduction du score de douleur visuelle analogue (93 % des patients traités)	Non
Filardo <i>et al</i> <sup>68</sup>	Étude prospective de cohorte (niveau III)	Tendon rotulien	31	6 mois	Hausse significative du score Tegner, du score EQ-5D VAS et Non du niveau de la douleur	Non
Gawedal <i>et al</i> <sup>66</sup>	Étude de cas-témoin	Tendon d'Achille	14	18 mois	Échelle AOFAS en hausse de 55 à 96 points Échelle VISA-A en hausse de 24 à 96 points	Non
Sanchez <i>et al</i> <sup>67</sup>	Étude de cas-témoin	Tendon d'Achille	12	32 à 50 mois	Reprise rapide du RO et gain de temps sur la reprise de la course et de l'entraînement	Dans le groupe témoin (plaies)
Kon <i>et al</i> <sup>69</sup>	Étude de cohorte (niveau IV)	Tendon rotulien	20	6 mois	Hausse des scores Tegner, EQ-5D VAS et Short	Non

Échelle AOFAS, American Orthopaedic Foot Ankle Society (AOFAS) midfoot score; score DASH, disabilities of the arm, shoulder and hand score; EQ-5D, EuroQol-5D; SST, simple shoulder tests; UCLA, échelle de notation de l'University of California Los Angeles (UCLA); VAS, visual analogue scale (échelle visuelle analogique ou EVA); VISA-A, Victorian Institute of Sport Assessment-Achilles.

Plusieurs facteurs de croissance peuvent améliorer la régénération du ménisque, l'effet régénérateur du PRP sur les cellules du ménisque ayant été documenté à la fois *in vitro* et *in vivo*.<sup>10</sup> Nous manquons toutefois d'études cliniques fiables démontrant son efficacité dans les applications humaines. Une étude ayant observé le rôle du PRP dans l'amélioration de la réparation du ménisque a rapporté des résultats favorables,<sup>80</sup> même si les preuves scientifiques de l'efficacité clinique de cette approche ne reposent que sur cette seule étude et que l'utilisation clinique dans ce contexte est limitée.

Certains résultats préliminaires ont montré que l'utilisation du PRP permettait d'accélérer la reconstruction du LCA. Le PRP a été utilisé avec réparation à double faisceaux de l'ischio-jambier du LCA afin d'accélérer l'insertion tendon-os dans le tunnel fémoral, et donc de permettre un retour plus rapide et plus sûr au sport.<sup>81</sup> L'IRM effectuée 3 mois après l'opération n'a pas permis de mettre en évidence une accélération de l'insertion tendon-os grâce au PRP. D'autres études utilisant le PRP lors de la reconstruction du LCA ont montré l'existence d'un bénéfice théorique lors de l'utilisation du PRP. Une étude n'a montré aucun effet particulier du concentré plaquettaire sur l'interface os-ligament ou l'évolution de l'élargissement du tunnel. On a toutefois observé une hausse de l'intensité du signal IRM qui permet d'évaluer la maturation du greffon.<sup>82</sup> Une autre étude récente a montré une réduction de 48 % du temps nécessaire pour obtenir un signal homogène complet du greffon, mesuré par IRM, en présence de PRP.<sup>12</sup>

Les études cliniques traitant du PRP en tant que méthode de traitement des lésions articulaires de la cheville, du genou et de la hanche sont indiquées dans le tableau 5. Ces rapports sur l'utilisation du PRP via des injections intra-articulaires évoquent le bon potentiel de la

réduction de la douleur et de l'amélioration fonctionnelle, mais la méthodologie employée pour réaliser ces études reste discutable. La meilleure procédure et les modalités d'application appropriées n'ont pas encore été établies. Les procédures peuvent varier de façon importante entre les différents groupes, non seulement en raison du type de concentré plaquettaire utilisé mais aussi parce qu'il existe d'autres nombreux aspects à prendre en compte comme le nombre et la fréquence des injections, les méthodes d'activation, les modes de stockage et les traitements associés. Nous ne savons pas non plus actuellement dans quelle mesure les résultats de l'utilisation du PRP visant à traiter les lésions dégénératives de l'articulation chez les non-athlètes pourraient s'appliquer à la population sportive active.

### Techniques avancées pour l'application du PRP et recommandations après injection

Il est difficile de fournir des recommandations concernant l'application du PRP sur la base de preuves scientifiques car les recherches comparant les différentes techniques demeurent insuffisantes. Ce qui suit correspond au point de vue majoritaire des membres du comité de consensus sur les meilleures pratiques actuelles d'administration du PRP.

Après un examen clinique approprié, l'imagerie permettra de déterminer l'emplacement exact et l'étendue de la lésion. Le PRP étant considéré comme plus efficace lorsqu'il est placé sur la zone même de la lésion du tissu, nous recommandons, lorsque cela est possible, de recourir à un guidage par échographie pour s'assurer du bon emplacement de l'aiguille. En cas d'injection dans le tendon, il n'existe pas de consensus indiquant si l'aiguille doit être placée à l'intérieur du tendon ou dans la

gaine entourant ce dernier. En présence d'exsudats autour du tendon, il est suggéré de les évacuer avant d'injecter le PRP. Si le PRP est injecté au cours d'une arthroscopie, nous proposons de procéder à l'injection après avoir évacué le liquide arthroscopique de l'articulation. En cas de chirurgie ouverte, le PRP peut être appliqué sous forme de gel et de semi-solide. À tout moment et dans toutes les situations, la préparation et l'administration du PRP doivent être effectuées sous stricte asepsie. Il existe des divergences d'opinion quant à l'utilisation concomitante d'AINS avant le traitement par PRP et durant les 2 premières semaines suivant son application. Même si des données ont été publiées sur le rôle des AINS et la cicatrisation de plusieurs types de tissus comme les os, les tendons et les muscles, nous ne disposons pas de données sur une utilisation concomitante avec le PRP. Il existe également une controverse relative à l'utilisation concomitante d'une anesthésie locale lors de l'application du PRP. Il est difficile d'émettre une recommandation raisonnable concernant cette question, à savoir : l'utilisation d'une anesthésie locale est-elle préjudiciable au résultat clinique final ?

Il n'existe pas de consensus général concernant le traitement post-injection. La plupart des études autorisent l'exercice au bout de 2 à 5 jours. Les patients doivent suivre les recommandations générales après toute injection, autrement dit du repos, de la glace et l'élévation du membre durant 48 heures. En fonction de la partie du corps traitée, de l'étendue et de la durée de l'affection, les patients peuvent suivre un programme accéléré de rééducation supervisée.

**Tableau 5** Études portant sur le plasma enrichi en plaquettes (PRP) et les lésions intra-articulaires

Référence	Numérotude	Conception d'une étude	Critères d'inclusion	Intervention	Groupe témoin	Premières mesures des résultats	Suivi (mois)	Résultats du groupe étudié (amélioration en pourcentage)	Résultats du groupe témoin (amélioration en pourcentage)
Orrego <i>et al</i> <sup>82</sup>	108	ECR (niveau I)	Déchirure du LCA	PRP coagulé autour du greffon et reconstruction du LCA avec insertion sur os	Reconstruction du LCA sans PRP	IRM	3,6	Intensité du signal du greffon 6 m : 100 % mature avec PRP, 93 % mature avec PRP+BP	Intensité du signal du greffon 6 m : 78 % mature avec témoin, 89 % mature avec témoin + BP
Radice <i>et al</i> <sup>12</sup>	50	Essai de cas-témoin (niveau III)	Déchirure du LCA	PRP dans une gélatine de synthèse suturée sur le greffon du LCA	Reconstruction du LCA sans PRP	IRM	6	Homogénéité 1.1 (0-4)	Homogénéité 3,3 (0-4)
Sanchez <i>et al</i> <sup>10</sup>	60	Essai de cas-témoin (niveau III)	Arthrose du genou	Trois injections de PRP	Acide hyaluronique injections	WOMAC	5 semaines	Succès en termes de sous-échelle de douleur : 34 %	Succès en termes de sous-échelle de douleur : 10 %
Silva <i>et al</i> <sup>81</sup>	40	Essai de cas-témoin (niveau III)	Déchirure du LCA	PRP dans le tunnel fémoral et en intra-articulaire au bout de 2 à 4 semaines PRP activé avec thrombine dans le tunnel fémoral	Reconstruction du LCA sans PRP	IRM	3	NA	NA
Kon <i>et al</i> <sup>77</sup>	100	Séries de cas (niveau IV)	Arthrose du genou et lésions du cartilage	3 injections de PRP	Pas de groupe témoin	Sujet IKDC (0-100) score EQ-VAS (0-100)	12	Score IKDC moyen : 40,5 à 62,5 (34 %) Score moyen EQ-VAS : 50,3 à 69,5 (39 %)	

LCA, Ligament croisé antérieur; EQ, EuroQol; IKDC, International Knee Documentation Committee; ECR, essai contrôlé randomisé; VAS visual analogue scale (EVA, Échelle visuelle analogique).

**Effets indésirables potentiels dus à l'utilisation de PRP** C'est au cours d'interventions chirurgicales orales et maxillo-faciales que le PRP a fait ses premières apparitions. La grande expérience clinique acquise dans ce domaine et les milliers de patients traités permettent d'affirmer que l'utilisation du PRP est sûre.<sup>83-84</sup> En ce qui concerne son application aux tissus musculosquelettiques, même s'il n'existe pas d'études cliniques à long terme, un grand nombre de patients ont déjà été traités dans le monde entier. Récemment, Wang-Saugusa *et al*<sup>85</sup> ont indiqué qu'aucun effet indésirable n'avait été observé tandis que plus de 800 patients, dont beaucoup souffraient d'arthrose du genou, avaient subi une infiltration de plasma enrichi en facteurs de croissance.

Étant donné que, théoriquement, le PRP est une préparation autologue, on ne devrait pas rencontrer de réactions immunogènes ou de transmission de maladies. Comme déjà indiqué ci-dessus, l'utilisation de la thrombine bovine comme agent d'activation peut poser des problèmes et est donc évitée dans les techniques de préparation modernes. En effet, le développement d'anticorps contre les facteurs de coagulation V et IX entraînant des coagulopathies pouvant conduire à un décès a été signalé.<sup>86-88</sup>

A ce jour, il n'existe pas de preuve irréfutable d'un quelconque effet systémique de l'injection locale de PRP. Par ailleurs, il n'existe pas non plus de rapports scientifiques évoquant une éventuelle relation de cause à effet entre les facteurs de croissance présents dans le PRP et la carcinogenèse. Parmi les arguments éventuels avancés sur cette question, on peut citer le besoin limité d'injections de PRP dans les cliniques (car le PRP n'est pas administré de façon chronique) et la courte demi-vie *in vivo* ainsi que la biodisponibilité locale des facteurs de croissance produits par le PRP.

#### Élaboration d'un ECR relatif au PRP

En général, la plupart des études cliniques disponibles en matière de PRP manquent de rigueur scientifique, ce qui complique la tâche des praticiens lorsqu'ils doivent évaluer l'intérêt d'utiliser ce nouveau type de traitement. Une grande partie de nos connaissances sur le fonctionnement élémentaire du PRP et son effet sur la cicatrisation des tendons, des ligaments, des muscles et des cartilages a été obtenue à partir d'études sur les animaux. Compte tenu de la rareté des études existantes, l'applicabilité et la sûreté du PRP sur le plan clinique doivent être évaluées chez l'homme pour toutes les formes de pathologie tissulaire.

La production de preuves scientifiques peut se poursuivre sur la base d'une conception des études différente. Les séries de cas, les études de cohorte et les essais non randomisés fournissent un certain nombre de renseignements mais ne fournissent que des preuves convaincantes limitées.<sup>89</sup> Ce sont les ECR qui fournissent les preuves les plus convaincantes permettant de déterminer si une intervention donnée est

efficace et sûre. Enfin, les preuves les plus solides seront fournies lorsque suffisamment de données auront été réunies à partir de différents ECR portant sur le même sujet et qu'elles auront été analysées au moyen de méthodes méta-analytiques. Un ECR en double aveugle contrôlé par placebo serait par conséquent la meilleure étude permettant d'évaluer l'efficacité et la sûreté du PRP dans les lésions musculosquelettiques. Les éléments suivants doivent être impérativement pris en compte lors de la conception d'un ECR.

#### Critères d'inclusion et d'exclusion

Une attention particulière doit être accordée à toutes les variables pouvant porter à confusion et pouvant ainsi affecter la réponse à la cicatrisation, dont l'âge, le sexe, les traitements antérieurs, les affections médicales concomitantes, les éléments liés au mode de vie tels que le tabagisme et la prise de médicaments.

#### Population étudiée

La population étudiée doit être aussi homogène que possible. Cela peut s'avérer difficile compte tenu des demandes de retour rapide et performant à la compétition des athlètes de haut niveau (d'élite). L'historique naturelle de l'affection étudiée doit être pris en compte et la sélection des patients devra être adaptée en conséquence.

#### Diagnostic clair de la lésion

Le diagnostic de la lésion doit reposer sur une évaluation clinique standard puis être confirmé par des techniques d'imagerie adaptées.

#### Production de PRP

Le type de produit PRP utilisé doit être clairement établi ainsi que sa préparation, validation et test (tableau 1).

#### Administration du PRP

Le PRP doit impérativement être administré au bon endroit. Par conséquent, toute étude doit s'assurer que le PRP est bien injecté dans la zone lésée. La quantité injectée et le nombre d'injections doivent être clairement définis. Idéalement, la concentration plaquettaire ainsi que la teneur en facteurs de croissance doivent être déterminées.

**Définition de la mesure des résultats et des critères d'efficacité** . Une étude bien conçue exige des mesures de résultats et des critères d'efficacité bien établis ainsi que des mesures de suivi durant au moins 2 ans. Ce n'est généralement pas le cas en ce qui concerne les études menées auprès d'athlètes pour lesquelles la mesure du retour au sport est souvent le seul critère de résultat prévu. Presque tous les athlètes, en particulier les athlètes professionnels, tenteront de reprendre le sport, indépendamment de l'affection sous-jacente. Plusieurs échelles d'évaluation et de mesures de résultats peuvent être utilisées en fonction de la partie du corps et du tissu étudiés.

#### Protocole normalisé post-traitement

Un protocole normalisé de post-traitement doit

être appliqué aux groupes de sujets traités et aux groupes témoins et l'adhésion à ce protocole doit être vérifiée à intervalles réguliers. Ce protocole doit être conforme aux recommandations actuelles de meilleure pratique pour ce type d'affection.

#### Suivi

Le flux du participant à l'étude doit être soigneusement documenté en utilisant pour cela l'organigramme CONSORT 2010.<sup>89</sup> La période de suivi appropriée doit être évaluée en fonction du tissu traité.

#### Documentation relative aux événements indésirables

Tous les événements indésirables affectant les participants doivent être documentés pendant la période de suivi sur plusieurs années.

#### Alternative à l'ECR

Le groupe de consensus reconnaît que la recherche dans ce domaine pourrait également tirer partie d'autres études que les ECR, avec, par exemple, des études prospective de cohortes. Cependant, ce même groupe de consensus met en garde contre le risque de faire reposer des décisions thérapeutiques uniquement sur un niveau de preuves scientifiques inférieur produit par de telles études. Il peut être nécessaire de procéder à des essais dans différents centres lorsqu'un grand nombre de patients est requis afin d'obtenir une analyse statistique valide. La randomisation des centres dans un essai en *cluster* pourrait permettre une solution acceptable sur le plan logistique pour faire varier les pratiques entre les centres, mais le manque d'équilibre inhérent aux différents centres doit être clairement pris en compte et intégré au modèle statistique.

#### Le PRP et la réglementation antidopage

L'AMA publie chaque année une liste de substances et de méthodes interdites. Selon le Code mondial antidopage, une substance ou une méthode est considérée comme figurant sur la liste lorsqu'elle a le potentiel de remplir deux des trois critères suivants (i) améliorer la performance, (ii) représenter un risque pour la santé et (iii) être contraire à l'esprit sportif.

En 2010, le PRP était pour la première fois spécifiquement mentionné dans la liste des interdictions.<sup>90</sup> Les injections intramusculaires de PRP étaient interdites. Toutes les autres voies d'administration, qu'elles soient intra-articulaires, intra ou péri-tendineuses, étaient en revanche autorisées sous réserve de procéder à une déclaration d'utilisation. Il est à noter que les facteurs de croissance purifiés ou recombinants spécifiques (par exemple, l'IGF-1, le VEGF, le PDGF) sont clairement interdits ailleurs dans la liste.<sup>90</sup> Les facteurs de croissance ne sont autorisés que lorsqu'ils font partie de préparations dérivées de plaquettes issues de la centrifugation d'un sang total autologue.

Le groupe d'experts de la liste de l'AMA craint que les facteurs de croissance contenus dans le PRP puissent stimuler les cellules satellites des muscles et ainsi augmenter la taille et la force

musculaires (au-delà de la cicatrisation normale). Toutefois, les différentes formulations de PRP et les méthodes de traitement associées existantes à ce jour n'ont pas montré une augmentation du muscle au-delà d'une récupération physiologique normale. Certaines études effectuées sur des animaux montrent une accélération de la régénération musculaire et une récupération fonctionnelle totale après une lésion expérimentale, mais pas d'amélioration de la performance au-delà de la normale.<sup>14</sup> Des effets systémiques sont évoqués mais sans aucune preuve irréfutable avancée.<sup>58-91</sup> Le risque de réactions indésirables (fibrose, infection, cancérogénèse) ne sont que théoriques et n'ont pas été documentés sur le plan clinique. L'utilisation d'injections de PRP à des fins thérapeutiques uniquement n'est pas contraire à l'esprit sportif.

L'interdiction des injections intramusculaires de PRP a été supprimée de la Liste des interdictions de 2011<sup>92</sup>. Le PRP est désormais autorisé sous toutes ses formes d'administration. L'AMA continuera de passer en revue l'utilisation du PRP au rythme des nouvelles informations médicales et scientifiques disponibles.

## Résumé et recommandations

La recherche scientifique fondamentale concernant l'influence du PRP sur l'inflammation et la réparation des tissus conjonctifs et des muscles squelettique reste limitée à ce jour. De même, les études cliniques de qualité traitant de l'utilisation du PRP dans la prise en charge des lésions sportives sont encore plus rares. Pour les praticiens, l'aspect généralisable de la science fondamentale doit être tempéré par des études cliniques qui intègrent des facteurs devant être contrôlés dans les expérimentations de la science fondamentale. Pour toutes ces raisons, la conception d'études cliniques solides est essentielle pour pouvoir obtenir des conclusions suffisamment fiables et utilisables dans la pratique clinique.

Même si l'utilisation clinique du PRP est un fait depuis des décennies, certaines questions scientifiques fondamentales restent encore à étudier. Les techniques de préparation du PRP sont diverses. Toutefois, sa préparation (par exemple, la durée et la vitesse de centrifugation), tout comme son utilisation, n'ont pas encore été normalisées. Par ailleurs, les différences entre les méthodes de préparation peuvent aboutir à des différences de concentrations plaquettaires selon, par exemple, la durée du stockage du PRP avant son utilisation, les différents anticoagulants utilisés et la teneur en globules rouges et globules blancs de la préparation du PRP. Ainsi, chaque méthode de préparation peut aboutir à un produit différent ayant une composition biologique différente et des utilisations potentielles différentes.

Comme indiqué, toutes ces variables peuvent produire des PRP dans lesquels la quantité et le type de facteurs de croissance sont différents. Par conséquent, un système de classification des différents PRP devrait être élaboré et utilisé pour

définir les PRP utilisés par les groupes de recherche et de traitement. En ce qui concerne leur application, selon les affections cliniques, il convient de déterminer le moment le plus propice pour injecter le PRP en fonction des tissus et des parties du corps concernés. La cinétique de la libération de cytokines par différents PRP avec ou sans autres biomatériaux doit encore être étudiée, car elle peut permettre de déterminer le moment le plus propice à l'injection en fonction de la formulation du PRP. Par ailleurs, les effets du PRP sur les tissus spécifiques devraient être comparés, car les processus cellulaires et moléculaires sous-jacents à la cicatrisation d'un tissu peuvent être très différents d'un tissu à l'autre. Par exemple, la cicatrisation des muscles et des os nécessite une vascularisation. Toutefois, une forte vascularisation n'est pas toujours nécessaire lorsque les lésions concernent les tendons et le cartilage des articulations. Dans la pratique, il est possible que l'effet du PRP sur un tissu donné soit influencé par le microenvironnement du tissu en question et, par conséquent, que l'activation du PRP ne soit pas nécessaire avant son utilisation. Enfin, l'utilisation optimale du PRP en médecine régénérative fait encore l'objet de recherches. Même si l'application du PRP peut favoriser la prolifération et la migration des cellules souches mésenchymateuses, l'exposition des cellules au PRP peut également limiter la différenciation de ces cellules dans les lignées cellulaires appropriées.<sup>17</sup>

La question soulevée par cette déclaration de consensus est de décider si, en tant que praticiens, nous devrions appliquer un traitement dont les preuves scientifiques au regard de son efficacité clinique sont très minces et celles venant étayer sa sûreté sont limitées. L'éthique médicale est ancrée dans les concepts de bienfaisance (faire le bien) et de non-malfaisance (ne pas faire le mal). L'éthique médicale prévoit le concept d'autonomie du patient (autodétermination). La médecine occidentale a tendance à adopter le principe selon lequel les patients peuvent déterminer eux-mêmes leur traitement, même si la bienfaisance ou la non-malfaisance n'est pas prouvée. Pour le médecin, la non-malfaisance est le principal déterminant de la pratique médicale. Même si elle est limitée, les preuves actuelles laissent entendre que l'utilisation du PRP est sûre, et donc que le principe de non-malfaisance est probablement respecté. Si tant est qu'il y en ait, il existe toutefois peu d'études concluant à la présence d'événements indésirables ou graves, et aucune étude traitant de ses effets à long terme. Les preuves scientifiques démontrant les bénéfices cliniques des injections de PRP étant rares, sa bienfaisance n'est à ce jour pas prouvée. L'éthique médicale actuelle permet généralement aux praticiens de décider individuellement de prescrire un traitement qui n'a pas apporté la preuve de sa bienfaisance, sous réserve que ledit traitement soit non-malfaisant. En ce qui concerne le PRP, sa médiatisation croissante semble avoir dépassé à certains égards le principe d'éthique médicale et le conservatisme habituel

selon lequel les nouveaux traitements sont adoptés par les praticiens. Une partie de la réponse à cette question serait que le PRP est actuellement commercialisé et largement perçu comme une méthode de cicatrisation naturelle dont la malfaisance reste minimale.

Le rôle du PRP dans la cicatrisation et la régénération des tissus ouvre la porte à la médecine régénérative, mais beaucoup de travail reste à faire pour bien appréhender le mécanisme d'action du PRP dans le processus de régénération et de réparation d'un tissu donné. Des recommandations fermes de l'efficacité du PRP pour favoriser les processus de cicatrisation des lésions musculaires, tendineuses, ligamentaires et cartilagineuses dans un contexte clinique ne peuvent être formulées. Les résultats des études sur le PRP sont difficiles à interpréter, car la qualité méthodologique des études publiées est très variable. Il convient d'accorder davantage d'attention à la qualité méthodologique lors de la conception, de la réalisation et de la présentation des essais cliniques.

La recommandation finale de ce groupe de consensus sera d'utiliser le PRP avec précaution pour traiter les lésions des sportifs. Nous estimons que davantage de travaux doivent être entrepris en science fondamentale et qu'une plus grande rigueur devrait être appliquée lors de la conception d'essais cliniques solides visant à démontrer l'efficacité ou non du PRP.

**Financement** Le Comité international olympique (CIO) a financé la réunion de consensus. **Intérêts concurrents** Aucun.

**Provenance et examen par les pairs** Commandé ; examen par les pairs non externe.

<sup>1</sup>IOC Medical Commission, Lausanne, Switzerland <sup>2</sup>Oslo Sports Trauma Research Center, Department of Sports Medicine, Norwegian School of Sport Sciences, Oslo, Norway

<sup>3</sup>Oslo University Hospital, University of Oslo, Norway

<sup>4</sup>Nuffield department of Orthopaedic Rheumatology and Musculoskeletal Science (NDORMS), University of Oxford, Oxford, UK

<sup>5</sup>Fundacion Eduardo Anitua, Vitoria-Alava, Spain

<sup>6</sup>Department of Exercise Physiology, University of Vienna, Vienna, Austria

<sup>7</sup>Department of Orthopaedic Surgery and Traumatology, Catharina-Ziekenhuis, Eindhoven, The Netherlands

<sup>8</sup>Expertise Center for Regenerative Medicine, Da Vinci Clinic, Eindhoven, The Netherlands <sup>9</sup>Foundation FERET Eindhoven, The Netherlands <sup>10</sup>Aspetar, Qatar Orthopaedic and Sports Medicine Hospital, Doha, Qatar

<sup>11</sup>Department of Orthopaedic Surgery, University of Pittsburgh, School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

<sup>12</sup>Crossklinik, Swiss Olympic Medical Center, Basel, Switzerland

<sup>13</sup>Clinique Parc Rambot Provengale, Aix-en-Provence, France

<sup>14</sup>Clinica Ortopedica e Traumatologica III, Rizzoli Orthopedic Institute, Bologna, Italy

<sup>15</sup>Centre for Sports and Exercise Medicine, Queen Mary University of Royal London, London, UK <sup>16</sup>Barts and the London School of Medicine and Dentistry, London, UK

<sup>17</sup>Division of Sports Medicine, Department of Orthopaedic Surgery, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, USA <sup>18</sup>Meir University Hospital, Sapir medical Center, Kfar-Saba, Israel

<sup>19</sup>Swiss Olympic Medical Center, Geneva, Switzerland

<sup>20</sup>Unité d'orthopédie et traumatologie du sport, University

Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland <sup>21</sup>Steadman  
Philippon Research Institute, Vail, Colorado, USA  
<sup>22</sup>Università degli Studi di Milano, IRCCS Policlinico San  
Donato, Milan, Italy  
<sup>23</sup>UCT/MRC Research Unit for Exercise Science and  
Sports Medicine, Department of Human Biology,  
University of Cape Town, Cape Town, South Africa  
<sup>24</sup>World Anti-Doping Agency, Montreal, Canada  
<sup>25</sup>SPORTSMED.SA Sports Medicine Clinic, Adelaide,  
Australia

Accepté le 4 octobre 2010

## RÉFÉRENCES

**Voir article original.**

