

Place du plasma riche en plaquettes dans le traitement de l'arthrose

N. BENYERBAH, F. LAKEHAL, S. MELLAL,
F. RAHMOUNI, M. MOUSSA MEBAREK,
H. DJOUDI, C. HAOUICHAT
Service de Rhumatologie,
CHU Djillali Bounaama, Douera, Alger.

Résumé

Le plasma riche en plaquettes (ou platelet-rich plasma : PRP) est utilisé dans le traitement local (intra-articulaire) de l'arthrose. Il a un effet principalement antalgique démontré. Cet effet serait expliqué par les nombreux médiateurs solubles, comme les facteurs de croissance et les cytokines stockés au sein des plaquettes et qui sont relargués après activation exogène. Ces médiateurs seraient à l'origine de multiples réactions complexes avec les tissus au sein de l'articulation. In vivo, l'effet du PRP semble être favorable sur la prolifération des chondrocytes et leur différenciation. En revanche, les données de la littérature sont beaucoup plus controversées sur l'effet sur les synoviocytes et sur la modulation de l'angiogenèse. Il existe probablement un effet anti-inflammatoire précoce des PRP qui passerait surtout par l'inhibition de la voie NF Kappa B. D'un point de vue clinique, le bénéfice est actuellement sur la douleur et l'amélioration des fonctions articulaires pour le traitement de la gonarthrose. Cependant de multiples variables peuvent interférer sur les résultats des études de comparaison des différents essais cliniques. Du point de vue de la tolérance, les effets indésirables sérieux semblent rares. L'objectif de ce travail est de faire une mise au point sur la place du PRP dans la prise en charge de l'arthrose.

>>> Mots-clés :

Plasma riche en plaquettes, arthrose, traitement local, prise en charge, genou.

Introduction

L'arthrose est considérée comme une maladie articulaire non seulement dégénérative mais également inflammatoire. Il s'agit d'une pathologie complexe qui affecte l'ensemble des tissus articulaires (cartilage, os sous-chondral, membrane synoviale, ligaments, tendons). C'est une atteinte chronique de l'articulation, caractérisée par une



Abstract

Platelet-rich plasma (PRP) is used in the local (intra-articular) treatment of osteoarthritis. It has a mainly demonstrated analgesic effect. This effect could be explained by the many soluble mediators, such as growth factors and cytokines stored within platelets and which are released after exogenous activation. These mediators are believed to be responsible for multiple complex reactions with the tissues within the joint. In vivo, the effect of PRP seems to be favourable on the proliferation of chondrocytes and their differentiation. On the other hand, the data in the literature are much more controversial on the effect on synoviocytes and on the modulation of angiogenesis. There is probably an early anti-inflammatory effect of PRP which would go mainly through inhibition of the NF Kappa B pathway. From a clinical point of view, the benefit is currently on pain and improving joint functions for the treatment of knee osteoarthritis. From a tolerance point of view, serious side effects seem rare including infectious or allergic, but post-injection pain is more common than with other injectable treatments for osteoarthritis. The objective of this work is to clarify the place of PRP in the management of osteoarthritis.

>>> Key-words :

Platelet-rich plasma, osteoarthritis, local treatment, the management, knee.

destruction progressive du cartilage articulaire, conduisant à la douleur et à la perte fonctionnelle.

Actuellement, de nouvelles perspectives thérapeutiques non invasives de médecine régénérative sont testées dans le traitement de l'arthrose, telles que la régénération in vivo du cartilage par thérapie cellulaire ou

l'administration de plasma riche en plaquettes (PRP). Utilisés initialement en implantologie dentaire, les concentrés plasmatiques riches en plaquettes ont bénéficié ces dernières années d'un large essor dans le domaine musculo-squelettique, notamment en médecine du sport et en orthopédie.

Qu'est-ce que le PRP ?

Le plasma riche en plaquette est un volume de plasma autologue enrichi en plaquettes. Il est obtenu grâce à une technique de centrifugation.

Les plaquettes sont des fragments cytoplasmiques des mégacaryocytes de la moelle osseuse. Plusieurs centaines de molécules bioactives sont stockées dans les granules de ces dernières, notamment de multiples facteurs de croissance, des cytokines, des chimiokines, des molécules d'adhésion et des molécules de signalisation.

Une fois prélevé parmi le surnageant des hématies, le concentré plaquettaire est activé (thrombine ou chlorure de calcium) pour permettre le relargage d'un maximum de médiateurs, appelé sécrétome, qui peut contenir jusqu'à 800 constituants de nature protéique^[1,2].

Le PRP est ainsi une source de cytokines et de facteurs de croissance tels que le TGF- β , IGF, PDGF, FGF qui sont susceptibles de déterminer le comportement des cellules, y compris les chondrocytes.

Parmi les principaux composants, on retient des facteurs de croissance (tableau 1), certains médiateurs solubles impliqués dans la résolution de l'inflammation (antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 (IL1-RA, IL-4, IL-8, IL-10, métabolites de l'acide arachidonique, etc.), mais aussi d'autres pro-inflammatoires (IL1, IL6, TNF, alpha-2-macroglobuline, etc.), des médiateurs modulant l'angiogenèse et la coagulation^[3].

Tableau 1 : Facteurs de croissance plaquettaires contenus dans le PRP et effets principaux^[12]

Facteurs de croissance	Rôle dans l'articulation
Transforming growth Factor Beta (TGF)	Régulation de la production de collagène et de la synthèse des protéoglycanes Favorise la prolifération des chondrocytes et leur différenciation Stimule l'angiogenèse Régulation de la sécrétion des autres facteurs de croissance
Hepatocyte growth factor (HGF)	Inhibe la voie pro-inflammatoire NF kappa B Stimule l'angiogenèse
Vascular endothelial growth factor (VEGF)	Augmente l'angiogenèse et la perméabilité vasculaire Favorise la prolifération des cellules endothéliales
Platelet derived growth factor (PDGF)	Augmente l'angiogenèse Prolifération et différenciation des fibroblastes et des ostéoblastes Régulation de la production de collagène et de la synthèse des protéoglycanes
Insuline-like growth factor (IGF)	Inhibe la voie pro inflammatoire NF kappa B Stimule la différenciation et prolifération des ostéoblastes et des chondrocytes Stimule la formation de matrice extracellulaire
Fibrosblast growth factor-2 (FGF)	Favorise la différenciation des chondrocytes et des cellules souches mésenchymateuses Stimule la prolifération des chondrocytes Stimule la production d'acide hyaluronique par synoviocytes Augmente l'angiogenèse
Connective tissue Growth factor (CTGF)	Stimule l'angiogenèse Favorise la différenciation des chondrocytes Favorise l'adhésion plaquettaire

Certains PRP contiennent en outre une quantité variable de cellules de la lignée leucocytaire (L-PRP), pouvant produire des métalloprotéases et des radicaux libres aux effets néfastes articulaires et favoriseraient les douleurs post-injections. Cependant, ces L-PRP auraient un potentiel effet antimicrobien favorable au niveau du site d'injection [4].

Compte tenu de la variabilité de la composition cellulaire des PRP, une nomenclature internationale [5] a été mise au point (PAW classification) qui prend en considération les trois caractéristiques suivantes :

- P : concentration en plaquettes de P1 (faible) à P4 (forte, 5 fois la normale)
- A : type d'activation
- W : type et concentration en globules blancs.

Elle sera indispensable à prendre en compte lors de la comparaison entre les résultats d'études cliniques, pour ne pas tirer de conclusions erronées.

D'un point de vue pratique, il existe une trentaine de kits prêts à l'emploi pour faciliter la préparation du PRP à partir du sang autologue, et sans avoir forcément recours à une structure hospitalière.

Cibles potentielles

Il est difficile de connaître les effets du PRP sur les différents tissus impliqués dans les phénomènes arthrosiques (cartilage, membrane et liquide synovial, os sous-chondral).

In vitro comme in vivo, les interactions entre les différents composants du concentré de médiateurs solubles et les constituants de l'articulation sont complexes et multiples.

a. Chondrocytes

In vitro, un effet chondro-prolifératif des PRP sur des chondrocytes d'origine animale ou sur des chondrocytes humains, est rapporté dans de nombreuses études.

Cet effet mitogène a aussi été démontré sur la culture de cellules fibro-cartilagineuses de type méniscale et sur des cellules souches mésenchymateuses [6-8]. Sur ces dernières, le PRP favoriserait en plus leur recrutement, leur adhésion et leur différenciation vers un phénotype chondrocytaire [9-11].

Certaines études montrent un effet anabolique par les chondrocytes sur la synthèse des protéoglycanes et du collagène de type II, in vitro et sur des modèles animaux mais cela n'a pas été toujours retrouvé par d'autres équipes [12].

b. Synoviocytes et liquide synovial

Une augmentation significative de la production d'acide hyaluronique par les synoviocytes de type B provenant d'articulations arthrosiques lors d'arthroplastie du genou a été rapportée après adjonction de PRP.

La production par les synoviocytes d'HGF, facteur de croissance connu pour limiter la réaction inflammatoire synoviale semble aussi favorisée en présence de PRP.

Les mêmes travaux ne retrouvent pas d'augmentation de la production d'enzymes pro-cataboliques comme la MMP1 et la MMP3 par les synoviocytes.

À l'inverse, d'autres travaux ont mis en évidence une augmentation significative de la production de certaines métalloprotéases (MMP1, MMP9) et de certaines cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL6, IL1) par le tissu synovial [12].

c. Angiogenèse et inflammation articulaire

Le PRP contient des facteurs de croissance proangiogéniques (VEGF, PDGF, TGF, FGF), qui joueraient un rôle dans la cicatrisation de certains tissus endommagés (tendons, fibres musculaires, etc.).

Toutefois, l'angiogenèse non contrôlée peut être délétère dans l'arthrose en participant à l'entretien du processus inflammatoire, en particulier via l'action de VEGF et du TGF. Cependant plusieurs études faites in vitro sur des cellules synoviales n'ont pas montré d'augmentation du VEGF, ni du TGF en présence de PRP.

Cet effet angiogénique limité, malgré la présence de facteurs proangiogéniques, pourrait aussi être expliqué en partie par la présence dans le pool de médiateurs libérés par les plaquettes d'inhibiteurs de l'angiogenèse comme PF4 (platelet factor 4) ou TSP1 (thrombospondin1) [12].

Quant à l'inflammation synoviale, l'effet du PRP est complexe, varie dans le temps et dépend de la concentration en plaquettes mais aussi de la présence ou non de leucocytes (L-PRP). Certains composants du PRP sont ainsi pro-inflammatoires comme certaines cytokines (IL1, TNF) ou de protéines contenues dans les alpha-granules (2 macroglobuline, vitamine D binding protein). Cependant, la majorité des études in vitro vont dans le sens d'une diminution relativement prolongée de l'inflammation notamment en réduisant les effets pro-inflammatoires délétères de l'IL1.

Cet effet anti-inflammatoire passerait majoritairement par l'inhibition de la voie NF B, une des voies majeures dans la physiopathogénie de l'arthrose [13,14]. Cette inhibition serait favorisée par l'augmentation de la production d'IGF et d'HGF par les synoviocytes qui sont des inhibiteurs puissants de la voie NF B.

De nombreuses questions concernant cet effet anti-inflammatoire in vitro des PRP restent cependant en suspens.

Tolérance et contre-indications

L'absence d'effets indésirables graves rapportés dans la littérature peut paraître de prime abord rassurant vu les nombreuses utilisations du PRP dans le domaine ostéoarticulaire.

Les effets indésirables les plus rapportés sont les douleurs dans les suites de l'injection, qui semblent plus fréquentes qu'avec les corticoïdes injectables et les acides hyaluroniques et corrélées à la concentration en plaquettes. Certains auteurs préconisent d'ailleurs que les injections de PRP se fassent exclusivement sous échoguidage pour s'assurer du bon positionnement de l'aiguille ^[15].

Les contres indications absolues sont : syndrome de dysfonction plaquettaire, thrombocytopénie critique, instabilité hémodynamique, septicémie, infection locale sur le site de procédure ^[15].

Les contres indications relatives sont les arthropathies inflammatoires et microcristallines ^[15].

L'utilisation de PRP est déconseillée chez les patients présentant des troubles hémorragiques, des troubles de l'hémostase ou un traitement avec des anticoagulants oraux ou des antiagrégants plaquettaires, un taux de plaquettes sanguines inférieures à 100.000/mm³, la grossesse, au cours d'infection ou dans un contexte tumoral. Concernant le contexte tumoral, cela pourrait être expliqué par la présence de facteurs de croissance dans les PRP et de leurs effets potentiels sur la carcinogenèse, la mise en garde est souvent formulée contre son utilisation à proximité de tissus de nature cancéreuse ou dysplasique.

En termes de co-prescription, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de par leur rôle sur l'inhibition plaquettaire, sont à éviter dans un délai variant de 48 heures à une semaine.

Données cliniques

Malgré la richesse des publications récentes, de nombreuses incertitudes persistent quant à l'utilisation du PRP dans le traitement de l'arthrose.

La question clé est la variabilité de la composition du PRP utilisé dans les différentes études, ce qui constitue une difficulté à la comparaison de son efficacité dans le traitement de l'arthrose par les injections intra articulaires, et limite également la puissance des résultats de ces études. Une autre limite est liée à la diversité des schémas thérapeutiques des injections qui ne fait pas encore l'objet d'un consensus ^[16].

De multiples variables peuvent interférer sur les résultats, qui sont autant de questions restant à résoudre, telle que le procédé de préparation du PRP, le calibre de l'aiguille de prélèvement du sang et lors de l'injection intra articulaire, la concentration en plaquettes, le stockage du PRP, la pré-activation, la concentration en leucocytes, le type d'anticoagulant, l'utilisation d'un anesthésique local, l'injection aveugle ou contrôlée par imagerie, le volume d'injection et sa fréquence, le type et la gravité de la maladie et des facteurs spécifiques au patient (comorbidité) ^[17].

a. PRP dans la gonarthrose

Toutes les études sur le PRP ont démontré un bénéfice clinique sur la douleur et l'amélioration des fonctions articulaires pour le traitement de la gonarthrose.

La majorité des études conclut à une meilleure efficacité du PRP par rapport au placebo, corticostéroïdes et acide hyaluronique.

Lisi et al. Shi et al., sont les premiers à présenter des études utilisant l'arthroscopie et l'IRM comme mesure de suivi. Ainsi à 6 mois post-injection, le PRP réduirait les dégradations cartilagineuses et permettrait de retarder le recours à une chirurgie invasive ^[18].

Riboh et al., se sont intéressés à la concentration en leucocytes du PRP injecté et ont conclu que le PRP pauvre en leucocytes serait plus efficace que celui riche en leucocytes ^[19].

Le PRP étant obtenu à partir du sang prélevé chez le patient, il présenterait un haut niveau de sécurité évitant les infections. Cependant, il a été démontré comme plus douloureux en post-injection.

b. PRP dans la coxarthrose

Les études cliniques sont moins nombreuses par rapport à la gonarthrose. La majorité d'entre elles, a démontré un effet bénéfique sur la douleur et la fonction en se basant sur l'EVA douleur et les scores fonctionnels (Womac et Harris). Cependant, il n'a pas été démontré de supériorité du PRP par rapport à l'acide hyaluronique, dans une indication où l'acide hyaluronique n'a jamais démontré un bénéfice très important jusqu'à présent. Concernant la tolérance, les douleurs post-injection étaient deux fois plus fréquentes dans le groupe PRP.

c. PRP dans l'arthrose de la temporo-mandibulaire (ATM)

L'injection intra-auriculaire de PRP dans le traitement de l'arthrose de l'ATM réduit significativement les douleurs en comparaison à l'acide hyaluronique, au placebo ou à l'absence d'injection et pourrait augmenter la capacité d'ouverture buccale.

Plusieurs études recommandent une injection de 2mL de PRP fortement concentré et hautement purifié. L'arthrocentèse + PRP et l'injection de PRP seule ont été comparées, et ces deux méthodes n'ont pas montré de différence significative. Au plan de l'imagerie, Li et al., ont publié en 2018 des résultats intéressants observant par CBCT (Cone beam computed tomography) une réparation cartilagineuse chez les groupes ayant reçu une injection de PRP. Au plan de la sécurité d'utilisation, aucune complication n'a été relevée à la suite des injections.

Recommandations dans la gonarthrose

La place des injections intra-articulaires de PRP comme traitement symptomatique de la gonarthrose reste débattue malgré de nombreux essais randomisés contrôlés et plusieurs méta-analyses récentes. L'hétérogénéité des protocoles de préparation et d'injection limite aussi l'extrapolation de ces résultats.

Quinze médecins (10 rhumatologues, 4 spécialistes en médecine physique et médecine du sport et 1 radiologue interventionnel) de différents pays francophones, ont été sélectionnés pour leur expertise dans les domaines du PRP et de l'arthrose, formant le GRIP (Groupe de Recherche sur les Injections de PRP). Vingt-cinq recommandations ont finalement été retenues après plusieurs réunions selon la méthode Delphi modifiée afin d'établir un consensus^[20].

Les principales recommandations

- Les injections intra-articulaires de PRP au genou constituent un traitement symptomatique efficace de l'arthrose débutante à modérée.
- Les injections intra-articulaires de PRP dans l'articulation du genou peuvent être utiles dans l'arthrose avec atteinte radiologique sévère.
- Le traitement par PRP devrait être proposé en deuxième intention, après échec d'un traitement pharmacologique per os et/ou non pharmacologique de la gonarthrose.
- Le traitement par PRP ne doit pas être pratiqué en phase congestive de la gonarthrose.
- Une séquence de traitement par PRP dans la gonarthrose peut comporter 1 à 3 injections
- Les PRP pauvres en leucocytes doivent être préférés dans la gonarthrose.
- Les injections de PRP dans la gonarthrose devraient être pratiquées sous guidage échographique ou scopique.
- Les PRP ne devraient pas être mélangés à un anesthésique ou à un corticoïde en intra-articulaire.

Conclusion

Le PRP constitue une arme thérapeutique intéressante. Il garde une place importante dans l'arsenal thérapeutique de la prise en charge de l'arthrose grâce à son effet principalement antalgique et à sa bonne tolérance.

Date de soumission

26 Juin 2020

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Malgouyres A, Bigard X, Alonso A, et al. Variabilité des compositions cellulaires et moléculaires des extraits de concentrés plaquettaires (platelet-rich plasma, PRP). *J Traumatol Sport* 2012;29:236-40.
2. Watson SP, Bahou WF, Fitzgerald D, et al. Mapping the platelet proteome: a report of the ISTH platelet physiology subcommittee. *J Thromb Haemost* 2005;3:2098-101.
3. Kang Y-H, Jeon SH, Park J-Y, et al. Platelet-rich fibrin is a Bioscaffold and reservoir of growth factors for tissue regeneration. *Tissue Eng Part A* 2011;17:349-59.
4. Cieslik-Bielecka A, Gazdzik TS, Bielecki TM, et al. Why the platelet-rich gel has antimicrobial activity? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:303-5.
5. Long JM, Russell RP, Mazzocca AD, et al. The PAW Classification System. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc* 2012 ;28 :998-1009.
6. Sun Y, Feng Y, Zhang CQ, et al. The regenerative effect of platelet-rich plasma on healing in large osteochondral defects. *Int Orthop* 2010;34:589-97.
7. Drengk A, Zapf A, Sturmer EK, et al. Influence of platelet-rich plasma on chondrogenic differentiation and proliferation of chondrocytes and mesenchymal stem cells. *Cells Tissues Organs* 2009;189:317-26.
8. Qi YY, Chen X, Jiang YZ, et al. Local delivery of autologous platelet in collagen matrix simulated in situ articular cartilage repair. *Cell Transpl* 2009;18:1161-9.
9. Park SI, Lee HR, Kim S, et al. Time-sequential modulation in expression of growth factors from platelet-rich plasma (PRP) on the chondrocyte cultures. *Mol Cell Biochem* 2012;361:9-17.
10. Gaissmaier C, Fritz J, Krackhardt T, et al. Effect of human platelet supernatant on proliferation and matrix synthesis of human articular chondrocytes in mono-layer and three-dimensional alginate cultures. *Biomaterials* 2005;26:1953-60.
11. Mishra A, Tummala P, King A, et al. Buffered platelet-rich plasma enhances mesenchymal stem cell proliferation and chondrogenic differentiation. *Tissue Eng Part C Methods* 2009;15:431-5.
12. Paul Ornetti, Geoffroy Nourissat, Francis Berenbaum Quelle place pour les PRP (plasma riche en plaquettes) dans l'arthrose ? / *Revue du rhumatisme* 81 (2014) 466-471.
13. Montaseri A, Busch F, Mobasher A, et al. IGF-1 and PDGF-bb suppress IL-1-induced cartilage degradation through down-regulation of F- B signaling: involvement of Src/PI-3 K/AKT pathway. *PLoS One* [Internet] 2011;6.
14. Van Buul GM, Koevoet WLM, Kops N, et al. Platelet-rich plasma release inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes. *Am J Sports Med* 2011;39:2362-70.
15. Institut de médecine régénérative de l'appareil locomoteur, centre de l'arthrose, Dr A. Silvestre.
16. Ornetti P, Nourissat G, Berenbaum F, Sellam J, Richette P, Chevalier X. Does platelet-rich plasma have a role in the treatment of osteoarthritis? *Joint Bone Spine* 2015. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.05.002.
17. Pourcho AM, Smith J, Wisniewski SJ, Sellon JL. Intraarticular platelet-rich plasma injection in the treatment of knee osteoarthritis: review and recommendations. *Am J Phys Med Rehabil Assoc Acad Physiatr* 2014;93: S108-21. doi:10.1097/PHM.115.
18. Biologic injections for osteoarthritis and articular cartilage damage: can we modify disease? Shi et al, 2017.
19. Effect of leukocytes concentration on the efficacy of PRP in the treatment of knee OA, Riboh et al, 2016.
20. Eymard, Florent et al Injections de Plasma Riche en Plaquettes dans la gonarthrose : recommandations pour la pratique clinique élaborées par un groupe d'experts internationaux, revue du rhumatisme, novembre 2019.