NOUVEAUX TRAITEMENTS CONSERVATEURS DES TENDINOPATHIES CHRONIQUES

J.F. KAUX (1, 2, 3), J.L. CROISIER (1, 2, 3), B. FORTHOMME (1, 2, 3), J.M. CRIELAARD (1, 2, 3)

RÉSUMÉ : Les mécanismes physiopathologiques des tendinopathies s'intègrent dans un contexte plurifactoriel comportant divers facteurs intrinsèques et extrinsèques. Les thérapeutiques «passives» classiques présentent une action limitée. Suite à une meilleure compréhension physiopathologique des tendinopathies, des nouveaux traitements ont été introduits récemment (injections de substances diverses, infiltrations de plasma riche en plaquettes, de cellules souches...) qui permettraient une guérison à plus long terme. En cas d'échec des thérapies conservatrices et en fonction du site anatomique, une approche chirurgicale pourra être envisagée.

MOTS-CLÉS : *Tendinopathies - Infiltrations - Plasma riche en plaquettes - Dérivés nitrés - Acide hyaluronique - Cellules souches*

Les thérapeutiques «passives» classiques des tendinopathies présentent une action limitée (1) ainsi que nous l'avons discuté dans un précédent article de la revue (2). En raison d'une meilleure compréhension physiopathologique des tendinopathies (3), des méthodes plus récentes sont développées : patches de dérivés nitrés, injections de sclérosant, de toxine botulinique A, de plasma riche en plaquettes, d'inhibiteurs de métalloprotéinases, d'acide hyaluronique ou de cellules souches (1). Cet article a pour but d'en présenter les principales caractéristiques et les premiers résultats cliniques observés.

TOPIQUES DE TRINITRATE DE GLYCÉRYLE (PATCHES)

Les radicaux libres d'oxygène, à dose adéquate, stimuleraient la prolifération des fibroblastes (4). Le NO (monoxyde d'azote) initie le processus de cicatrisation et la synthèse de la matrice extracellulaire et du collagène (4-6). Certaines études, dans le cadre des tendinopathies calcanéennes, épicondylaires et de coiffe (sus-épineux), rapportent un effet bénéfique du NO (4, 5, 7). Par contre, une autre étude n'observe aucun effet positif des dérivés nitrés lors

NEW CONSERVATIVE TREATMENTS OF CHRONIC TENDINOPATHIES
SUMMARY : The pathophysiological mechanisms of tendinopathies integrate various intrinsic and extrinsic factors. Classic «passive» therapeutics have a limited action. Because of a better pathophysiological understanding of tendinopathies, more recent treatments (injections of various compounds, infiltrations of platelet-rich plasma, stem cells) would lead to a long-term healing. In case of failure of conservative managements and depending on the anatomical site, a surgical approach may be considered.

KEYWORDS : *Tendinopathies - Infiltrations - Platelet-rich plasma - Nitric oxide - Hyaluronic acid - Stem cells*

du traitement de tendinopathies chroniques (8). L'apparition secondaire de céphalées justifie régulièrement l'interruption de ce traitement (5).

INJECTIONS SCLÉROSANTES

Les injections de polidocanol (5 mg/ml), sous contrôle échographique avec séquence doppler couleur, sclérosent les petits vaisseaux sanguins, responsables de la néovascularisation chronique des tendinopathies; celle-ci est fréquemment associée à une néo-innervation, effectivement susceptible de provoquer une douleur chronique (5). Le flux sanguin capillaire diminue de 25 % après l'injection (9); cependant, certains auteurs soulignent, après sclérothérapie, l'absence de relation entre les images échographiques et la fonction tendineuse (10). Même si les injections de polidocanol réduisent la douleur, leur rôle cicatriciel n'apparaît pas clairement (5). Des études cliniques (de 2 à 7 traitements avec des intervalles de 2 à 6 semaines) rapportent des résultats satisfaisants (à court et long termes) pour les épicondylites, les tendinopathies achilléennes, rotuliennes, quadricipitales et de la coiffe des rotateurs (5, 9, 11, 12). Cependant, des travaux récents soulignent la modeste amélioration de la symptomatologie douloureuse lors du traitement de tendinopathies patellaires (13). Les injections sclérosantes, associées à une rééducation excentrique [voir article précédent : (2)], réduisent la douleur accompagnant ces séances d'exercices de rééducation (9, 14). Des études complémentaires devront définir la standardisation du protocole et l'intérêt d'associer d'éventuelles autres techniques (12).

(1) Service de Médecine physique et Traumatologie du Sport, CHU de Liège, avenue de l'Hôpital, B35, 4000 Liège, Belgique.

(2) Service pluridisciplinaire de Médecine et Traumatologie du Sport (SPORTS²), CHU de Liège, avenue de l'Hôpital, B35, 4000 Liège, Belgique.

(3) Département des Sciences de la Motricité, Université de Liège, Allée des Sports, B21, 4000 Liège, Belgique.

INJECTIONS DE TOXINE BOTULINIQUE A

L'effet positif d'injections de toxine botulique A au niveau du muscle court extenseur radial du carpe a été décrit lors du traitement des épicondylites (15, 16). La parésie musculaire réduit effectivement la traction au niveau de l'enthèse (16). L'inhibition de certaines substances algogènes (ex. glutamate, substance P) et une destruction des fibres pré-ganglionnaires pourraient expliquer l'effet antalgique (15, 16).

INJECTIONS D'INHIBITEURS DE MÉTALLO-PROTÉINASES

La doxycycline et, plus couramment, l'aprotinine, deux inhibiteurs de métalloprotéinases (MMP) sériques, inactivent la plasmine des MMP (17). L'intégrité tendineuse dépend du métabolisme de la matrice extracellulaire, régulé par des enzymes protéolytiques. Diverses modifications ont été décrites au sein du tendon dégénératif dans l'expression et l'activité de nombreuses enzymes dégradant la matrice, en particulier les collagénases (MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-13), les gélatinases (MMP-2, MMP-9), ainsi que l'expression d'inhibiteurs tissulaires de métalloprotéinases (TIMP), augmentant, *in fine*, l'activité enzymatique protéolytique (5, 17, 18) et justifiant l'emploi d'inhibiteurs de MMP. Les injections d'aprotinine entraînent des résultats satisfaisants lors du traitement de tendinopathies rotuliennes (17, 19) : leur efficacité dépasserait celle des injections de corticostéroïdes ou de solution saline (17). L'aprotinine pourrait entraîner la survenue d'une réaction anaphylactique, particulièrement après usage répété. Un délai de 6 semaines entre 2 injections permettrait de réduire un tel risque (17, 20). Cette thérapie serait plutôt réservée aux tendinopathies rebelles. Récemment, ce traitement associé au travail excentrique, ne s'est pas montré plus efficace qu'un placebo associé à la même rééducation (21).

INJECTIONS DE PLASMA RICHE EN PLAQUETTES

Les injections de concentrés plaquettaires («Platelet-Rich Plasma» ou PRP) permettent le traitement de certaines tendinopathies (22, 23). La centrifugation du sang autologue concentre effectivement les plaquettes (24, 25). Différentes techniques de préparation du PRP expliquent la récolte de volumes et de concentrations variables (26-28). L'apport de divers facteurs de croissance (PDGF, IGF-1, VEGF, bFGF, EGF) stimule la synthèse de collagène

et le processus de cicatrisation (29, 30). Lors de la phase précoce de la cicatrisation, les injections de PRP augmentent, au sein du tendon, le nombre de cellules dérivées de la circulation sanguine (31-33). Cette technique a été utilisée, avec succès, dans différents domaines médicaux (chirurgie orofaciale, dermatologie, ophtalmologie...) (31). Certaines études *in vitro* (animales et humaines) objectivent régulièrement un effet bénéfique (32, 34, 35), mais la thérapie spécifique des tendinopathies reste toujours controversée (22, 36, 37). Les études apparaissent difficilement comparables car les modalités de préparation, les caractéristiques qualitatives du PRP (volume, concentration plaquettaire, présence de leucocytes et érythrocytes) (22, 27, 28), la technique d'infiltration et le protocole rééducatif post-injection ne sont pas précisément définis (38, 39). Cependant, nous avons démontré qu'une injection de PRP dans le cadre d'une tendinopathie patellaire proximale, associée à une rééducation excentrique permettait, à 70 % des sujets, de reprendre une activité sportive avec un suivi d'un an (40, 41). Nous avons également démontré que deux infiltrations à 15 jours d'intervalle ne donnent pas de meilleurs résultats qu'une seule (42). Les rares études contrôlées, randomisées et en aveugle, apparaissent non concordantes (40-48). Des études ultérieures devraient permettre la standardisation de cette technique prometteuse (49, 50). Actuellement, aucun effet secondaire grave n'a été rapporté (51).

INJECTIONS D'ACIDE HYALURONIQUE

L'acide hyaluronique (AH) en intra-articulaire exerce un effet positif en cas d'arthrose (52). Quelques études, *in vitro* et *in vivo*, chez l'animal montrent des résultats encourageants au niveau la capacité de l'AH à favoriser le glissement tendineux et à limiter les adhérences ainsi qu'à rendre une meilleure organisation architecturale tendineuse (53, 54). De plus, les injections d'AH pourraient limiter l'effet pro-inflammatoire, en restaurant la visco-élasticité et en stimulant la synthèse endogène d'AH. Ces observations de laboratoire semblent confortées en clinique par les résultats encourageants sur la douleur et la fonction, ainsi que sur la reprise sportive (53, 54). Cependant, des études randomisées contrôlées sont nécessaires pour vérifier ces résultats préliminaires.

INJECTIONS DE CELLULES SOUCHES OU THÉRAPIE GÉNIQUE

Des résultats intéressants ont été observés dans le cadre de lésions tendineuses dégénératives suite à l'injection de cellules souches ou l'usage de la thérapie génique (55, 56). Les cellules souches pluripotentes isolées injectées au niveau de la lésion tendineuse provoquent l'apparition de signaux biochimiques locaux et/ou l'addition des facteurs exogènes entraînant une différenciation de ces cellules pluripotentes en fibroblastes (5). La thérapie génique (incorporation de gènes d'adénovirus) pourrait également améliorer la cicatrisation tendineuse (55). L'injection de cellules synthétisant du collagène serait efficace en cas d'épicondylite rebelle (57). La fiabilité de ces traitements devra soigneusement être évaluée afin d'éviter tout développement cellulaire anarchique.

En conclusion, divers traitements originaux des tendinopathies sont actuellement en cours de développement. Leur usage clinique nécessite, cependant, des études contrôlées qui devront définir les modalités optimales d'application, les risques potentiels et les éventuelles synergies thérapeutiques, en particulier avec les traitements conservateurs classiques des tendinopathies envisagés dans l'article précédent (2).

BIBLIOGRAPHIE

- Kaux JF, Forthomme B, Goff CL, et al.— Current opinions on tendinopathy. *J Sports Sci Med*, 2011, **10**, 238-253.
- Kaux JF, Croisier JL, Forthomme B, Crielaard JM.— Analyse critique des traitements conservateurs classiques des tendinopathies. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 456-460.
- Kaux JF, Crielaard JM.— Tendon et tendinopathie. *J Traumatol Sport*, 2014, **31**, 235-240.
- Murrell GA.— Using nitric oxide to treat tendinopathy. *Br J Sports Med*, 2007, **41**, 227-231.
- Andres BM, Murrell GA.— Treatment of tendinopathy: what works, what does not, and what is on the horizon. *Clin Orthop Relat Res*, 2008, **466**, 1539-1554.
- Glaser T, Poddar S, Tweed B, et al.— Clinical inquiries. What's the best way to treat Achilles tendinopathy? *J Fam Pract*, 2008, **57**, 261-263.
- Paoloni JA, Murrell GA, Burch RM, et al.— Randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of a new topical glyceryl trinitrate patch for chronic lateral epicondylitis. *Br J Sports Med*, 2009, **43**, 299-302.
- Kane TP, Ismail M, Calder JD.— Topical glyceryl trinitrate and noninsertional Achilles tendinopathy: a clinical and cellular investigation. *Am J Sports Med*, 2008, **36**, 1160-1163.
- Knobloch K, Spies M, Busch KH, et al.— Sclerosing therapy and eccentric training in flexor carpi radialis tendinopathy in a tennis player. *Br J Sports Med*, 2007, **41**, 920-921.
- van Sterkenburg MN, de Jonge MC, Sierevelt IN, et al.— Less promising results with sclerosing ethoxysclerol injections for midportion achilles tendinopathy: a retrospective study. *Am J Sports Med*, 2010, **38**, 2226-2232.
- Hoksrud A, Ohberg L, Alfredson H, et al.— Ultrasound-guided sclerosis of neovessels in painful chronic patellar tendinopathy: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med*, 2006, **34**, 1738-1746.
- Rabago D, Best TM, Zgierska AE, et al.— A systematic review of four injection therapies for lateral epicondylitis: prolotherapy, polidocanol, whole blood and platelet-rich plasma. *Br J Sports Med*, 2009, **43**, 471-481.
- Hoksrud A, Torgalsen T, Harstad H, et al.— Ultrasound-guided sclerosis of neovessels in patellar tendinopathy: a prospective study of 101 patients. *Am J Sports Med*, 2012, **40**, 542-547.
- Alfredson H.— Conservative management of Achilles tendinopathy: new ideas. *Foot Ankle Clin*, 2005, **10**, 321-329.
- Placzek R, Drescher W, Deuretzbacher G, et al.— Treatment of chronic radial epicondylitis with botulinum toxin A. A double-blind, placebo-controlled, randomized multicenter study. *J Bone Joint Surg Am*, 2007, **89**, 255-260.
- Wong SM, Hui AC, Tong PY, et al.— Treatment of lateral epicondylitis with botulinum toxin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 2005, **143**, 793-797.
- Orchard J, Massey A, Brown R, et al.— Successful management of tendinopathy with injections of the MMP-inhibitor aprotinin. *Clin Orthop Relat Res*, 2008, **466**, 1625-1632.
- September AV, Cook J, Handley CJ, et al.— Variants within the COL5A1 gene are associated with Achilles tendinopathy in two populations. *Br J Sports Med*, 2009, **43**, 357-365.
- Hennessy MS, Molloy AP, Sturdee SW.— Noninsertional Achilles tendinopathy. *Foot Ankle Clin*, 2007, **12**, 617-641, vi-vii.
- Orchard J, Massey A, Rimmer J, et al.— Delay of 6 weeks between aprotinin injections for tendinopathy reduces risk of allergic reaction. *J Sci Med Sport*, 2008, **11**, 473-480.
- Hoksrud A, Torgalsen T, Harstad H, et al.— Ultrasound-guided sclerosis of neovessels in patellar tendinopathy: a prospective study of 101 patients. *Am J Sports Med*, 2012, **40**, 542-547.
- Kaux JF, Drion P, Croisier JL, Crielaard JM.— Tendinopathies and platelet-rich plasma (PRP): From pre-clinical experiments to therapeutic use. *J Stem Cells Regen Med*, 2015, **11**, P7-P17.
- Creaney L.— Platelet-rich plasma for treatment of Achilles tendinopathy. *JAMA*, 2010, **303**, 1696; author reply 1697-1698.
- Kaux JF, Crielaard JM.— Platelet-rich plasma application in the management of chronic tendinopathies. *Acta Orthop Belg*, 2013, **79**, 10-15.
- Smets F, Croisier JL, Forthomme B, et al.— Applications cliniques du plasma riche en plaquettes (PRP) dans les lésions tendineuses : revue de la littérature. *Science & Sport*, 2012, **27**, 141-153.

26. Leitner GC, Gruber R, Neumuller J, et al.— Platelet content and growth factor release in platelet-rich plasma: a comparison of four different systems. *Vox Sang*, 2006, **91**, 135-139.
27. Kaux JF, Le Goff C, Seidel L, et al.— [Comparative study of five techniques of preparation of platelet-rich plasma]. *Pathol Biol* (Paris), 2011, **59**, 157-160.
28. Kaux JF, Le Goff C, Renouf J, et al.— Comparison of the platelet concentrations obtained in platelet-rich plasma (PRP) between the GPS II and GPS III systems. *Pathol Biol* (Paris), 2011, **59**, 275-277.
29. 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**, 950-959.
30. Kaux JF, Janssen L, Drion P, et al.— Vascular endothelial growth factor-111 (VEGF-111) and tendon healing: Preliminary results in a rat model of tendon injury. *Muscles Ligaments Tendons J*, 2014, **4**, 24-28.
31. Kaux JF, Degrave N, Crielaard JM.— Platelet rich plasma : traitement des tendinopathies chroniques? Revue de la littérature. *Journal de Traumatologie du Sport*, 2007, **24**, 99-102.
32. Kajikawa Y, Morihara T, Sakamoto H, et al.— Platelet-rich plasma enhances the initial mobilization of circulation-derived cells for tendon healing. *J Cell Physiol*, 2008, **215**, 837-845.
33. Kaux JF, Drion P.— Effects of platelet-rich plasma (PRP) on the healing of Achilles tendons of rats. *Wound Repair and Regeneration*, 2012, **20**, 748-756.
34. Kaux JF, Drion P, Croisier JL et al.— Plasma riche en plaquettes et lésions tendineuses. *Rev Med Liege*, 2014, **69**, 72-77.
35. Virchenko O, Aspenberg P.— How can one platelet injection after tendon injury lead to a stronger tendon after 4 weeks? Interplay between early regeneration and mechanical stimulation. *Acta Orthop*, 2006, **77**, 806-812.
36. Mishra A, Woodall J Jr, Vieira A.— Treatment of tendon and muscle using platelet-rich plasma. *Clin Sports Med*, 2009, **28**, 113-125.
37. de Vos RJ, van Veldhoven PL, Moen MH, et al.— Autologous growth factor injections in chronic tendinopathy: a systematic review. *Br Med Bull*, 2010, **95**, 63-77.
38. Kaux JF, Forthomme B, Namurois MH, et al.— Description of a standardized rehabilitation program based on sub-maximal eccentric following a platelet-rich plasma infiltration for jumper's knee. *Muscles Ligaments Tendons J*, 2014, **4**, 85-89.
39. Kaux JF, Drion P, Libertiaux V, et al.— Eccentric training improves tendon biomechanical properties: A rat model. *J Orthop Res*, 2013, **31**, 119-124.
40. Kaux JF, Croisier JL, Bruyere O, et al.— One injection of platelet-rich plasma associated to a submaximal eccentric protocol to treat chronic jumper's knee. *J Sports Med Phys Fitness*. 2014 Jun 19. [Epub ahead of print]
41. Kaux JF, Crielaard JM, Bruyère O, et al.— One-year follow-up of platelet-rich plasma infiltration to treat chronic proximal patellar tendinopathies. *Acta Orthop Belg*, 2015, **81**, 251-256.
42. Kaux JF, Croisier JL, Forthomme B, et al.— Using platelet-rich plasma to treat jumper's knees : exploring the effect of a second closely-timed infiltration. *J Sci Med Sport*. 2015 Mar 21.[Epub ahead of print].
43. Peerbooms JC, Sluimer J, Bruijn DJ, et al.— Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in a double-blind randomized controlled trial: platelet-rich plasma versus corticosteroid injection with a 1-year follow-up. *Am J Sports Med*, 2010, **38**, 255-262.
44. de Vos RJ, Weir A, van Schie HT, et al.— Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010, **303**, 144-149.
45. Thanasis C, Papadimitriou G, Charalambidis C, et al.— Platelet-rich plasma versus autologous whole blood for the treatment of chronic lateral elbow epicondylitis: a randomized controlled clinical trial. *Am J Sports Med*, 2011, **39**, 2130-2134.
46. de Vos RJ, Windt J, Weir A.— Strong evidence against platelet-rich plasma injections for chronic lateral epicondylar tendinopathy: a systematic review. *Br J Sports Med*, 2014, **48**, 952-956.
47. Kaux JF, Crielaard JM.— Tendinopathies et plasma riche en plaquettes (PRP) : applications cliniques. Revue de la littérature. *J Traumatol Sport*, 2012, **29**, 174-178.
48. Kaux JF, Drion P, Croisier JL, et al.— Plasma riche en plaquettes pour le traitement de lésions tendineuses. *J Readapt Med*, 2015, **35**, 333, 181-191.
49. Kaux JF, Bouvard M, Sanchez M., et al.— Réflexions relatives au traitement des tendinopathies par infiltration de PRP. *J Traumatol Sport*, 2015, **32**, 38-40.
50. Kaux JF, Bouvard M, Lecut C., et al. Reflections about the optimisation of the treatment of tendinopathies with PRP. *Muscles Ligaments Tendons J*, 2015, **5**, 1-4.
51. Kaux JF, Croisier JL, Léonard P et al.— Exuberant inflammatory reaction as a side effect of platelet-rich plasma injection in treating one case of tendinopathy. *Clin J Sport Med*, 2014, **24**, 150-152.
52. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al.— OARSIS guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, **22**, 363-388.
53. Kaux JF, Samson A, Crielaard JM.— Tendon et acide hyaluronique. *Science & Sports*, 2015, **30**, 57-65
54. Bagnaninchi PO, Yang Y, El Haj AJ, et al.— Tissue engineering for tendon repair. *Br J Sports Med*, 2007, **41**, e10; discussion e10.
55. Sharma P, Maffulli N.— Tendinopathy and tendon injury: the future. *Disabil Rehabil*, 2008, **30**, 1733-1745.
56. Bolt P, Clerk AN, Luu HH, et al.— BMP-14 gene therapy increases tendon tensile strength in a rat model of Achilles tendon injury. *J Bone Joint Surg Am*, 2007, **89**, 1315-1320.
57. Connell D, Datir A, Alyas F, et al.— Treatment of lateral epicondylitis using skin-derived tenocyte-like cells. *Br J Sports Med*, 2009, **43**, 293-298.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr JF KAUX, Service de Médecine physique et Traumatologie du Sport, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1, Belgique.
Email : jfkaux@chu.ulg.ac.be