

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2020

N° 214

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Mention D.E.S. Médecine Générale

Par

Laura MANSO

Née le 24 Septembre 1986 à San Sebastián, Espagne

**INTERET DE L'INFILTRATION DE PLASMA RICHE EN PLAQUETTES (PRP)
COMME ALTERNATIVE THERAPEUTIQUE DANS LE TRAITEMENT DES
PATHOLOGIES MECANIQUES CHRONIQUES PERIPHERIQUES EN
RHUMATOLOGIE AMBULATOIRE**

Président de thèse : Professeur Jean SIBILIA

Directeur de thèse : Docteur Etienne DAHAN

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2020

N° 214

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Mention D.E.S. Médecine Générale

Par

Laura MANSO

Née le 24 Septembre 1986 à San Sebastián, Espagne

**INTERET DE L'INFILTRATION DE PLASMA RICHE EN PLAQUETTES (PRP)
COMME ALTERNATIVE THERAPEUTIQUE DANS LE TRAITEMENT DES
PATHOLOGIES MECANIKES CHRONIQUES PERIPHERIQUES EN
RHUMATOLOGIE AMBULATOIRE**

Président de thèse : Professeur Jean SIBILIA

Directeur de thèse : Docteur Etienne DAHAN



1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LUDS Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition OCTOBRE 2020
Année universitaire 2020-2021

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**

Directeur général :
M. GALY Michaël



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / PO215	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	NRP6 CS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Arne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Haute-pierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP6 NCS	• Pôle d'imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickaël P0211	NRP6 NCS	• Pôle d'imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIAThierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRET TA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANES Nicolas P0212	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie; Hépatologie; Addictologie Option : Hépatologie
SIBLIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordinateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Csp : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P6 : Pôle

RP6 (Responsable de Pôle) ou NRP6 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépato-digestif Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

MO135 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Amaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0081		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Héléne M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SOLIS Morgane M0123	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre		45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre		50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC		44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre		54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim		54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre		47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil		45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac		45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010	• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil		48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre		54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC		44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
---------------------	-------	---	---

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dr CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GROS-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
 CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
 Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
 Mme STEIB Anrick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
 DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
 NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
 PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
 Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
 BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOEHM-BURGER Neilly (Histologie) / 01.09.20	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZTEJN Claude (Pédoopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
HELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.16 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.69.55.07.08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IJRC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean Sibilia, Président de thèse : Vous me faites l'honneur de présider ce jury et je vous en remercie.

A Messieurs les Professeurs Laurent Arnaud et François Bonnomet, Membres du jury de thèse : Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous en suis reconnaissante.

A Monsieur le Docteur Etienne Dahan, Directeur de thèse : Je te remercie de m'avoir aidée à rédiger cette thèse, avec tant de patience et de bienveillance. Merci de m'élever en tant que médecin et personne.

A Monsieur le Docteur Robert Bader : Vous avez guidé mes premiers pas en tant qu'interne et vous l'avez fait avec beaucoup de bienveillance.

A toute l'équipe de Gastro-Entérologie de l'Unité 3 de l'Hôpital de Mulhouse : Je vous remercie pour votre bonne humeur et bienveillance pendant mon premier semestre d'internat. J'en garde un excellent souvenir.

Aux Docteurs Véronique Wucher, Johny Lenertz et Claude Siegel : Merci pour cet excellent semestre d'internat au sein de votre cabinet. Vous m'avez fait découvrir et aimer la médecine générale. Merci pour votre pédagogie et surtout votre bonne humeur et tous ces partages (culinaires notamment).

A Lucile Haumesser : Merci pour ta bonne humeur, ta patience et ta disponibilité. Cela a vraiment été un plaisir de discuter de statistiques avec toi.

A Nathalie et Christian : Je suis très heureuse de vous avoir rencontrés, et de vous remplacer dans ce cabinet de petit village. J'adore votre façon de voir la vie. J'ai beaucoup de chance de bénéficier de vos conseils, de votre disponibilité et de votre bonne humeur.

Merci à toi **Hakim**. Tu as été le premier médecin que j'aie remplacé, et je ne pouvais pas mieux espérer. Ton écoute, ta bienveillance, ta patience, ta disponibilité et ta bonne humeur (entre autres), m'ont permis de prendre confiance en moi dans mes débuts de remplaçante au cabinet. Toi et Caro m'avez fait me sentir comme à la maison et je vous en suis reconnaissante pour toujours. C'est un grand honneur de t'avoir dans mon jury.

A **Alia** et **Chahinez** : Sélestat forever. Je suis très heureuse de vous compter parmi mes amies. Vous êtes des soutiens sans faille.

A mi primita **Laury** : Je suis tellement contente d'avoir pris mes billets pour le Japon cette année-là. Merci pour ton soutien.

A ma **Camsou, Cédric, Imane, Sophie** : Mes amis du Sud, éparpillés en France et ailleurs, merci pour votre amitié depuis de longues années.

A ma **Twatou** : malgré la distance, tout reste intact.

A ma **Chloé**. Ton amitié m'est précieuse. Merci d'être comme tu es.

A **Marion**, ma Mama: Merci pour tout. Les voyages, les fous rires, les discussions, ton soutien. Tous ces moments m'ont fait découvrir une partie du monde et de moi-même. J'ai hâte de continuer nos découvertes.

A **Julien** : Merci pour ton soutien, ton aide, tes diagrammes, ta bonne humeur, ta façon de surfer sur la vie, encore plus élaborée que la mienne.

A ma **Tius**, mon coup de foudre Alsacien et qui l'est resté, avec qui je partage tout. C'est un bonheur de t'avoir dans ma vie.

A mi **Ama** : no hubiese llegado hasta aquí sin tí. Gracias por el amor que me has dado desde siempre. Te quiero mi mami.

A mi **Aita** : Gracias por todo lo que me has enseñado, de manera tan sutil. Siempre has estado orgulloso de mí, y pienso que es lo que me ha dado tanta fuerza todos estos años. Tu sueño era ser médico...y es una de las razones por las que estoy aquí hoy. Te quiero mi tachito.

Abréviations

ACD = Acide Citrate Dextrose

ACP = Autologus Conditioned Plasma

ADN = Acide DesoxyriboNucleique

AFSSAPS = Agence Française de Sécurité SANitaire des Produits de Santé

AINS = Anti-Inflammatoire Non Steroïdien

AMA = Against Medical Advice

Ang1 = Angiopoïétine1

ARNm = Acide RiboNucleique messenger

bFGF = b Fibroblast Growth Factor

BMP = Bone Morphogenic Protein

CMF = Chirurgie Maxillo-Faciale

CTAD = Citrate Théophylline Adenosine Dipyramidole

EDTA = EthylèneDiamineTétraAcétique

EGF = Epidermal Growth Factor

EVA = Echelle Visuelle Analogique

EVA moy = Echelle Visuelle Analogique moyenne

GR = Globule Rouge

HGF = Hepatocyte Growth Factor

IA = Intra-Articulaire

IGF-1 = Insuline-like Growth Factor-1

IL-10 = Interleukine-10

IMC = Indice de Masse Corporelle

IRM = Imagerie par Résonance Magnétique

L-PRF = Leukocyte-Platelet-Rich Fibrin

L-PRP = Leukocyte-Platelet-Rich Plasma

LP-PRP = Leukocyte Poor-Platelet-Rich Plasma

LR-PRP = Leukocyte Rich-Platelet-Rich Plasma

MEC = Matrice Extra-Cellulaire

MMPs = Matrice MetalloProteases

MPC = Matrice Peri-Cellulaire

P-PRF = Pure-Platelet-Rich Fibrin

P-PRP = Pure-Platelet-Rich Plasma

PAMPs = Pathogen-Associated Molecular Patterns

PDGF = Platelet-Derived Growth Factor

PGE2 = Prostaglandine E2

PPP = Plasma Pauvre en Plaquettes

PRF = Plasma Riche en Fibrine

PRP = Plasma Riche en Plaquettes

RCT = Randomized Controlled Trial

S1P = Sphingosine-1-Phosphate

Sd F-P = Syndrome Femoro-Patellaire

TGF- β = Transforming Growth Factor- β

TLR = Toll-Like Receptor

TNF-alpha = Tumor Necrosis Factor-alpha

VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor

Table des matières

1	INTRODUCTION.....	22
1.1	Le PRP.....	22
1.1.1	Définition	22
1.1.2	Historique des concentrés plaquettaires autologues.....	22
1.1.3	Procédure d'obtention du PRP : les 4 étapes	28
1.1.4	Composition du PRP	30
1.1.5	En 2020 : pas un mais « des » PRP	34
1.1.6	Exemples de kits disponibles en France	42
1.2	MECANISMES D'ACTION DU PRP	43
1.2.1	Processus d'angiogenèse.....	43
1.2.2	Régénération et cicatrisation tissulaire.....	44
1.2.3	Rôle modulateur dans l'inflammation.....	46
1.2.4	Synthèse des actions bénéfiques plaquettaires lors de l'injection de PRP	48
1.2.5	Intérêt des leucocytes dans le PRP	49
1.2.6	Intérêt des globules rouges dans le PRP	49
1.3	ARTHROSE ET TENDINOPATHIES	50
1.3.1	Arthrose.....	50
1.3.2	Tendinopathies.....	57
1.4	LE PRP DANS LES PATHOLOGIES MECANIQUES PERIPHERIQUES.....	62
1.4.1	Les indications articulaires	62
1.4.2	Les indications tendineuses.....	65
1.4.3	Contre-Indications.....	68
1.4.4	Focus sur certaines situations particulières	69
1.5	INTERET DE L'INJECTION INTRA-ARTICULAIRE DE PRP	70
1.5.1	Le PRP a une influence sur « l'environnement IA ».....	70
1.6	INTERET DE L'INJECTION INTRA-TENDINEUSE DE PRP.....	73
1.6.1	Le PRP a une influence sur « l'environnement tendineux ».....	73
1.6.2	Intérêt du PRP en intra-tendineux (études in vitro)	74
2	PATIENTS ET METHODES.....	76
2.1	Design de l'étude	76
2.2	Population.....	76
2.2.1	Auto-kinésithérapie	76
2.2.2	Critères d'inclusion	77
2.2.3	Critères d'exclusion.....	77
2.2.4	Période d'inclusion de notre cohorte	78
2.2.5	Constitution des groupes de l'étude	78
2.2.6	Description des groupes de l'étude.....	79
2.2.7	Données épidémiologiques de chaque groupe	81
2.2.8	PRP choisi.....	82
2.3	Procédure d'obtention du PRP.....	84
2.4	Outils d'évaluation	85
2.4.1	Evaluation de la douleur : le choix de l'outil EVA	85
2.4.2	Evaluation de la satisfaction globale	85
2.5	Objectifs.....	86
2.5.1	Objectif principal.....	86
2.5.2	Objectifs secondaires	86
2.5.3	Objectifs tertiaires	86

2.6	Critères de jugement	87
2.6.1	Critère de jugement principal	87
2.6.2	Critères de jugement secondaires	87
2.7	Choix de l’outil Statistique	87
3	RESULTATS	89
3.1	Objectif principal : évaluation de la variation de l’EVA moyenne douleur avant/après infiltration de PRP	89
3.1.1	Dans le groupe évalué à 6 semaines	89
3.1.2	Dans le groupe évalué à 3 mois	90
3.1.3	Dans le groupe évalué à 6 mois	91
3.1.4	Dans le groupe évalué à 12 mois	92
3.1.5	Aux 4 temps d’évaluation : synthèse	93
3.1.6	Focus sur l’indication « gonarthrose »	93
3.2	Objectifs secondaires : évaluation de la variation de l’EVA moyenne douleur avant/après infiltration de PRP en fonction de l’influence de différents facteurs.....	95
3.2.1	Influence de la pratique d’une auto-kinésithérapie post-infiltrative	95
3.2.2	Influence d’un traitement par visco-supplémentation dans les 6 semaines précédant le geste (indication gonarthrose uniquement)	98
3.2.3	Influence du volume de PRP injecté (uniquement pour la gonarthrose)	99
3.2.4	Influence du stade radiologique dans la gonarthrose en regroupant les temps d’évaluation	100
3.2.5	Influence du caractère fissuraire ou non dans les épicondylites en regroupant les temps d’évaluation	100
3.2.6	Influence du sexe, de l’IMC en regroupant les temps d’évaluation	101
3.3	Objectifs tertiaires.....	102
3.3.1	Evaluation de la douleur per-geste.....	102
3.3.2	Evaluation de la satisfaction des patients	104
4	DISCUSSION	106
4.1	La méthodologie.....	106
4.2	Analyse de nos résultats	108
4.2.1	Analyse de nos résultats dans l’indication « Tendinopathie ».....	108
4.2.2	Analyse de nos résultats dans l’indication « Arthrose »	109
4.2.3	Analyse de nos résultats dans le syndrome fémoro-patellaire.....	111
4.3	Tolérance et ressenti douloureux du geste d’injection	112
4.4	Existe-t-il un profil de patient idéal pour le PRP ?	113
4.5	Perspectives.....	114
5	CONCLUSION	115
6	BIBLIOGRAPHIE	117

1 INTRODUCTION

1.1 Le PRP

1.1.1 Définition

Le plasma riche en plaquettes (PRP) est une solution plasmatique contenant une concentration élevée en plaquettes obtenue par centrifugation d'un prélèvement de sang périphérique du patient (prise de sang).

Autrement dit, le PRP est un plasma composé à plus de 95% de plaquettes avec une concentration plaquettaire en moyenne 2 à 3 fois supérieure à celle du sang périphérique.

C'est une préparation autologue car elle provient d'un prélèvement sanguin d'un seul patient et est à destination de ce même patient. Cette caractéristique lui confère ainsi une autre appellation : ACP pour « Autologus Conditioned Plasma » en anglais, ou Plasma Autologue Conditionné en français.

Une fois relargués en masse sur site, les facteurs de croissance, contenus à la fois dans le plasma et dans les granules α des plaquettes, vont permettre d'amplifier et d'accélérer les étapes de cicatrisation et de régénération tissulaire. Ce sont ces propriétés qui sont à l'origine de l'efficacité du PRP.

Ainsi, par son processus d'obtention et son utilisation autologue, le PRP utilise les propriétés naturelles contenues dans le sang périphérique du patient sans modification, ajout ou transformation et fait du patient son propre thérapeute.

1.1.2 Historique des concentrés plaquettaires autologues

1.1.2.1 Les colles de fibrine hétérologues

C'est au cours des années 1760 que William Hewson (1739-1774), chirurgien anatomiste anglo-saxon, déclara que la coagulation ne reposait pas sur les cellules mais sur une substance qu'il appela alors « lymphe coagulable » (1).

Le terme « fibrine » fut introduit en 1801 par Antoine-François Fourcroy (1755-1809), chimiste français, qui évoqua également l'existence de son précurseur soluble dans le plasma (2) que Rudolph Virchow (1821-1902) nommera « fibrinogène » en 1847, et qui ne sera isolé qu'à partir de 1879 selon une méthode toujours utilisée de nos jours (2)(3).

En 1909, Salo Bergel eut l'idée d'utiliser la fibrine sous forme de poudre (en séchant du plasma) pour son rôle hémostatique dans la cicatrisation des plaies (4).

Cette application vit son essor lors la 2eme Guerre Mondiale dans le but de « coller » les greffes de peau chez des soldats présentant de graves brûlures (5).

Vers la fin de la guerre, Conkrite, ainsi que Tidrick et Warner développèrent la première colle biologique riche en fibrine qu'ils obtinrent en mélangeant de la thrombine bovine au fibrinogène (6) : la nouveauté résidait dans l'adjonction de thrombine, laquelle entraînait l'activation et la transformation du fibrinogène en fibrine, permettant ainsi d'obtenir un gain de concentration en fibrine. Mais, et bien qu'ambitieux, ce procédé fut progressivement abandonné en raison du faible pouvoir adhésif de ces colles biologiques.

Cependant conscients de leur potentiel thérapeutique, l'équipe de Matras et al. poursuivit leurs travaux et émit l'hypothèse qu'un taux initial en fibrinogène trop bas était la raison de ce faible pouvoir adhésif (6). Afin de remédier à ce problème, il fût décidé de collecter de grandes quantités de plasma via des banques de sang. Ainsi, en mélangeant de grandes quantités de fibrinogène à de la thrombine et du calcium, ils obtinrent en 1972 la 1^{ère} « véritable » colle de fibrine cryoprécipitée (7), laquelle sera utilisée chez l'Homme en chirurgie maxillo-faciale à partir de 1975 (8).

Cependant cette méthode d'obtention nécessitant des milliers de dons de sang, elle exposait de ce fait à un risque important de contaminations. Finalement, en 1978 la Food and Drug Administration (FDA) prononça son interdiction (6). La principale raison en fut son caractère hétérologue.

1.1.2.2 Les colles de fibrine autologues

Par la suite les colles de fibrine devinrent autologues (9), mais là encore, leurs utilisations ne rencontrèrent pas le succès et sont encore à ce jour limitées en raison en grande partie de la complexité des protocoles d'obtention et de leurs coûts élevés de production.

1.1.2.3 Découverte des concentrés plaquettaires autologues

La fin des années 1970 fut marquée :

- Par l'ajout de concentrés de plaquettes aux colles de fibrine autologues pour leur rôle dans l'hémostase (10). On vit ainsi apparaître de nouveaux « gels plaquettaires » contenant des plaquettes, du fibrinogène et de la thrombine (11).
- Et d'autre part par une grande avancée scientifique issue des travaux de l'équipe de Ross et al. (12), qui en se polarisant sur la structure des plaquettes et leurs fonctions, aboutirent à la découverte du potentiel de régénération des plaquettes sur les tissus et leurs actions in vitro sur la prolifération de cellules musculaires lisses. Ce fut la découverte des facteurs de croissance plaquettaires.

De la combinaison de ces nouvelles découvertes et de leurs excellents résultats obtenus sur des plaies chroniques ulcéreuses, l'équipe de Knighton et al. introduit en 1986 pour la première fois la notion de facteurs de cicatrisation dérivés des plaquettes en application topique (13).

1.1.2.4 Naissance du « PRP » comme on l'entend aujourd'hui

Indépendamment de leurs rôles dans la phase primaire de l'hémostase, les plaquettes ont une action dans le processus d'angiogenèse, dans la régénération tissulaire et enfin sur la modulation de la réponse inflammatoire ; l'ensemble étant médié par un pool de cytokines dont certaines sont des facteurs de croissance.

Avec les avancées techniques, l'isolement d'un concentré plaquettaire à partir d'un seul donneur fût possible, simple et reproductible. Devenu autologue et simple d'obtention, le concentré plaquettaire s'affranchissait ainsi de ce qui était principalement reproché aux colles de fibrines hétérologues, en particulier le risque de contamination infectieuse.

A partir de 1997, tous les concentrés plaquettaires furent regroupés sous le nom de Platelet-Rich Plasma ou PRP (10) et ont commencé à connaître un essor tout d'abord en chirurgie maxillo-faciale (14), puis dans d'autres spécialités médico-chirurgicales comme la dermatologie, l'ophtalmologie, la stomatologie.

Il s'agit d'un terme générique et désigne un Plasma riche en Plaquettes. Le PRP regroupe en fait de nombreux et différents types de concentrés plaquettaires, dont les points communs sont le caractère autologue et qu'ils soient injectables (en application locale, ils prennent le nom de PRF pour Plasma Riches en Fibrine ou colles de fibrine de 2^{ème} génération) (15).

De nombreuses classifications ont été publiées depuis, dont celle de David Dohan Ehrenfest (11) qui apparaît comme la plus simple : elle sépare les PRP des PRF qui sont à leur tour chacun séparés en fonction de leur richesse en leucocytes (Tableau 1).

Une autre classification connue dans le milieu sportif (dont l'essor est plus tardif) est celle de Allan Mishra (16), qui divise cette fois-ci que les PRP en 4 groupes en fonction de leur richesse en plaquettes et en leucocytes et en fonction de la présence ou non d'un activateur.

NOM	Concentration en leucocytes	Concentration en fibrine
P-PRP ou LP-PRP	-	-
L-PRP ou LR-PRP	++++	-
P-PRF	-	+++++
L-PRF	++++	++++

Tableau 1 : Classification des PRP selon David Dohan Ehrenfest publiée en 2009.

P-PRP : Pure-Platelet-Rich Plasma, *LP-PRP* : Leukocyte Poor-Platelet-Rich Plasma, *L-PRP* : Leukocyte-Platelet-Rich Plasma, *LR-PRP* : Leukocyte Rich-Platelet Rich Plasma, *P-PRF* : Pure-Platelet-Rich Fibrin, *L-PRF* : Leukocyte-Platelet-Rich Fibrin.

1.1.2.5 Premières utilisations du PRP en médecine du sport

Dans les années 1990, les PRP commencent à gagner en popularité notamment en raison de leurs utilisations en médecine du sport et traumatologie du sport par M. Sanchez au pays Basque espagnol (17), Mishra en Californie (18) et en France grâce à Bénézis. Mais un événement va faire du PRP « LE » traitement incontournable en traumatologie du sport et en médecine du sport (*Figure 1*). Nous sommes en 2009 et cette année-là ce sont les Steelers de Pittsburgh (Pennsylvannie, US) qui gagneront la finale du Super Bowl. Cette victoire est due, dit-on à la guérison de deux de leurs superstars, blessées et miraculeusement rétablies à temps pour jouer le match (19) suite à un traitement de PRP. La planète sport a trouvé son nouveau traitement. Depuis, de nombreuses stars et superstars ont recours au PRP. Citons Tiger Woods, Raphael Nadal, Kobe Bryant, Neymar.



Figure 1: “A Promising Treatment for Athletes, in Blood”

Nous sommes en 2009 et cette année-là ce sont les Steelers de Pittsburgh (Pennsylvannie, US) qui gagneront la finale du super bowl. Cette victoire est due, dit-on à la guérison de deux de leurs superstars, blessées et miraculeusement rétablies à temps pour jouer le match, suite à un traitement de PRP. La planète sport a trouvé son nouveau traitement.

Article paru dans « The New York Times » par Alan Schwarz, 16 Février 2009 (19).

1.1.2.6 Cadre juridique et autorisations du PRP en France en 2020

Les autorisations sont au nombre de trois et sont les suivantes :

- 1. Loi de bioéthique votée le 08 juin 2004 et publiée le 07 aout 2004 au Journal

Officiel précise dans :

Les articles L.1242-1 et L.1243-6 : « la possibilité de prélever et d'administrer des tissus ou cellules dans les cabinets médicaux ou dentaire ».

L'article L.1243-3 : « prélever et utiliser des tissus ou cellules, à des fins thérapeutiques autologues dans le cadre d'une seule et même intervention médicale ».

- 2. Avis de l'AFSSAPS « le produit final obtenu n'est pas un produit sanguin labile au sens de l'article L1221-8 du code de la santé publique et ne correspond pas aux caractéristiques des PSL... ».
- 3. Avis de l'AMA en 2011 (Agence Mondiale Anti-dopage) : « non dopant et non soumis à une déclaration ».

En France, l'utilisation de produits autologues plaquettaires en injection locale est autorisée depuis la loi de bioéthique du 07 aout 2004 complétée par un amendement.

1.1.3 Procédure d'obtention du PRP : les 4 étapes

1.1.3.1 Étape 1 : Prélèvement sanguin périphérique

Les anciennes méthodes de recueil étaient lourdes. Il s'agissait d'un prélèvement d'environ 450mL de sang et étaient réalisées au sein d'une structure hospitalière (10).

Les dispositifs actuels permettent de prélever une quantité beaucoup plus faible et peuvent être réalisés en ambulatoire. Il s'agit d'une prise de sang (*Figure 2*) dont le volume dépend du kit et de l'utilisation finale du PRP souhaitée (en général aux alentours de 15 à 30mL). Selon certains kits, il est nécessaire de prélever 2 tubes de sang périphérique d'environ 40mL chacun.

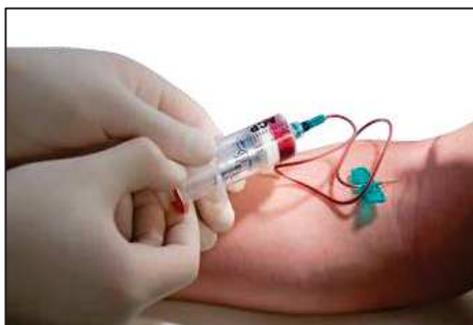


Figure 2 : Exemple de Kit de prélèvement veineux. Ici celui de la société Arthrex®.

1.1.3.2 Étape 2 : Centrifugation

La force centrifuge générée va permettre de séparer les différents composants du sang périphérique, les éléments les plus lourds étant entraînés au fond du tube.

Après une centrifugation on obtient 3 phases (*Schéma 1*) :

- La couche inférieure (au fond du tube) : constituée de globules rouges, environ 5000000 /mm³ de sang.
- Au milieu, une très fine couche : le *buffy coat* ou manteau blanc ou couche leucocytaire qui contient surtout des leucocytes, mais également quelques plaquettes.
- La couche supérieure ou surnageant : constituée par le plasma. C'est dans cette fraction que se trouvent les plaquettes ainsi qu'une très faible quantité de leucocytes.

Il est important de prélever le plasma dans sa totalité. En effet, le tiers inférieur du plasma est la zone qui contient le gradient de concentration en plaquettes le plus élevé (2,5 à 3 fois plus de plaquettes par rapport au sang total du patient).

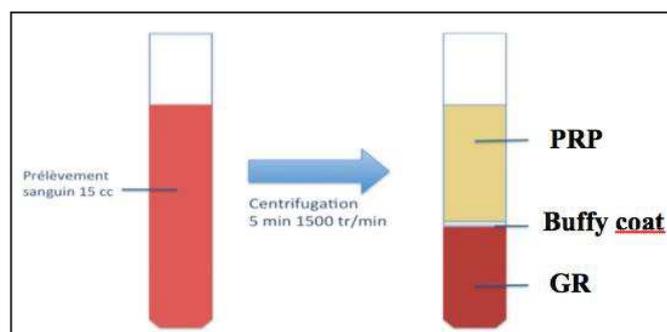


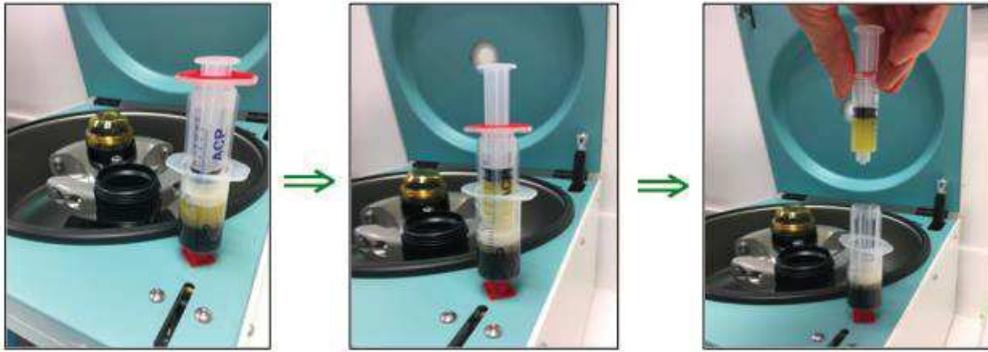
Schéma 1 : Obtention de 3 phases après centrifugation : au fond les globules rouges, le Buffy coat ou manteau blanc qui représente la couche intermédiaire et le surnageant : le PRP.

Cette étape de centrifugation permet de passer d'une solution (le sang total) dont la concentration plaquettaire est aux alentours de 4% à une solution composée à plus de 95% de plaquettes (le PRP), < 500 leucocytes/mm³ et < 50000 globules rouges/mm³ (20). En comparaison, un échantillon de sang comprend 93 % de globules rouges, 6 % de plaquettes et 1 % de globules blancs.

1.1.3.3 Étape 3 : Récupération du PRP via le Kit fourni

Les techniques de récupération du surnageant (le PRP) avec ou sans le *buffy coat* varient en fonction des kit fournis par les laboratoires.

A titre d'exemple, le kit Arthrex[®], choisi pour notre étude, utilise une double seringue pré-montée (grande seringue recueillant le sang périphérique et une petite seringue au centre permettant de récupérer le surnageant après centrifugation (*Figures 3, 4 et 5*)).



Figures 3,4 et 5 : Les différentes étapes de récupération du PRP après centrifugation via le kit Arthrex®.

Photo de la collection du Dr DAHAN

1.1.3.4 Étape 4 : Injection de PRP

Le site d'injection dépend de la lésion à traiter. Ainsi, il peut être intra-articulaire, intra-tendineux, péri-tendineux mais aussi intra-méniscal et intra-musculaire.

Comme pour tous les autres gestes similaires, les injections de PRP répondent au respect des normes d'asepsie.

Il est important de noter que toute anesthésie locale préalable doit être évitée. En effet, l'utilisation d'un anesthésique est déconseillé car il semble altérer fortement les propriétés thérapeutiques du PRP (21).

L'usage d'un guidage par imagerie (échographie, scopie ou scanner) est indispensable car il permet d'augmenter la précision du geste et donc son efficacité.

1.1.4 Composition du PRP

1.1.4.1 Les plaquettes

Les plaquettes ou thrombocytes sont les plus petits éléments figurés du sang. Elles résultent de la fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes issus de la moelle osseuse, et sont donc anucléées.

Le taux plaquettaire sanguin moyen est compris entre 150000 et 450000/mm³.

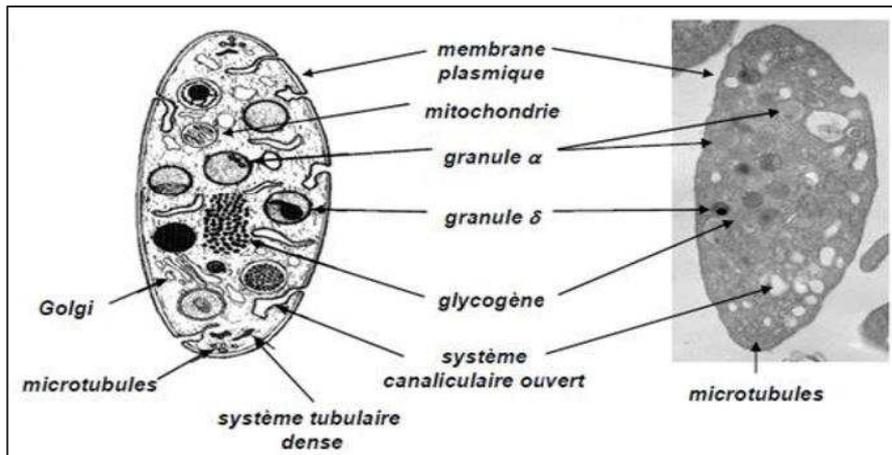


Schéma 2 : composition d'une plaquette (22).

En intra-cytoplasmique il existe 3 différents types de granulations :

- Les granulations alpha. On compte entre 50 et 80 granules alpha par unité contenant chacune une trentaine de protéines actives dont des facteurs de coagulation (fibrinogène, facteur de Willebrand, fibronectine) et des facteurs de croissance (PDGF, VEGF, IGF, TGF...) ainsi que de l'albumine et des immunoglobulines.
- Les granulations denses contenant du calcium, de l'ADP et de la sérotonine (activateur de la vasoconstriction).
- Les granules lambda correspondant aux lysosomes impliqués dans la lyse du thrombus.

1.1.4.2 Le plasma

Le sang total est composé à 55% de plasma, liquide jaunâtre visqueux dans lequel baignent les cellules sanguines. Sa composition (en dehors des cellules) est la suivante :

- 91 % d'un solvant représenté par l'eau.
- 7 % de solutés organiques ou protéines du sang : albumine à 54%, globulines à 38%, fibrinogène à 7%, substances azotées non protéiques (urée, créatinine), glucose, lipides (triglycérides et cholestérol), cytokines (dont des facteurs de croissance) et vitamines.

- 2 % de solutés minéraux ou nutriments : cations (Na⁺, Ca²⁺, K⁺, Mg⁺), anions (Cl⁻, PO₄³⁻, SO₄²⁻), oligo-éléments (fer, iode, zinc, cuivre, fluor).
- Gaz respiratoires en quantité infinitésimale : O₂, CO₂.

Les facteurs de croissances majoritairement retrouvés dans le plasma sont l'IGF-1 et le HGF.

1.1.4.3 Les facteurs de croissance et cytokines anti-inflammatoires

Les facteurs de croissance font partie de la grande famille des cytokines. Le PRP en contient un grand nombre, variable en fonction de chaque individu et du protocole d'obtention du PRP (23) (24).

Lors de leur activation et pendant la première heure, les plaquettes vont relarguer de façon massive le contenu de leurs granules cytoplasmiques. Environ 70% des facteurs de croissance plaquettaires sont secrétés dans les 10 premières minutes et 95% à la fin de la 1^{ère} heure (25) (26).

Ce relarguage va se prolonger pendant encore 7 jours en raison la synthèse de nouvelles cytokines (27). Au total, ce sont plus de 800 protéines, dont des facteurs de croissance, qui vont être libérés (28). Ceux retrouvés en plus grande quantité sont résumés dans le *Tableau 2*.

L'utilisation des facteurs de croissance est particulièrement intéressante en raison de deux de leurs propriétés que sont d'une part leurs actions positives sur la régénération tissulaire et d'autre part leurs actions anti-inflammatoires.

Le BMP, PDGF, le VEGF, l'EGF, le FGF, l'IGF-1, HGF et le TGF-β sont les principaux facteurs de croissance responsables d'une stimulation de la prolifération, de la différenciation et migration cellulaire (29).

L'interleukine-10 (IL-10) et le TNF-bêta ont une action anti-inflammatoire recherchée dans les poussées congestives d'arthrose ou les dans les tendinopathies aiguës et inflammatoires. Notons

cependant que leurs actions sont modulables et parfois combinées (exemple du TGF- β qui a une action anti-inflammatoire mais qui stimule la prolifération des chondrocytes ainsi que l'angiogenèse).

De manière surprenante, on retrouve aussi du TNF- α , de l'IL-1 ou encore de l'IL-6, dont l'action pro-inflammatoire est contre-balanç e par une action sur une prolifération tissulaire.

NOM	Action de r�eg�eneration	Action anti-inflammatoire
PDGF	+	
VEGF	+	
EGF	+	
IGF-1	+	
HGF	+	
bFGF	+	
BMP	+	
TGF- β 1	+	+
IL-10		+
IL-1	+	-
IL-6	+	-
TNF- α	+	-

Tableau 2. Facteurs de croissance du PRP ayant une implication majeure sur la réparation tissulaire et leurs pouvoirs anti-inflammatoires.

PDGF : Platelet Derived Growth Factor, VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor, EGF : Epidermal Growth Factor, IGF-1 : Insuline-like Growth Factor-1, HGF : Hepatocyte Growth Factor, bFGF: basic Fibroblast Growth Factor, BMP : Bone morphogenic protein, TGF-b eta1: Transforming Growth Factor-bêta, IL-10/1/6 : Interleukine-10/1/6, TNF-alpha : Tumor Necrosis Factor-alpha.

Il est difficile de donner une concentration de chaque facteur de croissance tant elle varie en fonction des processus d'obtention du PRP.

A titre d'exemple, sont données dans le *Tableau 3*, en nombres de fois par rapport à celle du sang périphérique, les concentrations des principaux facteurs de croissance dans le PRP de chez Arthrex®.

ARTHREX® APC	PDGF	EGF	VEGF	TGF-B1	IGF-1	HGF
	25x	5-11x	5-11x	1-5x	1-5x	?

Tableau 3 : Données issues de l'équipe Eppley BL et al. « Platelet quantification and growth factor analysis from PRP : implications for wound healing (23).

1.1.4.4 Les leucocytes et les globules rouges

Certains PRP sont riches en leucocytes principalement en raison de leurs rôles de défense spécifique de l'organisme. Dans d'autres PRP, les globules rouges entrent dans leur composition. Ces derniers tendent à ne plus être utilisés. Nous y reviendrons plus en détail dans les chapitres 1.1.5.4.2 et 1.1.5.4.3.

1.1.5 En 2020 : pas un mais « des » PRP

1.1.5.1 De nombreux paramètres influent sur la composition du PRP

Il existe de nombreuses méthodes d'obtention du PRP à l'origine non pas d'un mais de multiples PRP dont les compositions diffèrent les unes des autres.

Il existe de nombreuses controverses, notamment sur l'ajout ou pas d'un anticoagulant et/ou d'un activateur ainsi que sur la présence de globules blancs et/ou rouges dans la composition du PRP.

1.1.5.2 En fonction de la centrifugation

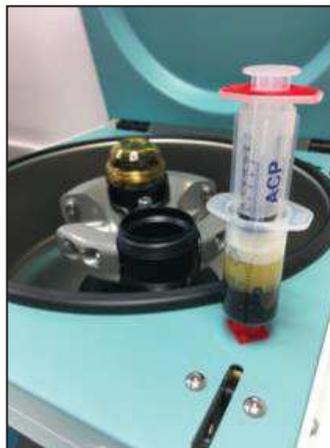
1.1.5.2.1 Protocoles à simple ou double centrifugation

1.1.5.2.1.1 Protocoles à simple centrifugation

Il n'y a qu'une seule et unique centrifugation (*Figures 6 et 7*). A l'arrêt de la centrifugation, on prélève le surnageant ainsi que parfois, en fonction des kits utilisés, la couche intermédiaire ou *buffy coat* qui elle est riche en leucocytes. Le PRP obtenu est soit du L-PRP (riche en leucocytes) soit du P-PRP (pur ou pauvre en leucocytes encore appelé LP-PRP).



*Figure 6 : Positionnement de la seringue remplie de sang périphérique dans le rotor.
Photo de la collection du Dr DAHAN*



*Figure 7 : Après centrifugation obtention de 3 strates.
Photo de la collection du Dr DAHAN*

Certains auteurs privilégient cette technique de simple centrifugation car elle préserverait la qualité des plaquettes en respectant leur morphologie (30).

1.1.5.2.1.2 Protocoles à double centrifugation

Il existe des protocoles à double centrifugation dont l'intérêt est d'obtenir un PRP plus concentré en plaquettes mais au prix d'un volume final plus petit.

Après avoir subi une 1^{ère} centrifugation et avoir obtenu une séparation en 3 phases, le surnageant et le *buffy coat* sont prélevés et sont centrifugés se soldant de nouveau par l'obtention de 3 strates :

- Quelques globules rouges résiduels au fond du tube.
- Le PRP.
- Le Plasma Pauvre en Plaquettes ou PPP qui est la couche superficielle du surnageant.

Cette double centrifugation voit sa justification dans le fait que pour certains auteurs, la concentration plaquettaire est à privilégier au volume (31)(14).

1.1.5.2.2 Caractéristiques et vitesse de centrifugation

La vitesse de centrifugation varie entre 1300 et 3000 g (32), et dans les protocoles à double centrifugation, s'ajoute une centrifugation lente, entre 100 à 400 g (31).

La durée quant à elle peut varier entre 5 à 15 minutes.

Ainsi, chaque kit a des protocoles de centrifugation aux caractéristiques et vitesses qui leur sont propres, influant sur les plaquettes et donc sur la qualité du PRP.

1.1.5.2.3 Volume total de PRP obtenu

D'après l'étude comparative de Kaux et al., le volume de PRP obtenu peut varier entre 0.3 à 6mL en fonction du kit utilisé (33) or le volume de PRP injecté est corrélé au nombre de plaquettes délivrés. Il est important d'adapter le volume injecté à la lésion traitée.

1.1.5.3 En fonction d'un ajout

1.1.5.3.1 D'un anticoagulant

Sur le marché français, plusieurs types d'anticoagulants peuvent être présents, en fonction du kit choisi : l'héparine, l'EDTA, le citrate de sodium, l'acide citrate dextrose (ACD), le citrate-theophylline-adenosine-dipyrimidole (CTAD).

Le but de l'anticoagulant est d'éviter la formation de caillots de fibrine afin de garder un maximum de plaquettes disponibles (non agrégées) au moment de l'injection du PRP (34). Cependant il peut entraîner des dommages biochimiques, structurels et fonctionnels sur les plaquettes (35).

Ainsi l'adjonction d'un anticoagulant est un sujet controversé avec les « pro » (34) et les « anti » anticoagulants.

Il existe également une controverse entre l'anticoagulant utilisé. Certains auteurs défendent l'ACD comme le meilleur anticoagulant (35)(36)(37), alors que plus récemment d'autres suggèrent que l'EDTA est aussi efficace voire plus intéressant en préservant davantage la quantité et la qualité des facteurs de croissance plaquettaires (34)(38).

Afin d'éviter qu'un caillot ne se forme, les laboratoires commercialisant les kits sans anticoagulant recommandent simplement de limiter au maximum le délai entre le prélèvement veineux et l'étape de centrifugation. Il est communément admis que le délai doit être inférieur à 20 minutes.

1.1.5.3.2 D'un activateur

Il n'y a pas de consensus concernant l'ajout ou non d'un activateur qui est le plus souvent de la thrombine ou du chlorure de Calcium.

Les « pro » affirment qu'il permet une libération sur site plus rapide des granules cytoplasmiques des plaquettes (39)(40), tandis que les « anti » affirment que l'activateur altère

la qualité du PRP, notamment via « l'engluage » probable des facteurs de croissance prisonniers dans les caillots de fibrine dont la formation est accélérée par l'activateur (34)(41)(42).

1.1.5.4 En fonction de sa composition

1.1.5.4.1 Richesse en plaquettes

Il semble que la concentration plaquettaire optimale doit être environ 2,5 à 4 fois supérieure à celle présente dans le sang total, soit $<$ ou égale à 1000G plaquettes/L (soit 1000 millions de plaquettes/L ou 1 million de plaquettes/mL). Au-delà, les plaquettes auraient un effet paradoxal avec notamment l'inhibition de la synthèse de collagène (43) (44) (31) (45).

En-dessous de 1G plaquettes/L, soit environ 2 fois la concentration plaquettaire dans le sang total, le PRP semble moins efficace (46).

Ainsi, en résumé, la concentration plaquettaire idéale ne doit être ni trop basse (inefficacité du PRP) ni trop élevée (effet inhibiteur paradoxal). Il est communément admis qu'elle doit se situer aux alentours de 2,5x celle du sang périphérique.

1.1.5.4.2 Richesse en leucocytes : L-PRP et LP-PRP

La richesse en leucocytes est un sujet controversé. Il semble que la balance penche en faveur d'un PRP pauvre en leucocytes car la forte concentration en leucocytes semble avoir un effet négatif et potentialise l'inflammation pathologique via l'infiltration de neutrophiles et la libération d'agents toxiques comme une myéloperoxydases ou des matrices métalloprotéinases (44) (47) (48)(49).

En revanche, en faible concentration, la présence de leucocytes peut avoir un rôle bénéfique de par leur action sur la libération de facteurs de croissance et leur activité anti-infectieuse, c'est pourquoi leur présence en faible quantité est recommandée pour certains auteurs (11)(34).

1.1.5.4.3 Richesse en globules rouges

Il semble unanimement établi que le PRP ne doit pas contenir de globules rouges (GR). En effet, et malgré leur rôle de transporteur d'oxygène essentiel dans les phénomènes de réparation tissulaire, les GR ont un effet délétère via les radicaux libres et le fer libérés lors de la lyse globulaire (44)(48)(50).

1.1.5.5 En fonction de la composition du sang périphérique

1.1.5.5.1 Différences en fonction de l'âge et du sexe

Nous savons qu'il existe des différences inter-individuelles dans la composition des plaquettes et de leur agrégabilité, notamment en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique et de l'hygiène de vie (51), ainsi que des différences dans la composition du plasma.

Au niveau de ce dernier et en fonction du sexe, cette différence peut être qualitative, notamment avec une variabilité de la composition cytokinique (comme par exemple avec l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires en période ménopausique chez la femme (52)), mais aussi quantitative. En effet, la quantité de plasma obtenu dépend notamment de l'hématocrite, qui correspond au pourcentage de globules rouges/plasma. Plus l'hématocrite augmente, plus la portion plasmatique diminue. En général l'hématocrite chez l'homme étant plus importante que chez la femme, on devrait s'attendre à une différence (minime) dans le volume de PRP obtenu à partir d'un prélèvement de sang périphérique de quantité identique.

Malgré des différences qui semblent évidentes, peu d'études se sont intéressées à l'impact de ces éléments, notamment de l'âge et du sexe sur le PRP obtenu, et les biais y sont importants.

De ce fait, il est difficile de se faire une idée objective.

Dans certaines études, notamment l'étude japonaise de Yu Taniguchi et al. (53) et de Evanson et al. (54), il a été observé qu'avec l'âge la concentration de certains facteurs de croissance

(PDGF-BB et IGF-1 notamment) diminuait. Ils n'ont cependant retrouvé aucune différence significative entre la composition chez l'homme et chez la femme.

A l'inverse, sur leur échantillon de 39 patients, Grace Xiong et al. ont observé un impact du genre plus important que l'âge, avec une concentration en facteurs de croissance plus importante chez les hommes (55), tout comme Meng-Yi Bai et al. (56).

Une méta-analyse de 2020 a comparé 30 études contrôlées et randomisées et a notamment remarqué que le PRP était d'une part efficace dans le traitement contre la gonarthrose, mais qu'il était plus efficace dans les sous-groupes composé à plus de 50% de femmes (57).

Il faut donc retenir qu'en plus du protocole, le PRP peut être différent en fonction de chaque individu sans qu'actuellement on en comprenne pourquoi : influence du genre ? De l'âge ? Composition du PRP ? Du phénotype d'arthrose ?

1.1.5.5.2 Hydratation précédant le prélèvement

Le taux d'hématocrite est influencé par l'hydratation du patient. Ainsi, en cas de déshydratation, il existe une hémococoncentration et donc augmentation de l'hématocrite diminuant le volume de PRP obtenu et donc le taux de plaquettes délivrées.

Les différents laboratoires recommandent de ce fait, une bonne hydratation dans les 24h qui précèdent le prélèvement de PRP.

1.1.5.5.3 Activité physique précédant le prélèvement

En dehors de la déshydratation relative, il semble que l'exercice physique ait un impact dans la composition du PRP. Bruce Hamilton et al. (58) ont observé sur leur étude d'un échantillon de 10 patients une baisse du taux de PDGF et de VEGF sur les PRP prélevés en post-exercice (les

prélèvements ayant été effectués avant, immédiatement après et 18h après une heure d'exercice physique sous-maximal).

1.1.5.6 En fonction de l'usage

1.1.5.6.1 D'un anti-inflammatoire

Dans la littérature l'usage des anti-inflammatoires n'est pas recommandé avec une fenêtre thérapeutique qui s'étend de 7 jours avant à 21 jours après, mais la plupart recommandent 7 jours avant/7jours après.

1.1.5.6.2 D'un anesthésiant

Nous l'avons dit plus haut (cf. chapitre 1.1.3.4), l'adjonction d'un anesthésiant local (lidocaïne par exemple) altère les qualités thérapeutiques du PRP en empêchant notamment la prolifération des cellules participant à la régénération tissulaire (21).

Signalons que l'absence d'utilisation d'un anesthésiant a pour conséquence un geste qui peut s'avérer douloureux. Il convient de prévenir le patient de la balance bénéfique/risque.

1.1.5.6.3 D'une injection récente en corticoïde retard sur le site lésé

Tout comme l'injection d'un anesthésique local, l'injection de cortisone nuit à l'efficacité du PRP par les mêmes processus (frein au processus de régénération tissulaire) (21).

1.1.5.6.4 D'un guidage du geste par imagerie

Nous l'avons dit plus haut (cf. chapitre 1.1.3.4), l'utilisation d'un guidage permet d'augmenter la précision du geste et par la même son efficacité.

1.1.6 Exemples de kits disponibles en France

Pour illustrer notre propos, sont regroupés dans le tableau ci-dessous 5 PRP, dont celui choisi pour notre étude, tous obtenus à partir d'une mono-centrifugation, et pour lesquels nous avons pu nous procurer les caractéristiques (59).

Laboratoires	Bti Biotechnologie ® Institute (PRGF)	Regenlab® (A-PRP)	Arthrex® (ACP)	Zimmer® Biomet (GPS III)	World PRP® (kit world prp)
Indications	Orthopédie Médecine du sport Dermatologie Ophtalmologie CMF	Orthopédie Dermatologie Traumatologie Ophtalmologie Gynécologie Chirurgie dentaire CMF	Orthopédie Médecine du sport	Orthopédie Traumatologie	Dermatologie Orthopédie Urologie Gynécologie Ophtalmologie
Volume sanguin prélevé (mL)	4x9mL ou 8x9mL	10mL	15mL	Kit mini : 26mL Kit standard : 52mL	anticoagulant + : 23mL anticoagulant - : 25mL
VPRP obtenu/V PRP prélevé (mL)	2/9	5.5/10	1/3		13/25
Concentration en plaquettes	x2.5	x1.6	x2.5	x9	x1.6
Stabilité	3h	4h	30min	4h	8min sans anticoagulant
Anticoagulant dans le tube	citrate de sodium 1.38%	Citrate de sodium 4%	Pas ajout	Citrate dextrose	Si présent : citrate de sodium
Activateur	Chlorure de Ca	Pas ajout	Pas ajout	Pas ajout	Selon le désir de l'utilisateur
Temps centrifugation	8 min	5 min	5 min	15 min	3 min
Centrifugation	1	1	1	1	1

Tableau 4 : exemples de kits d'obtention de PRP à mono-centrifugation disponibles en France.
CMF = Chirurgie Maxillo-Faciale

1.2 MECANISMES D’ACTION DU PRP

Les bénéfices attendus du PRP dans l’arthrose et les tendinopathies sont liés à trois grandes propriétés intrinsèques du PRP (développées ci-dessous) que sont la stimulation du processus d’angiogenèse, la stimulation de la réparation et de la régénération tissulaire et enfin, la modulation de la réponse inflammatoire par son action anti-inflammatoire.

1.2.1 Processus d’angiogenèse

L’angiogenèse est un processus complexe à plusieurs étapes, dans lesquelles interviennent les plaquettes, les facteurs de croissance et le plasma, afin d’aboutir à la formation d’un néovaisseau (60), et qui est essentiel dans les premières étapes de la réparation tissulaire (61).

1.2.1.1 Rôles des plaquettes

Lors d’une lésion tissulaire, la mise à nu du sous-endothélium génère une activation et une agrégation plaquettaire à l’origine de la formation d’une structure solide. Cette première étape est l’un des rôles-clé des plaquettes de par son effet stabilisateur des néovaisseaux (62).

Les plaquettes activées vont alors libérer le contenu de leurs granules dont des facteurs de croissance, notamment le VEGF connu pour son action pro-angiogéniques, stimulant ainsi la croissance des nouveaux vaisseaux.

Les plaquettes ont donc un rôle de modulateur de l’angiogenèse (63). Les plaquettes stimulent aussi la sécrétion par les leucocytes de métalloprotéases indispensables à la dégradation de la matrice extra-cellulaire environnante permettant ainsi l’avancée des cellules endothéliales (64). Enfin, les plaquettes ont également un rôle de recrutement des précurseurs des cellules hématopoïétiques (65).

1.2.1.2 Rôles des facteurs de croissance

Certains facteurs de croissance sont essentiels pour la stimulation de l'angiogenèse, notamment le VEGF que nous avons vu plus haut, mais aussi le bFGF, l'EGF, le S1P (sphingosine-1-phosphate), l'Ang1 (Angiopoietine1) et le PDGF. Au stade initial, le VEGF est le plus important d'entre eux (64). Il va se lier au récepteur VEGF des cellules endothéliales et ainsi modifier leur structure : elles vont développer des filipodes leur permettant de développer le néo-vaisseau (64).

Le bFGF est également essentiel, notamment en potentialisant l'effet du VEGF.

L'Ang1 entre en jeu à la fin du processus en stabilisant le nouveau vaisseau (64).

1.2.1.3 Rôles du plasma

L'étude de Julia Etulain et al. a montré de manière surprenante que le plasma avait une action inhibitrice sur les facteurs pro-angiogéniques dérivés des plaquettes (66). Cependant elle a aussi révélé que cette action inhibitrice était essentielle dans l'équilibre des phénomènes d'angiogenèse. En effet, à partir d'un certain seuil de dilution (100% de dilution correspondant à des plaquettes baignant dans une solution saline), l'activité angiogénique décroissait. Cette découverte ouvre les portes à des techniques d'optimisation du PRP.

1.2.2 Régénération et cicatrisation tissulaire

1.2.2.1 Rôles des plaquettes

La cicatrisation tissulaire comprend plusieurs étapes qui se chevauchent. Suite à une lésion, la phase inflammatoire initiale va rendre les vaisseaux plus perméables afin d'apporter sur site les acteurs nécessaires au remodelage tissulaire. Afin qu'il puisse avoir lieu, une dégradation tissulaire est nécessaire avant toute restructuration (cf 1.2.1.1). De nouveaux vaisseaux vont être créés afin d'apporter davantage de cellules et d'éléments indispensables à la réparation

tissulaire : c'est l'angiogenèse. Une fois cette première étape achevée, le remodelage peut avoir lieu.

Le remodelage tissulaire est un processus complexe dans lequel les plaquettes ont plusieurs rôles. Arrivées les premières sur le site lésé (62), elles vont, une fois activées, s'agréger, former un clou plaquettaire (si besoin), stimuler l'apoptose des cellules environnantes notamment en exprimant le FAS-ligand (64), stimuler la dégradation de la MEC par les leucocytes, libérer le contenu de leurs granules et ainsi cette fois-ci stimuler la prolifération cellulaire, directement et via le recrutement de précurseurs cellulaires (67).

1.2.2.2 Rôles des facteurs de croissance

Contrairement à l'injection d'acide hyaluronique, l'injection intra-articulaire de PRP ne semble pas cibler uniquement le cartilage mais module l'environnement articulaire dans son ensemble : cartilage, membrane et capsule synoviale, tendon, ménisque et os sous-chondral. Véritables messagers de la réponse cellulaire, leurs fixations sur les récepteurs membranaires induisent transduction du signal intra-cellulaire avec activation de la cascade des kinases, puis intra-nucléaires avec activation de la transcription de l'ADN en ARNm aboutissant à une prolifération cellulaire accélérant ainsi le processus de réparation tissulaire (68). Les facteurs de croissance représentent une des plus importantes familles impliquées dans l'homéostasie tissulaire.

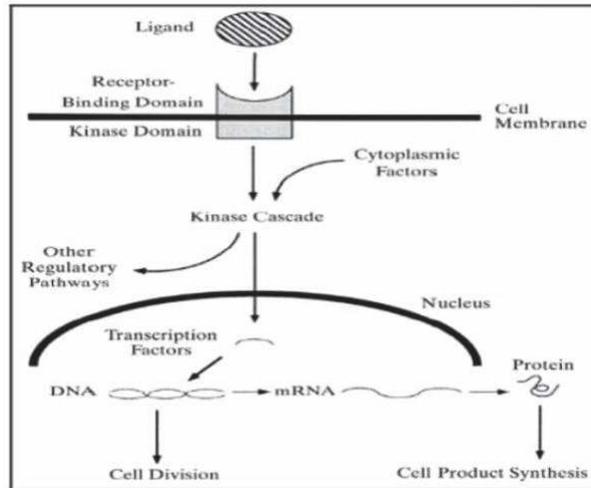


Schéma 3 : Induction de la transduction du signal intra-cellulaire aboutissant à une prolifération cellulaire (65).

A l'origine de cet effet « systémique » articulaire, les facteurs de croissance clés seraient le l'EGF, l'IGF, PDFG, le VEGF et TGF- β 1 (69). Hormis le VEGF dont l'action principale est l'augmentation de la néo-angiogenèse et de la perméabilité capillaire, les autres facteurs de croissance ont une action sur la prolifération, la migration cellulaire et l'activation en particulier des fibroblastes (70).

Le TGF- β 1, retrouvé en forte concentration dans le PRP, semble jouer un rôle prépondérant dans la réparation tissulaire de par son action sur la production de collagène de type I et III (71).

1.2.3 Rôle modulateur dans l'inflammation

1.2.3.1 Rôles des plaquettes

Toute lésion tissulaire présentant un risque d'infection, elle déclenche localement une cascade médiée par les cellules des systèmes immunitaires inné (polynucléaires neutrophiles, monocytes/macrophages) et adaptatif (lymphocytes B et T) (72) (73). Il existe différents modes d'interaction entre ces deux systèmes et les plaquettes.

- Via des contacts cellulaires directs notamment via la P-selectin (74). La P-selectin est un récepteur qui est contenu dans les granules alpha, et pouvant se lier à des ligands

présents à la surface des polynucléaires et éosinophiles ainsi que des monocytes (64). Une autre interaction directe est possible via cette fois-ci un ligand plaquettaire, le CD40L, dont le récepteur est retrouvé sur les monocytes, lymphocytes, et cellules dendritiques.

- Via des cytokines ou des microparticules plaquettaires (72).
- Via les récepteurs Toll-like (TLR) (75). Les TLR sont des récepteurs présents sur la membrane des leucocytes et participent au système immunitaire inné en reconnaissant des PAMPs (Pathogen-associated Molecular Patterns) et qui vont, une fois activés, stimuler la sécrétion de cytokines par les leucocytes (76). Certains de ces récepteurs activés vont également susciter une réponse plaquettaire spécifique. Ainsi, Kathryn E. Hally et son équipe ont observé soit une induction de l'inflammation soit son inhibition via notamment l'augmentation ou la diminution de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les neutrophiles en fonction du TLR stimulé et en fonction de la présence ou non de plaquettes (75).

Grâce à ces interactions, les plaquettes peuvent moduler la réponse inflammatoire. Elles peuvent avoir une action pro-inflammatoire (72) (73), mais aussi anti-inflammatoire.

Un exemple d'action anti-inflammatoire est la stimulation de la sécrétion d'IL-10, puissante cytokine anti-inflammatoire sécrétée notamment par les monocytes/macrophages et permettant de supprimer la production de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α , par la libération de PGE2, médiateur lipidique contenu dans leurs granules alpha (77). Ainsi, PGE2 et l'IL-10 jouent un rôle clés dans la modulation de l'inflammation par leurs effets anti-inflammatoires.

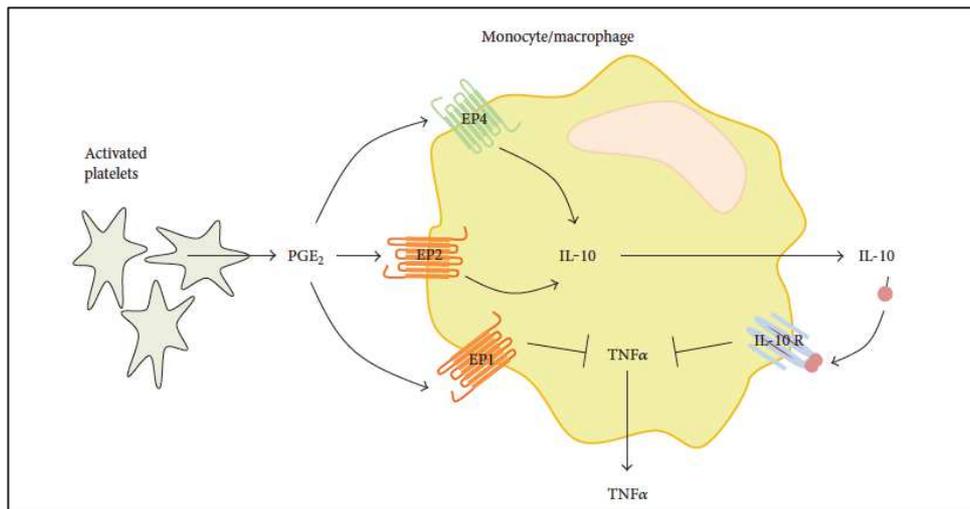


Figure 8 : Les plaquettes activées induisent une réponse anti-inflammatoire de la part des Monocytes/Macrophages via le PGE₂ et l'IL-10 (77).

Ainsi, par leur interaction avec les systèmes immunitaires inné et adaptatif, les plaquettes modulent l'inflammation soit en la favorisant (72) (77) soit en l'inhibant (67) (75).

C'est cette modulation négative de la réponse inflammatoire qui est recherchée lors de l'injection in situ de PRP.

1.2.4 Synthèse des actions bénéfiques plaquettaires lors de l'injection de PRP

Sont représentées dans la *Figure 9* ci-dessous, les différentes actions plaquettaires. Les effets recherchés en cas d'injection de PRP sont la stimulation du processus d'angiogenèse (1), la stimulation de la réparation et de la régénération tissulaire (2) et enfin, la modulation de la réponse inflammatoire par son action anti-inflammatoire (3).

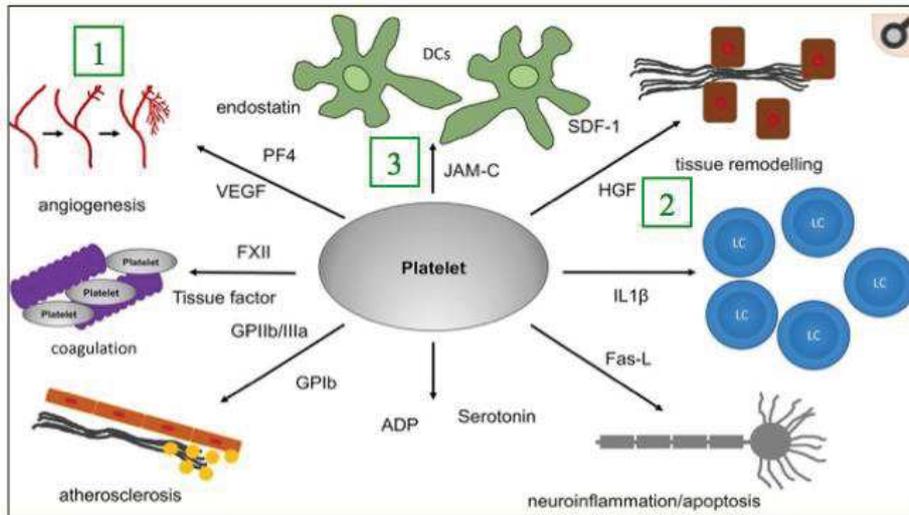


Figure 9: Synthèse des actions plaquettaires (78).

1.2.5 Intérêt des leucocytes dans le PRP

Certains auteurs décrivent une meilleure efficacité du PRP riche en leucocytes (LR-PRP) par rapport au P-PRP, en particulier dans les tendinopathies en raison essentiellement leur rôle majeur dans l'élimination d'agent pathogènes notamment *Staphylococcus Aureus* (79). Néanmoins, il semble clairement admis que leurs présences sont plus délétères que bénéfiques en raison de l'impact négatifs sur la cicatrisation.

1.2.6 Intérêt des globules rouges dans le PRP

Nous nous permettons d'insister sur ce point. Les globules rouges ont un effet délétère sur la réparation tissulaire. Il n'y a pas d'intérêt que le PRP en contienne.

1.3 ARTHROSE ET TENDINOPATHIES

1.3.1 Arthrose

1.3.1.1 Définition

L'arthrose a longtemps été définie comme une pathologie de destruction du cartilage. Or on sait maintenant qu'il s'agit d'une pathologie de l'ensemble de l'articulation dans laquelle interviennent des phénomènes inflammatoires (le terme anglo-saxon d'osteoarthritis prend ici tout son sens), responsable de douleurs, d'une destruction articulaire (lente), aboutissant à un handicap fonctionnel important.

Parmi l'ensemble des pathologies référencées, toutes disciplines confondues, les maladies musculo-squelettiques dégénératives sont la 2^{ème} cause de handicap et l'arthrose est la pathologie qui occasionne le plus d'années de vie avec handicap.

Il s'agit d'une maladie multifactorielle très souvent attribuée aux seuls rôles du vieillissement et l'obésité. Des études récentes ont montré qu'il existait un impact de l'environnement sur le système articulaire notamment via le microbiote intestinal (80).

Enfin, de plus en plus d'études suggèrent l'impact négatif de l'inflammation métabolique ou méta-inflammation dans la physiopathologie ouvrant à de nouvelles voies thérapeutiques, dont le PRP (80).

Les douleurs sont d'horaire mécanique d'évolution lente, ponctuée de poussées inflammatoires, dites poussées congestives, plus ou moins fréquentes.

1.3.1.2 Les principaux sites arthrosiques périphériques

L'arthrose digitale est la plus fréquente des atteintes périphériques, mais ce sont la gonarthrose et la coxarthrose qui sont à l'origine d'un plus grand handicap fonctionnel (81).

Par ailleurs toutes les articulations peuvent être touchées par l'arthrose, comme l'omarthrose ou l'arthrose de l'articulation talo-crurale qui sera évaluée dans notre étude.

1.3.1.3 Physiopathologie de l'arthrose en 2020

1.3.1.3.1 L'atteinte cartilagineuse

Le cartilage semble être la première structure qui s'altère au cours du processus arthrosique. Sa structure se modifie avec l'apparition de micro-fissures (stade 2). Puis se créent des boucles d'entretien et d'amplification du processus de dégradation aboutissant à des fissurations au sein du cartilage (stade 3). L'épaisseur diminue jusqu'à disparaître laissant à nu l'os sous-chondral (stade 4).

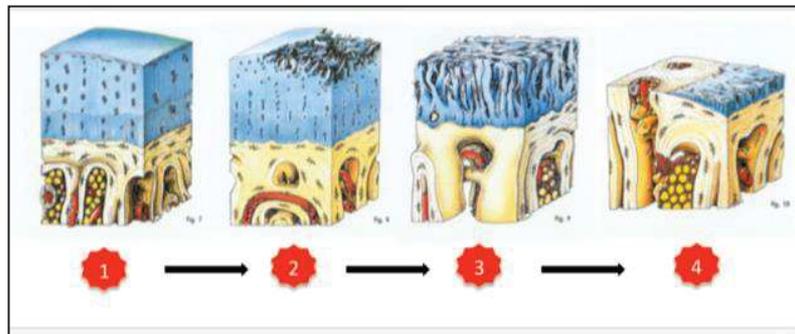


Figure 10 : différents stades de dégradation du cartilage (81).

1.3.1.3.1.1 Cartilage articulaire normal : fonctionnement et propriétés

Le cartilage articulaire est interposé entre deux surfaces osseuses, et il va permettre le glissement de ces surfaces grâce à un coefficient de friction très faible.

Sa structure, une matrice extra-cellulaire composée à 70% d'eau et d'un réseau de fibres de collagène fibrillaire de type II en grande majorité, lui permet de résister à des forces de compression et de tension extrêmement importantes aux membres inférieurs, dont une partie de ces forces est transmise et absorbée au niveau de l'os sous-chondral.

Le chondrocyte est à l'origine de la synthèse des différents composants de la matrice extra-cellulaire dont le collagène (82). Le cartilage étant un tissu avasculaire, il fonctionne en autarcie en anaérobie et se nourrit par imbibition à partir du liquide synovial. Il est entouré d'une matrice

péri-cellulaire de 2 à 4 micromètres d'épaisseur dont la composition matricielle diffère un peu du reste de la MEC. Elle est notamment riche en protéoglycanes et en collagène de type II, VI et IX, et elle sert de « filtre ». L'ensemble forme le chondrone (83) (*Figure 11*).

1.3.1.3.1.2 L'homéostasie du cartilage

Un cartilage normal est caractérisé par un état d'équilibre entre les phénomènes anaboliques et cataboliques, qui est appelé l'homéostasie (*schéma 4*).

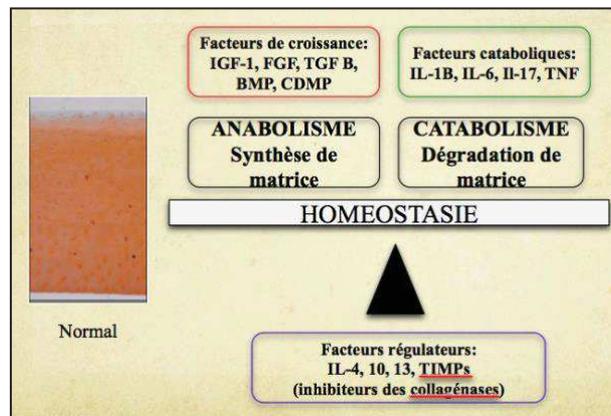


Schéma 4 : Homéostasie du cartilage. En l'absence de facteur de signal danger, anabolisme et catabolisme s'équilibrent, on parle alors d'homéostasie.

Les chondrocytes contrôlent cette homéostasie en modulant la synthèse de la MEC (anabolisme) et sa dégradation (catabolisme), en fonction de leur programmation génétique mais également en fonction de nombreux des signaux environnants (83).

Ces signaux peuvent être de nature différente :

- Le stress mécanique. Le chondrocyte possède de nombreux mécano-récepteurs, dont les intégrines, sensibles à un stress mécanique. On retrouve à l'origine du stress mécanique les grandes étiologies « phénotypiques » de l'arthrose : l'instabilité articulaire post-traumatique ou liée au vieillissement (âge), le surmenage articulaire, la dysplasie, l'obésité (84).

- Les cytokines secrétées par les synoviocytes et les macrophages lors d'une inflammation de la membrane synoviales : IL-1 β et TNF- α (84).
- Les cytokines secrétées par les ostéoblastes de l'os sous-chondral : IL-6, PGE2, Cox-2 (84).

Plus récemment, il a été montré que la matrice péri-cellulaire (MPC) du chondrocyte joue un rôle majeur dans le maintien de cette homéostasie (78). L'état d'équilibre résulte donc d'une véritable interaction entre l'entité MPC-chondrocyte et les signaux environnementaux (moléculaire, chimique, osmotique, bio-mécanique) (*Figure 11*).

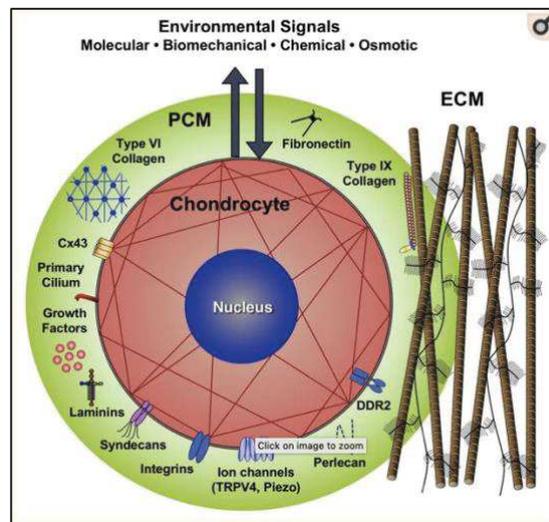


Figure 11 : Le chondrocyte et sa matrice péri-cellulaire (78).

1.3.1.3.2 Cartilage arthrosique : les acteurs cellulaires

Probablement sous l'effet d'une combinaison de facteurs (stress mécanique, environnement, microbiote, âge, poids, génétique...), les chondrocytes et leurs matrices péri-cellulaires rompent l'homéostasie et la balance anabolisme/catabolisme penche du côté catabolique (*schéma 5*). Les premiers signes de dégradation du cartilage apparaissent se traduisant par des microfissures puis des fissures et au final une diminution de l'épaisseur du cartilage. L'amointrissement du cartilage a pour conséquence d'entraîner des remaniements de l'os sous-

chondral avec condensation osseuse et production d'ostéophytes. En réponse au stress mécanique qu'ils subissent, les ostéoblastes produisent des agents de dégradations de la MEC. Les produits de dégradation du cartilage libéré dans le liquide synovial vont alors être phagocytés par la membrane synoviale qui en réponse s'enflamme et libère à son tour des médiateurs pro-inflammatoires par l'intermédiaire des cellules qui la composent que sont les macrophages, les lymphocytes B et T.

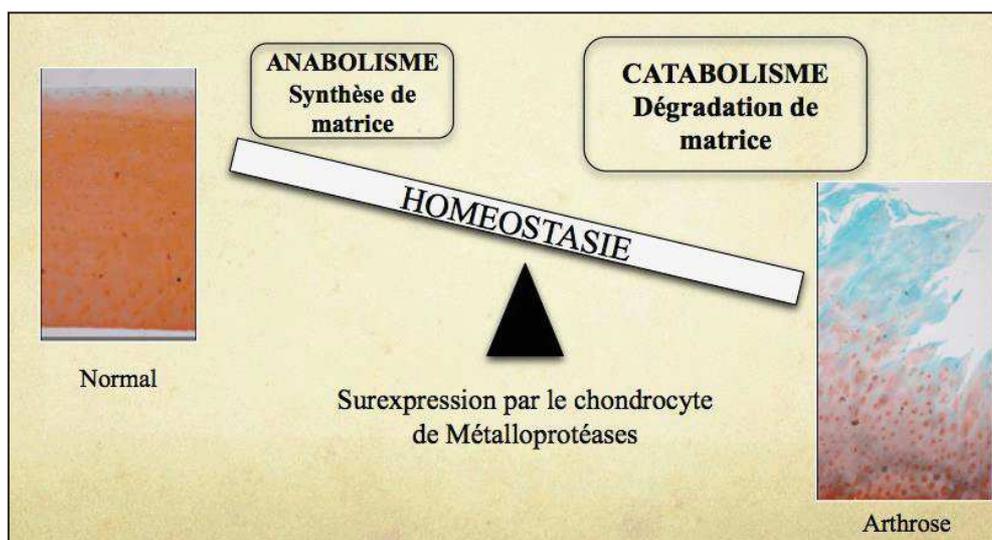


Schéma 5 : En réponse à une situation de « stress », l'équilibre est rompu en faveur du catabolisme conduisant à la dégradation progressive de la matrice du cartilage avec pour conséquence finale l'arthrose.

1.3.1.3.2.1 Les modifications du chondrocyte et de la matrice extra-cellulaire

Au stade tout à fait initial, même si on observe une augmentation de la synthèse de matrice extra-cellulaire, sa composition va être différente avec notamment avec une surexpression de la forme fœtale de collagène II (IIA), de collagène III et de fibronectine, ainsi qu'une altération de la composition des protéoglycanes (81), traduisant les prémices d'une activité catabolique. Cette activité anabolique va également se traduire par la production d'ostéophytes sous-chondraux sous l'influence de certains facteurs de croissance tels que le TGF- β et les BMPs.

Après cette phase « anabolique » survient la phase catabolique caractérisée par l'apparition de fissures superficielles.

- Le premier phénomène est une hyperactivité catabolique du chondrocyte (dégradation autocrine de la matrice extra-cellulaire) dont les débris relargués dans l'articulation vont être à l'origine de la production et de la sécrétion par la membrane synoviale d'enzymes et des cytokines pro-inflammatoires dans le liquide synovial qui vont amplifier ce phénomène catabolique (destruction paracrine) (85). Ainsi, la destruction de la matrice est due à l'effet croisé (dégradation autocrine et paracrine) d'enzymes protéolytiques (métalloprotéases et agrécanases) et glycolytiques produites sous l'effet de cytokines pro-inflammatoires dont l'IL-1, l'IL-6, l'IL-7, l'IL-8 et le TNF- α (81) (85). Cette hyperactivité enzymatique déborde les capacités d'inhibition enzymatique.
- Le second phénomène est une sidération des capacités anaboliques du chondrocyte due à certaines cytokines (IL-1 et TNF- α notamment) qui commandent l'inhibition de la synthèse des composants naturels du chondrocyte.
- Le troisième phénomène est une modification phénotypique et métabolique du chondrocyte sous l'effet du stress mécanique et du changement de son environnement. Le chondrocyte peut alors se différencier en un fibrochondrocyte synthétisant des composants normalement absents ou présents en petite quantité dans un cartilage normal tels que le collagène de type I, la fibronectine et d'autres protéines non collagéniques. Par ailleurs, le chondrocyte subit une réactivation du cycle de maturation cellulaire qui amène à une phase de prolifération puis une phase hypertrophique précédant sa mort par apoptose.

A un stade avancé, la destruction gagne les couches profondes mettant à nu l'os sous-chondral dont les ostéoblastes qui le composent participent probablement très tôt au processus inflammatoire. En effet, en réponse au stress ils secrètent eux aussi des médiateurs pro-inflammatoires (métalloprotéases (MMPs), la PGE2 et l'IL-6) responsables de la dégradation de la MEC et du relargage des débris cartilagineux dans le liquide synovial lesquels enflamment la membrane synoviale, amplifiant de ce fait la boucle inflammatoire.

1.3.1.3.3 L'arthrose n'est pas qu'une maladie du cartilage

Le dialogue délétère et permanent entre chondrocytes (et son environnement péri-cellulaire), ostéoblastes au contact, synoviocytes de la membrane synoviale, médié par des cytokines pro-inflammatoires, pérennise et amplifie le processus inflammatoire.

Chondrocytes, synoviocytes, ostéoblastes, macrophages, fibroblastes, lymphocytes B et T entrent dans un processus de dégradation faisant de l'arthrose une maladie de l'articulation dans son ensemble et non seulement une maladie du cartilage (*schéma 6*).

Il reste cependant beaucoup d'inconnues quant au rythme de la destruction et à ses variations spatio-temporelles.

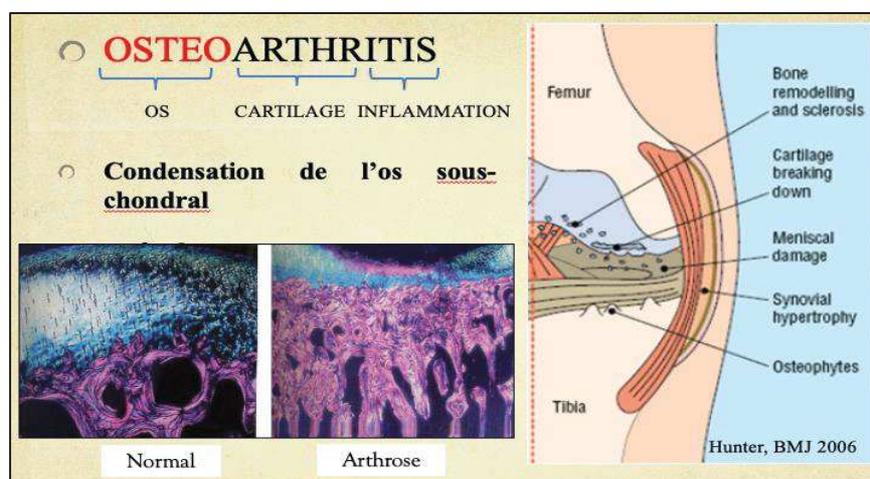


Schéma 6 : l'arthrose n'est pas qu'une maladie du cartilage.

1.3.2 Tendinopathies

1.3.2.1 Généralités

La tendinopathie est une pathologie dite « mécanique » d'origine multifactorielle, touchant une population active, sportive ou non. Elle survient en général suite à une hyper-utilisation et elle évolue souvent vers la chronicité.

Les facteurs de risque sont soit intrinsèques, comme l'âge, le sexe (prévalence masculine), l'hérédité, l'obésité, l'hypercholestérolémie ou la dysthyroïdie, ou extrinsèques comme une charge de travail trop élevée, une mauvaise planification de l'entraînement, la déshydratation, la iatrogénie (fluoroquinolones surtout) ou encore le matériel sportif non adapté.

Cliniquement, la tendinopathie se caractérise par une triade douloureuse lors de la palpation, de l'étirement et de la contraction isométrique.

De multiples classifications existent, dont la plus utilisée, celle de Blazina et al. (86) distingue 5 stades en fonction de la gravité de l'atteinte :

- Stade 1 : douleurs essentiellement après l'effort et disparaissant au repos.
- Stade 2 : douleurs pendant l'effort, disparaissant après l'échauffement et réapparaissant avec la fatigue.
- Stade 3 : douleurs permanentes lors des activités sportives, entraînant soit :
 - o 3a : une limitation de l'entraînement.
 - o 3b : une gêne dans la vie quotidienne.
- Stade 4 : rupture tendineuse.

Sur un plan anatomique, les lésions tendineuses peuvent toucher soit le corps du tendon (on parle alors de tendinopathie corporeale), soit son insertion sur l'os (alors appelée enthésite, l'enthèse étant la jonction ostéo-tendineuse). Enfin les structures péri-tendineuses comme la synoviale, le paratendon ou la bourse (formant alors une ténosynovite, une paratendinite ou une bursite).

Certaines localisations vont développer préférentiellement l'une ou l'autre forme d'atteinte.

1.3.2.2 Les principaux sites

Aux membres supérieurs, les atteintes les plus fréquentes sont les épicondylites (en particulier latérales) et la tendinopathie de la coiffe des rotateurs.

Aux membres inférieurs on retrouve, sans ordre de fréquence : la tendinopathie du moyen fessier, la tendinopathie rotulienne et la tendinopathie Achilléenne et l'aponévrosite plantaire.

1.3.2.3 Physiopathologie des tendinopathies en 2020

1.3.2.3.1 Le tendon sain : une structure hiérarchisée

Les tendons permettent la mobilité articulaire en transmettant aux os les forces engendrées par les muscles, et agissent comme tampon pour limiter les lésions musculaires. Leur structure doit être à la fois résistante et élastique. Le tendon un tissu conjonctif fibreux composé de collagène agencé en super-structure, d'une matrice extra-cellulaire et d'éléments cellulaires représentés par les ténocytes et les ténoblastes.

1) La super-structure. Elle est hiérarchisée. Le constituant élémentaire est le collagène (surtout de type I). L'assemblage de plusieurs collagènes forme les microfibrilles, lesquelles en s'unissant forment les fibrilles dont l'association donne naissance aux fibres.

Enfin, plusieurs fibres intriquées forment des faisceaux primaires qui se regroupent en faisceaux secondaires puis tertiaires pour au final former le tendon (*Figure 12*).

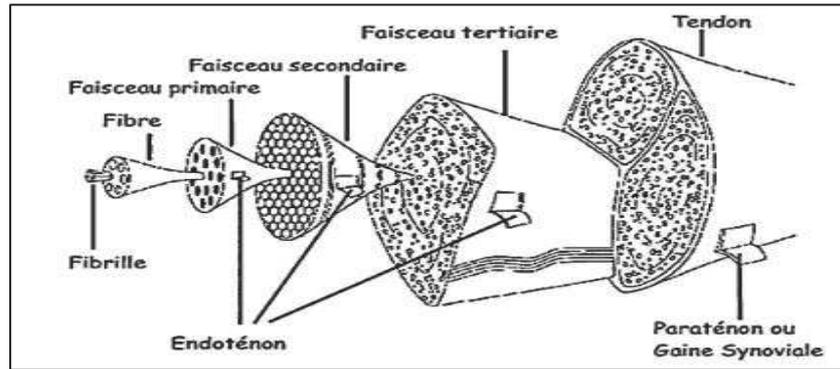


Figure 12 : Structure tendineuse d'après Kannus (87).

A partir de l'unité fibrillaire il existe une enveloppe d'un tissu réticulaire interconnecté qui assure le système vasculaire, lymphatique et nerveux du tendon.

Autour des faisceaux primaire, secondaire et tertiaire cette enveloppe prend le nom d'endotendon et s'épaissit progressivement pour former au final une gaine, lâche et mince, entourant l'ensemble du tendon : l'épitenon. Ce dernier est recouvert par la gaine synoviale.

La gaine synoviale est un tissu aréolaire composé de fibres de collagène de type I et III, de fibres élastiques et de cellules synoviales.

2) La matrice extra-cellulaire du tendon (MEC). Elle se compose à 70% d'eau. La masse sèche est constituée essentiellement de collagène de type I (à 60%), de collagène de type III qui intervient lors de la cicatrisation tendineuse (à 5%) et d'élastine, qui lui confère son élasticité. On y retrouve également des glycosaminoglycanes ainsi que des composants anorganiques (calcium, magnésium, ...).

3) Les cellules du tendon. Les ténocytes et ténoblastes constituent les éléments cellulaires du tendon, et ils se situent entre le réseau de fibres de collagène. Les ténoblastes sont des cellules immatures fusiformes ayant une intense activité métabolique. Ils se différencient

progressivement en ténocytes, qui ont une plus faible activité métabolique mais qui sont cependant responsables de la synthèse de collagène.

On retrouve également des chondrocytes au niveau des zones d'insertion, ainsi que des cellules synoviales et endothéliales.

1.3.2.3.2 Biomécanique d'un tendon sain

Pour pouvoir transmettre la force générée par le muscle à l'os, les fibres du tendon ont la capacité de se déformer.

En fonction de l'intensité de l'étirement, les capacités de déformation ont été classées en 3 phases, du physiologique au pathologique (88) (Figure 13) :

- Phase 1 : C'est la « *toe region* » ou « pied de la courbe ». Il s'agit de la zone physiologique de déformation de la fibre tendineuse. Elle se caractérise par une courbe exponentielle traduisant la mise en tension progressive et réversible des fibres du tendon. Le seuil de déformation se situe à 3%.
- Phase 2 : Toutes les fibres sont tendues à leur maximum. Il s'agit d'une phase linéaire qui peut se maintenir jusqu'à 4% d'élongation sans dommages structuraux. Au-delà, le tendon se déforme irréversiblement.
- Phase 3 : Phase dite pathologique. Elle débute lorsque l'élongation est supérieure à 4%. Le tendon a atteint sa limite maximale de déformation et apparaissent alors des microruptures. A partir de 8 % d'élongation apparaissent les premières lésions macroscopiques entraînant rapidement la rupture tendineuse.

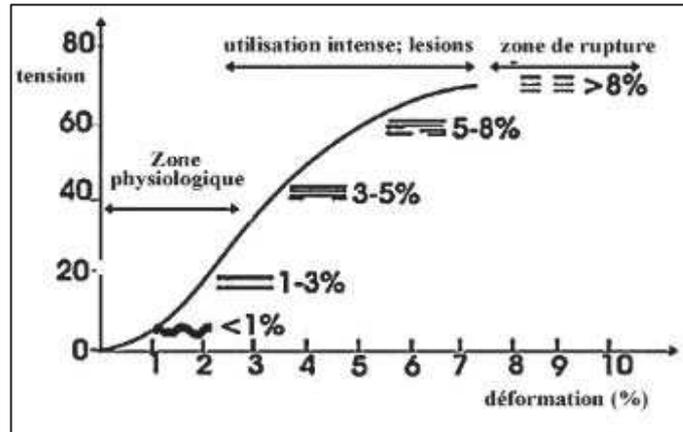


Figure 13 : Courbe stress contraintes, d'après Rees et al. (89).

1.3.2.3.3 Lésions microscopiques dans les tendinopathies

Macroscopiquement, un tendon normal est blanc-brillant, de texture fibro-élastique ferme, alors qu'un tendon altéré se manifeste par une apparence grisâtre ou jaune-brune et une texture tendre, friable, plus mince ou oedémateuse.

Microscopiquement, la tendinopathie se caractérise par :

- Des altérations des fibres de collagène qui apparaissent plus fines et d'agencement anarchiques, notamment en raison de la production anormale et excessive de collagène de type III par les ténocytes sous l'influence de l'expression des facteurs (substance P, MMP) stimulant le turn-over du tissu conjonctif,
- Une augmentation anormale de la concentration en glycosaminoglycanes et en protéoglycanes ce qui va contribuer à la dysfonction globale du tissu provoquant une différenciation chondrogénique engendrant une réduction de l'élasticité et de la résistance du tendon à la déformation,
- Une augmentation du nombre et de la taille des ténocytes qui vont perdre leur forme fusiforme et avoir un noyau plus arrondi,
- Une apoptose cellulaire augmentée, liée au stress oxydatif,

- Une expression ectopique de BMP-2, susceptible de provoquer une différenciation en tissus cartilagineux ou osseux, expliquant la dégénérescence structurelle en tendinopathie calcifiante,
- Une néovascularisation, visible à l'écho-Doppler, associée soit à la réparation tendineuse, soit à la douleur chronique. A noter que la néo-innervation accompagnant cette néo-vascularisation pourrait expliquer la douleur, notamment par les médiateurs neurogènes de l'inflammation.

Il n'a pas été mis en évidence de cellules inflammatoires au sein de la tendinopathie, mais ceci n'exclut pas la participation de médiateurs de l'inflammation, car on en retrouve en périphérie, au niveau des bourses ou de la gaine synoviale, surtout dans les tendinopathies chroniques (90). De plus, les cellules endothéliales peuvent exprimer ou répondre à certains médiateurs de l'inflammation comme les interleukines (IL-1 β , IL-6), les prostaglandines, ainsi que les facteurs de croissance dont le VEGF, le b-FGF, l'IGF-1...(88).

1.4 LE PRP DANS LES PATHOLOGIES MECANQUES PERIPHERIQUES

1.4.1 Les indications articulaires

1.4.1.1 Gonarthrose (*knee osteoarthritis*)

La gonarthrose est l'indication articulaire pour laquelle la littérature est la plus riche concernant le traitement par PRP. Elle est aussi riche que controversée mais les revues, méta-analyses, études randomisées contrôlées (ou RCT pour Randomized Controlled Trials) notamment ceux de Qipeng Wu et al. (91), de Jia Zhu Tang et al. (92), de Félix Vilchez-Cavazos et al. (93), de Pu Chen et al. (94), de Gato-Calvo et al. (95) semblent montrer que le PRP est efficace sur un

plan algo-fonctionnel et supérieur à l'acide hyaluronique, aux corticoïdes (96) et au placebo, sur le court (moins de 3 mois) mais surtout sur le long terme (12 mois en moyenne). Il semble également que le PRP est plus efficace que l'AH sur les patients obèses (97) et sur les gonarthroses de stade léger à modéré (95).

Parmi les PRP, le LP-PRP semble plus efficace que le LR-PRP (98).

Notons également que les injections de PRP dans la gonarthrose sont dans l'extrême majorité des cas bien tolérés et ne comportent pas de risques en dehors de ceux liés à l'injection (99).

Les biais habituellement retrouvés sont l'hétérogénéité dans la composition des PRP, dans les scores d'évaluation utilisés, dans les protocoles d'injection (nombre d'injections de PRP), dans les temps et les scores d'évaluation.

1.4.1.2 Coxarthrose (*hip osteoarthritis*)

Les études sont moins nombreuses que pour la gonarthrose. A titre d'indication, seuls 48 articles sont retrouvés lors de l'interrogation de la base Pubmed avec la recherche [*hip osteoarthritis*] AND [*PRP*], sans restriction de date. Encore confidentielle au début des années 2010, l'utilisation de PRP dans le traitement de la coxarthrose semble susciter un intérêt croissant, comme en témoigne le nombre d'articles publiés entre 2019 et 2020, qui représente près de la moitié de l'ensemble des articles.

Certaines études montrent une efficacité du PRP dans la baisse de la douleur (100) (101), avec parfois une supériorité par rapport à l'AH (notamment sur la revue de Flávio Luís García et al. (102)).

On y retrouve cependant les mêmes biais que pour la gonarthrose.

D'autres études sont cependant moins concluantes, comme par exemple celle de Luca Di Sante et al. qui montre cette fois-ci une supériorité de l'AH sur le PRP à 16 semaines (103).

Enfin, et comme pour la gonarthrose, la tolérance de l'injection de PRP est excellente.

1.4.1.3 Arthrose digitale notamment la rhizarthrose (*basal thumb osteoarthritis*)

Alors qu'il s'agit d'un site arthrosique « classique » souvent symptomatique (douleur /handicap), paradoxalement les études menées avec le PRP sont encore plus rares que pour la coxarthrose.

L'interrogation de la base Pubmed avec la recherche [*basal thumb osteoarthritis*] AND [PRP] OR [*plasma*], sans restriction de date, aboutit à un seul article publié en 2016 par Markus Loibl et al. (104) montrant que le PRP représente une alternative aux traitements habituels de la rhizarthrose, en particulier dans les formes peu sévères.

La tolérance est, là encore, excellente.

1.4.1.4 Les autres sites articulaires périphériques

Comme pour la hanche et la rhizarthrose, les études menées sur l'injection de PRP dans la cheville (articulation talo-crurale ou *ankle osteoarthritis*) sont rares et sont quasi exclusivement des revues systématiques de la littérature ou des études rétrospectives et semblent en faveur d'une efficacité de l'injection de PRP dans les chondropathies talo-crurales. Il n'existe actuellement qu'une seule étude prospective randomisée en double aveugle comparant le PRP à un placebo (solution saline) portant sur 100 patients. Cet essai est mené par le service d'Orthopédie d'Amsterdam (105) et vient de débuter. Les différentes évaluations sont en cours. Concernant l'articulation gléno-humérale les études sont quasi inexistantes.

1.4.2 Les indications tendineuses

1.4.2.1 Les épicondylites

Les études portent le plus souvent sur les épicondylites latérales (*tennis elbow*).

L'analyse des différents essais randomisés contrôlés au travers des revues systématiques de la littérature et méta-analyses les plus récentes, comparent le plus souvent le PRP aux corticoïdes (traitement de référence ou gold standard) et semblent montrer que les corticoïdes sont aussi voire plus efficaces à court terme (< 8 semaines), mais que la tendance s'inverse par la suite notamment à 6 et 12 mois (106) (107) (108) (109) (110) (111) (112) (113).

Les données de l'équipe de Brkljac M et Coll (étude prospective ouverte) publiée en Août 2019 dans le *Journal Orthopédic* sur le suivi à long terme (5,2 ans en moyenne sur 31 patients) vont dans le même sens avec un traitement par PRP qui apparaît plus efficace sur le long terme que l'injection de corticoïde (114).

Concernant les données de la littérature sur les épicondylites médiales (*golfer's elbow*) et l'injection de PRP, elles sont très peu nombreuses. La seule étude consacrée uniquement à ce site est une rétrospective menée par l'équipe de Bohlen et publiée en mars 2020 dans le *Orthopedic Journal Sports Medecine*. Les auteurs de cette étude ont conclu que le PRP représente une alternative équivalente à la chirurgie dans le traitement de l'épicondylite médiale (115).

Comme pour les indications arthrosiques, nous retrouvons les mêmes biais dans les études. A ces derniers se rajoute celui de la technique d'infiltration (comme par exemple le « *peppering needling* » encore appelé « *dry needling* » et qui consiste en des mouvements rapides d'entrée-sortie de l'aiguille du tendon pour provoquer des microbrèches ou fenestrations et des micro-

saignements du tendon) qui n'est pas la même dans toutes les études et qui parfois est non précisée.

1.4.2.2 Tendinopathie du Moyen fessier (*gluteus medius tendinopathy*)

Les études sont peu nombreuses. Néanmoins ont été publiés :

- Deux essais randomisés contrôlés en double aveugle en 2018 et 2019, tous deux menés par l'équipe de Fitzpatrick et al. L'essai de 2018 (116) concluait à l'efficacité supérieure d'une injection de PRP versus une injection de corticoïdes retard. Celui de 2019 (117) comparait le LR-PRP aux corticoïdes sur 80 patients. Là encore, les résultats montraient une supériorité du PRP avec un maintien de l'effet antalgique pendant 2 ans contre 24 semaines pour les corticoïdes retard.
- Deux autres études (118) (119) ont été publiées respectivement en 2016 et 2019 sur de plus petites cohortes et dont les résultats allaient dans le même sens que ceux de l'équipe de Fitzpatrick. Néanmoins, dans ces deux études il n'y avait pas de groupe contrôle.
- Une revue systématique de la littérature (120) publiée en 2018 concluait à une efficacité du PRP mais sans supériorité par rapport aux groupes contrôles (groupe « corticoïde retard » et groupe « dry needling »). Ces résultats sont difficiles d'interprétation en raison du manque important de données sur la composition des PRP et de l'hétérogénéité des temps d'évaluation. En revanche, les auteurs confirment l'innocuité du PRP.
- Citons enfin, l'essai clinique randomisé contrôlé en double aveugle mené par l'équipe de Eshan Oderuth et al. (121) débuté en 2018 et comparant le PRP à un placebo (injection saline) qui est à ce jour toujours en cours d'évaluation.

1.4.2.3 Tendinopathie Achilléenne (*achilles tendinopathy*)

Peu d'études sur ce sujet ont été publiées avec le plus souvent l'absence de différence d'efficacité entre le PRP et les traitements habituels ou entre le PRP et le placebo (122) (123) (124) (125) (126). Pour d'autres auteurs, les résultats sont même décevants (127). L'une des hypothèses avancées est en rapport avec la nature intrinsèque particulière de ce tendon qui, de forme cylindrique et plus épaisse et plate que les autres tendons de l'organisme, rendrait la technique d'injection de PRP par diffusion moins efficace que par *peppering needling* (128), expliquant ainsi les résultats mitigés du PRP dans cette indication.

De plus, les méta-analyses pointent du doigt les nombreux biais des différentes études (échantillon souvent très petit, temps d'évaluation trop court (maximum 6 mois), protocoles d'injection et de préparation du PRP hétérogènes, etc...).

1.4.2.4 Aponévrosite plantaire (*plantar fasciitis*)

Que ce soient les revues systématiques récentes de la littérature, les méta-analyses et les essais randomisés, tous s'accordent à une bonne efficacité du PRP dans cette indication avec notamment une supériorité par rapport aux corticoïdes sur du moyen à long terme (à 6 et surtout 12 mois) (129) (130) (131) (132) (133) (134) (135) (136) (137) (138) (139).

Les biais restent l'absence de la description de la composition du PRP dans les études ainsi que l'évaluation qui est souvent courte (maximum 6 mois).

1.4.2.5 Tendinopathie de la coiffe des rotateurs (*rotator cuff tendinopathy*)

Il semble difficile de se faire une opinion pour cette indication tant les études sont peu nombreuses et surtout hétérogènes (l'hétérogénéité des lésions initiales, l'hétérogénéité de la composition du PRP, absence d'évaluations à long terme (en général maximum 6 mois), l'absence de groupe contrôle, etc..). C'est ce que constatent les équipes de Lin et al. en 2019 et

2020 (140) (141) et de Xiao Chen en 2020 (142) au cours de leurs revues systématiques de la littérature. Néanmoins, il semble que l'injection de PRP soit plus efficace sur le moyen voire long terme (> 6 mois) par rapport à l'injection de corticoïde retard.

Dans une étude menée en 2019 par Kim et son équipe (143) sur 30 patients comparant le PRP à la kinésithérapie (groupe contrôle), il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes à 6 semaines et 12 semaines. En revanche à la 24^{ème} semaine, ils observaient une différence significative en faveur du groupe PRP.

1.4.2.6 Tendinopathie rotulienne (*jumper's knee*)

Les études évaluant le PRP dans cette indication sont relativement anciennes, peu nombreuses, et contiennent de nombreux biais. L'utilisation du PRP est basée sur la présence dans sa composition de TGF- β et d'IGF-1 dont de nombreuses études ont montré leurs intérêts dans le processus de guérison. C'est d'ailleurs ce mécanisme physiopathologique que sous-tend l'utilisation des ondes de choc (144).

Plusieurs auteurs retrouvent une efficacité du PRP. Citons la méta-analyse de 2017 faite par l'équipe de Dupley et al. (145) ou encore les essais cliniques des équipes de Filardo en 2010 (146) et de Kaux en 2015 (147).

Pour d'autres auteurs l'injection voire les injections de PRP ne montrent pas de supériorité par rapport au placebo (148).

1.4.3 Contre-Indications

Théoriquement, il n'existe aucune contre-indication absolue, mais il existe des situations particulières devant rendre prudent l'usage du PRP. Ces situations ont fait l'objet d'une réflexion menée par la section « PRP » de la Société française de Rhumatologie en lors du congrès de 2019 (non publiée à ce jour). Elles sont synthétisées dans le *Tableau 5*.

Situations cliniques	Contre-indication ?
PRP + anesthésique local	OUI
PRP + corticoïde IA fait < 1 semaine	OUI
PRP + AINS	OUI
PRP + antiagrégant plaquettaire	OUI et NON
PRP + néoplasie récente (hémopathie/T solide)	OUI
PRP + trouble de l'hémostase	OUI
PRP + anémie < 10g/dL	OUI
PRP + thrombopénie < 100000 plaquettes/mm ³	OUI
PRP + chondrocalcinose	NON
PRP + grossesse ou allaitement	?

Tableau 5 : Contre-indications au PRP en fonction de diverses situations cliniques.

1.4.4 Focus sur certaines situations particulières

- Les AINS sont contre-indiqués avant et après l'infiltration de PRP (en général 7 jours avant et après) : cf chapitre 1.1.5.6.1.
- Concernant le PRP + anti-agrégants plaquettaires, plusieurs études semblent montrer que l'association n'altère pas la qualité du PRP (149). Néanmoins, rappelons que l'arrêt de l'anti-agrégant doit toujours être fait après accord du cardiologue, en pesant la balance bénéfice risque. Enfin, rappelons que certains sites articulaires (articulations profondes, rachis) nécessitent l'arrêt de l'anti-agrégant en raison des risques hémorragiques.

- L'existence d'un cancer actif ou en rémission depuis moins de 5 ans est une contre-indication relative, car jusqu'à ce jour aucune relation n'a été décrite entre les effets des facteurs de croissance et une éventuelle carcinogénèse (150).
- Les troubles de l'hémostases, la thrombopénie $< 100000/\text{mm}^3$ et l'anémie $< 10\text{g/dl}$ vont être à l'origine de l'obtention d'un plasma pauvre en plaquettes et donc de faible efficacité (cf chapitre : 1.1.5.4.1).
- PRP + grossesse ou allaitement : cette indication n'ayant pas fait l'objet d'étude, un principe de précaution s'applique.

1.5 INTERET DE L'INJECTION INTRA-ARTICULAIRE DE PRP

1.5.1 Le PRP a une influence sur « l'environnement IA »

Comme abordé dans les chapitres antérieurs, le PRP a une action « systémique » articulaire.

Celle-ci est résumée dans la Figure 13 et sera détaillée dans les sous-chapitres.

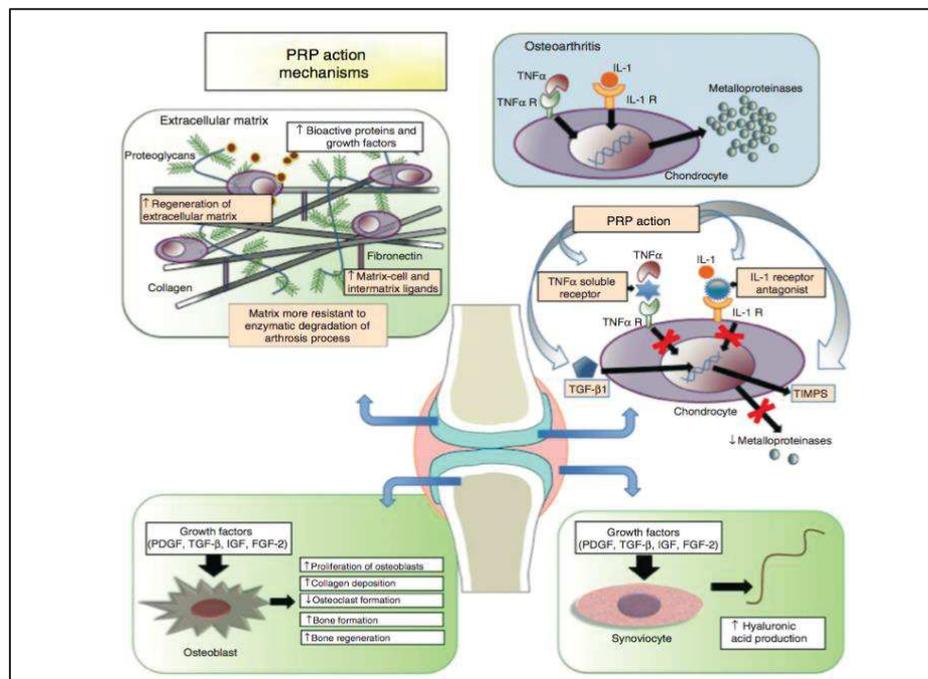


Figure 14 : Les différentes actions de l'injection intra-articulaire de PRP (151).

TNF, tumor necrosis factor α ; *TNF α R*, tumor necrosis factor α receptor; *IL-1* interleukin-1; *IL-1R*, interleukin-1 receptor; *TGF β* , transforming growth factor β ; *TIMP*, tissue inhibitor of metalloproteinases; *PDGF*, platelet-derived growth factor; *IGF*, insulin-like growth factor; *FGF-2*, fibroblast growth factor-2.

1.5.1.1 Mécanisme d'action du PRP en intra-articulaire

1.5.1.1.1 Sur le cartilage

- Inhibition de l'apoptose des chondrocytes :

Deux études récentes menées en 2019 montrent une action inhibitrice du PRP sur l'apoptose des chondrocytes de genou de rat (152) et de lapin (153) prévenant ainsi la destruction cartilagineuse. L'une des hypothèses avancées est l'implication de la voie Wnt/catenine(153) et la diminution de la production de métalloprotéinases.

- Prolifération et différenciation chondrocytaire :

La prolifération chondrocytaire a été observée dans de nombreuses études (citons par exemple celles de Jessica M. Gilbertie et al. (154) et de Mayssam Moussa et al. (155)), et serait due à une diminution de métalloprotéases (dont les MMP3 et MMP13), d'IL-6 et de COX-2 et dans le même à une augmentation de TGF- β , d'agrécane et de collagène de type II.

- Action anti-inflammatoire :

En présence de PRP, le profil de sécrétion cytokinique du chondrocyte semble se moduler (151)(156) avec une diminution de la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires, notamment le TNF- α et l'IL-1 qui sont à l'origine de la production de métalloprotéinases.

1.5.1.1.2 Sur l'os sous-chondral

- Action proliférative :

Le PRP induit une prolifération des ostéoblastes (157)(158).

- Inhibition de l'apoptose des ostéoblastes :

Les études de Wenliang Zhai et al. (159) et de Mo et al (160) montrent que le PRP semble induire une inhibition de l'apoptose des ostéoblastes (161).

1.5.1.1.3 Sur la membrane synoviale et les ménisques

- Action proliférative :

On observe une prolifération des synoviocytes ainsi qu'une augmentation de leur production d'acide hyaluronique (150)(154)

- Action anti-inflammatoire :

L'étude de Mersedeh Tohidnezhad et al. (162) a montré une baisse de l'inflammation au niveau des synoviocytes en contact avec du PRGF (dérivé du PRP).

1.5.1.2 Efficacité du PRP dans l'arthrose

1.5.1.2.1 Focus gonarthrose : site le plus étudié

La gonarthrose est le site articulaire ayant fait l'objet du plus grand nombre d'études concernant la thérapeutique par PRP. Filardo G et al. (163) ont effectué une revue systématique de la littérature concernant l'ensemble des études (études in vitro, in vivo pré-cliniques et cliniques) portant sur l'utilisation du PRP dans la gonarthrose, entre 2000 et 2012 (*Figure 15*). Sur les 388 papiers recensés, au final seuls 59 ont été analysés : 26 concernant l'in vitro, 9 concernant l'in vivo et deux associant in vitro et in vivo.

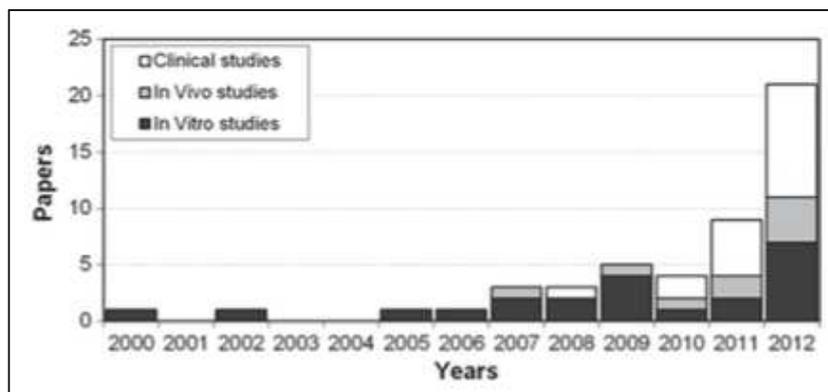


Figure 15 : On observe un intérêt grandissant de l'utilisation du PRP dans les atteintes articulaires dans la gonarthrose avec une augmentation croissante du nombre de publications au fil des années (163).

1.5.1.2.1.1 Etudes In vitro

Les études in vitro portent essentiellement sur l'action du PRP sur les chondrocytes (17 articles sur 26). Il en ressort que le PRP aurait une action sur la prolifération des chondrocytes, dont l'effet serait dose-dépendant en fonction de la richesse en plaquettes (164).

Comme décrit précédemment, le PRP a un effet modulateur sur l'inflammation avec l'induction d'une baisse du profil cytokinique pro-inflammatoire. Ainsi, dans l'étude de Guilin Huang et al. (165), on constate une baisse significative de la concentration en cytokines pro-inflammatoires (IL-17A, IL-1 β , TNF- α , RANKL, IL-6 et IFN-gamma) dans le plasma des patients traités par PRP versus le groupe contrôle.

Les 9 autres in vitro apportent des informations sur l'action du PRP sur les cellules souches (MSCs). Le PRP stimulerait la migration des cellules souches et provoquerait une différenciation sélective en chondrocytes avec pour conséquence une production de collagène de type II (166) (167).

1.6 INTERET DE L'INJECTION INTRA-TENDINEUSE DE PRP

1.6.1 Le PRP a une influence sur « l'environnement tendineux »

De par son action dans les différentes phases de la réparation tissulaire, notamment l'inflammation et le remodelage, le PRP semble très intéressant dans les pathologies tendineuses qui comprennent souvent une part de dégénérescence dans un tissu peu vascularisé (168).

L'ensemble des mécanismes de réparation tissulaire engendrés par le PRP est résumé dans le schéma de synthèse ci-dessous.

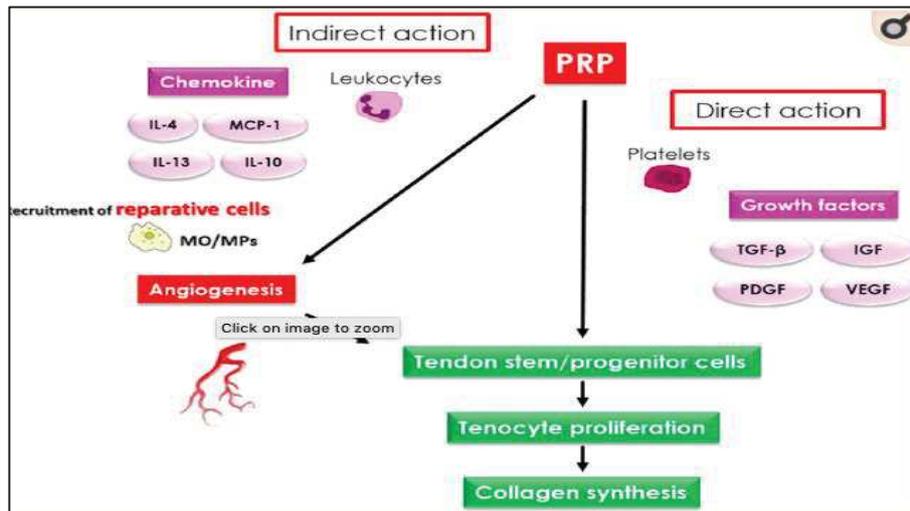


Schéma 7 : mécanismes de réparation tissulaire par le PRP (168).

1.6.2 Intérêt du PRP en intra-tendineux (études in vitro)

- Action angiogénique :

L'application de PRP sur des ténocytes enflammés (mis en contact avec IL-1 β , cytokine pro-inflammatoire) induisait un phénotype pro-angiogénique (169). Des résultats similaires sont observés sur des tendons de lapin avec une stimulation de l'angiogénèse par le PRP dans la phase précoce de la réparation tendineuse (170).

- Action de régénération tissulaire :

Le TGF- β induit la formation de fibres tendineuses plus solides sur les sites lésés par inhibition de l'expression des métalloprotéases MMP-9 et MMP-13 (171). L'étude de Zhang et al. sur des tendons de la coiffe des rotateurs de rats va dans le même sens avec l'observation d'une augmentation de la synthèse de collagène III sous l'action du TGF- β 1 (172).

Kaux et al. ont également obtenu des tendons d'Achille de rats plus résistants à la traction, avec notamment une majoration une synthèse de collagène suite à l'application de PRP (150).

La réparation tendineuse passe également par le recrutement de macrophages notamment dans les premières étapes de la réparation tissulaire (173), et ce recrutement semble favorisé par le PRP (168).

Enfin, le PRP semble également favoriser la différenciation de cellules souches en ténocytes (174).

- Action anti-inflammatoire :

L'équipe d'Andía et al. ont montré dans la même étude que sur l'angiogénèse (169) une modification du profil cytokiniques des ténocytes en présence de PRP avec une diminution de la sécrétion de facteurs pro-inflammatoires.

2 PATIENTS ET METHODES

2.1 Design de l'étude

Nous avons mené une étude longitudinale rétrospective observationnelle, d'une cohorte monocentrique, dont l'objectif était l'évaluation de l'effet d'une injection de PRP sur la douleur chez des patients suivis en ambulatoire et souffrant de pathologies mécaniques articulaires périphériques ou tendineuses chroniques.

2.2 Population

Les patients de l'étude sont des patients ambulatoires suivis dans un unique cabinet de Rhumatologie de ville pour une pathologie mécanique articulaire périphérique ou tendineuse évoluant depuis plus de 3 mois (signant le caractère chronique) diagnostiquée par l'association de critères anamnestiques, cliniques et d'imagerie (radiographie et/ou échographie et/ou scanner et/ou IRM).

Nous avons aussi décidé d'inclure le « syndrome fémoro-patellaire » (F-P) bien que sa définition repose uniquement sur des critères cliniques et d'anamnèses. En effet, une imagerie pathologique reclasse ce syndrome en arthrose fémoro-patellaire ou lésion tendineuse.

2.2.1 Auto-kinésithérapie

Tous les patients bénéficiaient lors de la consultation pour l'injection du PRP d'une éducation thérapeutique faite par le rhumatologue comprenant uniquement l'apprentissage de gestes d'auto-kinésithérapie à pratiquer à domicile. Il était demandé de les faire des séances de 5 minutes entre 2 et 3 fois/semaine.

2.2.2 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- 1) Personne âgée de 18 ans et plus.
- 2) Pathologies articulaires périphériques et tendineuses confirmées à l'anamnèse, l'examen clinique et l'imagerie qui pouvait être une radiographie, une échographie, un scanner ou une IRM.
- 3) Une durée de la pathologie supérieur ou égal à 3 mois signant le caractère chronique de l'atteinte.
- 4) Patient acceptant de stopper toute médication pouvant altérer l'effet de l'injection de PRP, en particulier les AINS et pour les atteintes tendineuses les statines.
- 5) Patient n'ayant pas bénéficié d'une injection de corticoïde retard ou d'une viscosupplémentation dans les 3 semaines précédant l'inclusion.
- 6) Patient ne bénéficiant pas d'une corticothérapie per os ou d'un traitement immunosuppresseur.
- 7) Patient ne présentant de pathologie infectieuse aigüe systémique ou inflammatoire locale au site d'injection le jour de l'inclusion.

2.2.3 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- 1) Patient mineur.
- 2) Patient présentant une dysfonction plaquettaire ou une thrombopénie $< 10^5/\mu\text{l}$ ou une anémie $< 10 \text{ g/dl}$ rendant impossible l'obtention d'un PRP optimal.
- 3) Patient présentant une pathologie infectieuse aigüe systémique ou inflammatoire locale au site d'injection le jour de l'inclusion.

- 4) Patient ayant présenté de la fièvre ou une pathologie infectieuse dans les 2 semaines précédant l'inclusion.
- 5) Une pathologie néoplasique active ou en rémission depuis moins de 5 ans ou une chimiothérapie depuis moins d'un an.
- 6) Patiente enceinte ou qui allaite.
- 7) Des douleurs tendineuses ou articulaires périphériques aiguës (< 3 mois).
- 8) Un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien dans les 7 jours précédant l'infiltration de PRP.
- 9) Étaient également exclus les patients auxquels il était impossible de donner des informations éclairées et comprises ainsi que les sujets sous sauvegarde de justice ou sous tutelle/curatelle.

2.2.4 Période d'inclusion de notre cohorte

La période d'inclusion s'étendait de Juin 2019 à Septembre 2019 soit 4 mois au total.

2.2.5 Constitution des groupes de l'étude

Nous avons fait le choix de n'évaluer chaque infiltration qu'une seule fois au cours de l'étude. Nous avons construit nos groupes en fonction du temps d'évaluation (6 semaines, 3, 6 et 12 mois). Ceci est assez inhabituel mais cette méthode permettait d'augmenter la puissance statistique devant de petits effectifs compte-tenu de la courte période d'inclusion.

Ont été constitués 4 groupes en fonction de la date d'évaluation par rapport à l'injection de PRP (6 semaines, 3 mois, 6 mois, 1 an) qui ont été divisés en sous-groupes en fonction du type d'atteinte (articulaire, tendineuse et syndrome fémoro-patellaire (sd F-P)).

Le choix du délai d'évaluation s'est fait en fonction de la littérature.

2.2.6 Description des groupes de l'étude

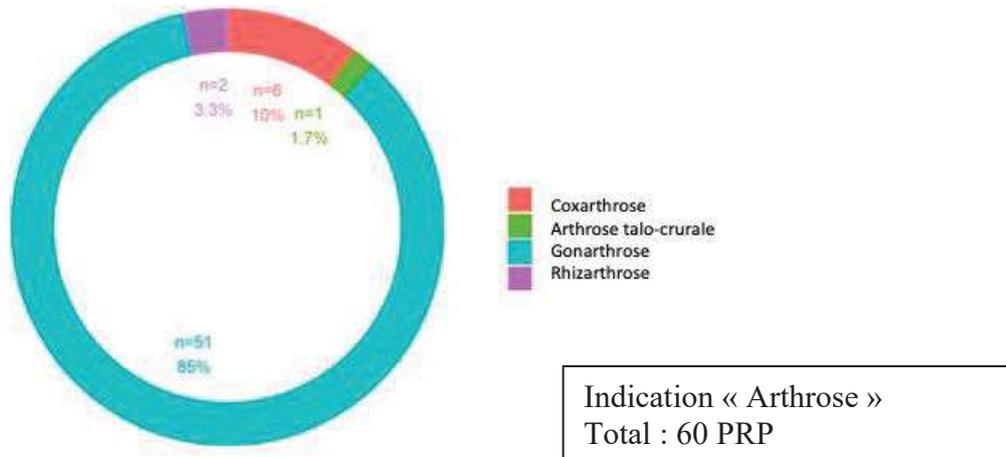
- Groupe « S6 »: 16 infiltrations au total évaluées à 6 semaines
 - réparties en 10 « arthrose », 5 « tendinopathie » et 1 « syndrome F-P ».
- Groupe « M3 »: 23 infiltrations au total évaluées à 3 mois
 - réparties en 9 « arthrose », 9 « tendinopathie » et 5 « syndromes F-P ».
- Groupe « M6 »: 34 infiltrations au total évaluées à 6 mois
 - réparties en 20 « arthrose », 12 « tendinopathie » et 2 « syndromes F-P ».
- Groupe « M12 »: 32 infiltrations au total évaluées à 12 mois
 - réparties en 21 « arthrose », 8 « tendinopathie » et 3 « syndromes F-P ».

Les groupes sont résumés dans le tableau ci-dessous. Chaque infiltration n'a fait l'objet que d'une seule et unique évaluation au cours de l'étude.

Groupes	Arthrose	Tendinopathie	Syndrome F-P	Total
S6	10	5	1	16
M3	9	9	5	23
M6	20	12	2	34
M12	21	8	3	32
Total en fonction du site	60	34	11	X
TOTAL des PRP évalués				105

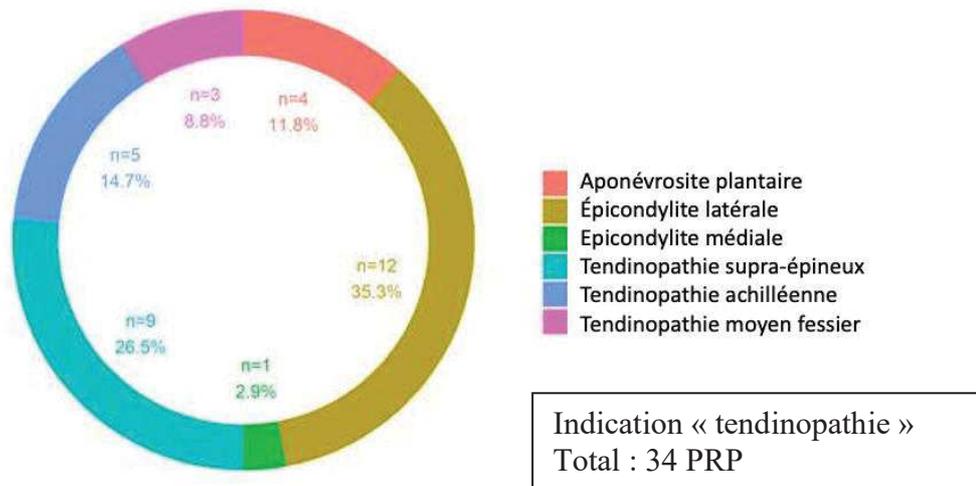
Tableau 6 : Récapitulatif des effectifs en fonction des groupes.

2.2.6.1 Répartition des différents sites articulaires dans l'indication Arthrose



Graphique 1 : Les différents sites d'infiltrations dans le sous-groupe « Arthrose » : Total : 60 PRP dont 51 pour une gonarthrose, 6 pour une coxarthrose, 2 pour une rhizarthrose et 1 pour une arthrose talo-crurale.

2.2.6.2 Répartition des différents sites tendineux dans l'indication Tendinopathie



Graphique 2 : Les différents sites d'infiltrations dans le sous-groupe « Tendinopathie » : Total : 34 PRP dont 12 épicondylites latérales, 9 tendinopathies du supra-épineux, 5 tendinopathies achilléennes, 4 aponévrosites plantaires, 3 tendinopathies du moyen fessier et 1 épicondylite médiale.

2.2.7 Données épidémiologiques de chaque groupe

Groupe 6 SEMAINES	Arthrose (Effectif : 10)	Tendinopathie (Effectif : 5)	Syndrome F-P (Effectif : 1)	Total (Effectif : 16)
Sex ratio H/F	6/4	1/4	1/0	8/8
Age (années)	49.2 ± 16.4	46 ± 16.2	34 ± 0,0	47,3 ± 15.7
IMC (kg.m⁻²)	25 ±	NC	NC	25 ±
Sport	10/10	5/5	1/1	16/16
Travail manuel	4/10	0/5	0/1	4/16

Tableau 7 : Données épidémiologiques du groupe « 6 semaines ».

NC=Non connue

Groupe : 3 MOIS	Arthrose (Effectif : 9)	Tendinopathie (Effectif : 9)	Syndrome F-P (Effectif : 5)	Total (Effectif : 23)
Sex ratio H/F	4/5	4/5	1/4	9/14
Age moyen	68,1 ± 6,4	54,2 ± 6,2	59,2 ± 15,3	57,8 ± 9,2
IMC (kg.m⁻²)	26,5 ± 3,5	NC	23	25,3 ± 3,2
Sport	8/9	7/9	4/5	19/23
Travail manuel	0/9	4/9	0/9	4/23

Tableau 8 : Données épidémiologiques du groupe « 3 mois ».

Groupe : 6 MOIS	Arthrose (Effectif : 20)	Tendinopathie (Effectif : 12)	Syndrome F-P (Effectif : 2)	Total (Effectif : 34)
Sex ratio H/F	10/10	4/8	1/1	15/19
Age moyen	54,6 ± 13,9	56,6 ± 15,7	52,5 ± 6,4	55,2 ± 14,0
IMC (kg.m⁻²)	24,3 ± 1,2	NC	NC	24,3 ± 1,2
Sport	19/20	6/12	2/2	27/34
Travail manuel	3/20	3/12	0/2	6/34

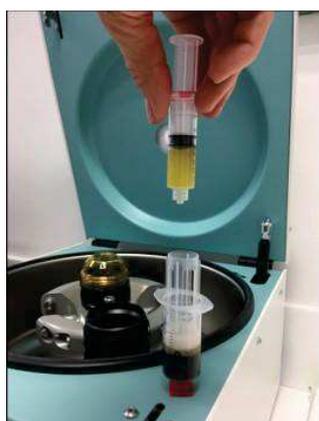
Tableau 9 : Données épidémiologiques du groupe « 6 mois ».

Groupe : 12 MOIS	Arthrose (Effectif : 21)	Tendinopathie (Effectif : 8)	Syndrome F-P (Effectif : 2)	Total (Effectif : 32)
Sex ratio H/F	12/9	4/4	1/2	17/15
Age moyen	59,3 ± 11,2	59,0 ± 7,9	37 ± 15,4	57,1 ± 12,4
IMC (kg.m ⁻²)	31 ± 2,2	NC	26	29,3 ± 3,5
Sport	20/21	7/8	3/3	30/32
Travail manuel	3/21	1/8	3/3	7/32

Tableau 10 : Données épidémiologiques du groupe « 12 mois ».

2.2.8 PRP choisi

Quinze millilitres de sang périphérique du patient est prélevé avec le kit Arthrex[®] APC constitué d'une double seringue stérile. Le prélèvement est ensuite placé dans une centrifugeuse Arthrex[®] et subit une seule centrifugation tournant à 1500 tours/min pendant 5 min. Le concentré plaquettaire est recueilli par simple aspiration dans la seringue centrale pré-montée sur le kit (*Figures 16 et 17*). Il s'agit d'un PRP pauvre en leucocytes (LP-PRP ou P-PRP) dans lequel il n'y a pas eu d'ajout d'activateur ni d'anticoagulant.



Figures 16 et 17 : PRP obtenu avec le kit Arthrex[®] APC. Transfert dans la petite seringue centrale prémontée.

Nous avons réalisé une analyse au laboratoire afin de confirmer les données de composition du PRP annoncées par Arthrex® APC (Figure ci-dessous) :

- Un PRP contenant 95% de plaquettes (le PRP) et une concentration plaquettaire 2,5x celle du sang périphérique du patient.
- Un taux de leucocytes très faible, $< 500 /\text{mm}^3$ correspondant à la définition d'un PRP pauvre en leucocytes (LP-PRP ou P-PRP).
- Un PRP sans globules rouges soit moins de < 50000 globules rouges/ mm^3 .



LABORATOIRE ASSIA
 Biologiste(s) : Dr Vanessa COCQUERELLE
 19 rue du Fossé des Treize – 67000 STRASBOURG
 Tél : 03.88.35.44.50 – Fax : 03.88.24.10.06 – Mail : laboratoire-assia@bio67.fr
 Heures d'ouverture: Lundi au Jeudi 7h à 12h & 14h à 18h – Vendredi 7h à 12h – Samedi matin de 7h30 à 12h
 Autorisation N° 67-20 Siret : 77885200400176 APE 8690B

Dossier N° : M200309030 du 09/03/2020

Edité le 10/03/2020 à 10:59
 Compte-rendu complet

Examen de **MME MANSO LAURA**
 Née le 24/09/1986

Prescripteur : DR ETIENNE DAHAN
 19 RUE DU FOSSE DES TREIZE - 67000 STRASBOURG

10/03/2020 M200309030
 M - @

DR DAHAN ETIENNE
 19 RUE DU FOSSE DES TREIZE
 67000 STRASBOURG

PRP transfusé sur tube EDTA
 Plasma coagulé dans le tube beige

	Résultats	Valeurs de référence	Antériorités
HEMATOLOGIE			
HEMATIES <small>(Mesure par impédancétrie et colorimétrie Sysmex)</small>	0,02 T/L	(3,90-5,20)	27/01/2020 4,71
HEMOGLOBINE Hématocrite	0,1 %	(35,5-45,5)	41,1
VGM			
CCMH			
TCMH			
LEUCOCYTES <small>(Cytométrie en flux multidimensionnelle Sysmex)</small>	0,11 G/L	(3,90-10,20)	4,89
PLAQUETTES <small>(Mesure par impédancétrie Sysmex)</small>	477 G/L	(150-450)	27/01/2020 218
VPM	10,0 IL	(8,0-12,0)	10,1

Dr Vanessa COCQUERELLE 

Figure 18 : PRP « test » de vérification des données annoncées par le laboratoire.

2.3 Procédure d'obtention du PRP

Avant le geste, les patients devaient avoir respecté un protocole comportant une hydratation suffisante (environ 1.5 voire 2L/j la veille) et un arrêt du traitement par AINS et/statines 7 jours avant.

La procédure d'obtention du PRP est résumée dans le schéma ci-dessous.

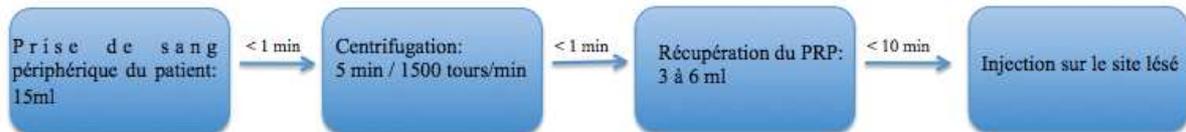


Schéma 8 : Procédure d'obtention du PRP + injection.

Le délai entre l'injection sur le site lésé et la fin de la procédure d'obtention du PRP n'excédait pas 10 minutes. L'ensemble du volume du PRP recueilli a été utilisé à chaque injection.

L'injection de PRP a été réalisée en amont de l'étude par un seul rhumatologue d'un seul centre permettant une standardisation de la méthode d'injection. Toutes les infiltrations de PRP ont été réalisées dans le respect des règles d'asepsie et sous contrôle échographique.

Pour les indications « arthrose » et « fémoro-patellaire », l'injection était en intra-articulaire strict avec des aiguilles de 21G. Pour les indications « tendinopathie » l'injection était intra- et péri-tendineuse avec des aiguilles 25 G et toujours associé à un dry-needling du tendon.

En post-geste, il était demandé au patient d'observer un repos articulaire/tendineux strict de minimum 48 heures, et relatif pendant les 2 semaines suivant le geste. La kinésithérapie et l'auto-kinésithérapie était déconseillées dans les 2 semaines suivant le geste.

2.4 Outils d'évaluation

2.4.1 Evaluation de la douleur : le choix de l'outil EVA

L'évaluation de la douleur a été effectuée en utilisant l'échelle visuelle analogique ou EVA qui permet une cotation de la douleur de « 0 » = absence de douleur à « 10 » = douleur maximale imaginable (*schéma 9*).

Le choix de l'outil EVA repose sur plusieurs critères :

- Obtention d'une valeur fiable, discriminante et sensible au changement.
- Evaluation rapide et reproductible.
- Pas de comparaison interindividuelle.
- Reflète l'intensité de la douleur du patient en excluant les autres dimensions.
- Est directement influencé par le traitement proposé, ici le PRP.
- Est un outil recommandé et validé par l'ANAES.

Absence de douleur	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Douleur maximale imaginable
0										10

Schéma 9 : L'EVA. 0 : absence de douleur, de 1 à 4 : douleur légère, de 5 à 7 : douleur modérée, > 7 : douleur sévère et 10 : douleur maximale imaginable.

L'effet de l'infiltration de PRP sera évalué pour chaque patient de chaque cohorte par le suivi de l'évolution de l'EVA entre l'inclusion et le « End-point ».

2.4.2 Evaluation de la satisfaction globale

Nous avons utilisé l'échelle de Likert afin d'évaluer la satisfaction globale des patients qui est un outil simple et couramment utilisé dans cette indication.

Il en existe plusieurs présentations et nous avons choisi celle-ci :

Très satisfait/Satisfait/Neutre/Insatisfait/Très insatisfait.

2.5 Objectifs

2.5.1 Objectif principal

L'objectif principal de notre étude était l'évaluation de l'efficacité clinique d'une injection unique de PRP sur le niveau de douleur dans les pathologies articulaires périphériques mécaniques chroniques et les tendinopathies chroniques, à différents temps (6 semaines, 3 mois, 6 mois et 1 an) en utilisant l'évolution de l'EVA douleur avant/après injection de PRP.

2.5.2 Objectifs secondaires

Nous avons aussi voulu analyser :

- 1) L'influence de la pratique d'une autokinésithérapie post-infiltrative.
- 2) L'influence d'un traitement par visco-supplémentation (infiltration d'acide hyaluronique) dans les 6 semaines précédant le geste (uniquement dans l'indication gonarthrose).
- 3) L'influence du volume de PRP injecté (uniquement pour la gonarthrose).
- 4) L'influence du stade radiologique dans la gonarthrose.
- 5) L'influence du caractère fissuraire ou non dans les épicondylites.
- 6) L'influence du temps dans l'efficacité du PRP.
- 7) L'influence du sexe et de l'IMC.

2.5.3 Objectifs tertiaires

- 1) L'évaluation de la douleur per-procédure grâce à l'EVA.
- 2) L'évaluation par questionnaire de la satisfaction globale du patient pour ce geste.

2.6 Critères de jugement

2.6.1 Critère de jugement principal

Notre critère de jugement principal est la variation du score de douleur selon l'échelle visuelle analogique (EVA) cotée de 0 (pas de douleur) à 10 (douleur maximale imaginable) selon la définition de l'ANAES.

2.6.2 Critères de jugement secondaires

Comme cité plus haut, nous avons utilisé l'échelle de Likert (175) afin d'évaluer la satisfaction globale des patients.

2.7 Choix de l'outil Statistique

La variation de l'EVA douleur ne suit pas une distribution selon une loi normale raison pour laquelle nous n'avons pas utilisé un test de Student. Nous aurions pu faire un modèle mixte (du fait d'une étude avant/après) pour étudier le stade radiologique, le volume de PRP injecté et les variations de l'EVA douleur l'épicondylite fissuraire ou non, mais les sous-groupes des gonarthroses et épicondylites avaient trop peu d'effectifs pour que les résultats fussent cohérents.

Aussi, nous avons choisi d'employer le test de Mann-Whitney ou de Wilcoxon, qui est un test de comparaison de moyennes de deux échantillons indépendants ou appariés. C'est un test non paramétrique qui ne suppose pas de distribution Normale.

Ses hypothèses sont que :

- H0 : les 2 échantillons sont différents.
- H1 : les 2 échantillons ne sont pas significativement différents.

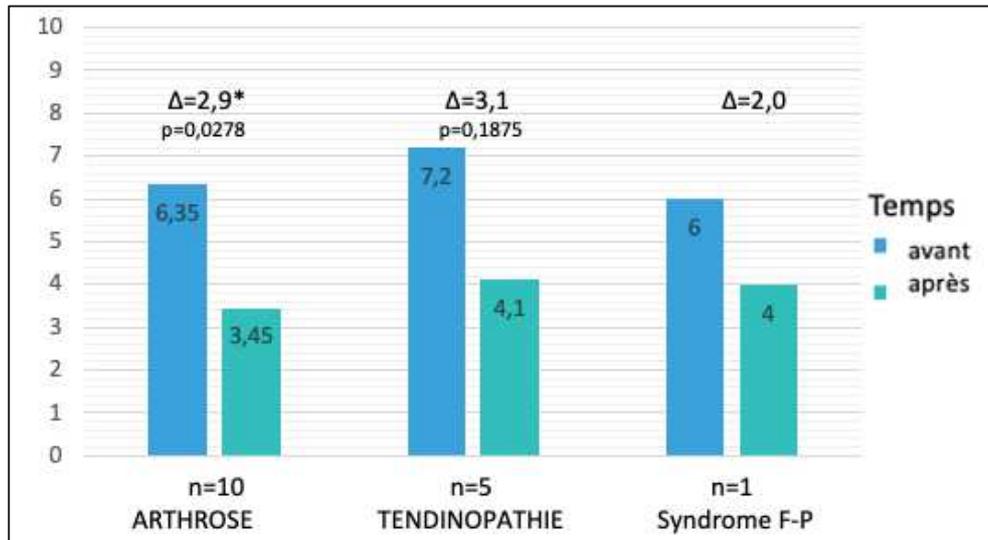
Grâce à l'emploi de cet outil statistique nous avons pu :

- Comparer l'EVA moyenne (EVA moy) douleur avant/après pour toutes les périodes et tous les sous-groupes.
- Comparer les sous-groupes autokinésithérapie+PRP (autoK-PRP) versus PRP seul pour chaque sous-groupe.
- Comparer les sous-groupes ayant eu une visco-supplémentation (Visco-PRP) versus les sous-groupes PRP seul (Asymptotic Wilcoxon-Mann-Whitney Test) dans l'indication Gonarthrose.
- Comparer le sous-groupe ayant eu de faibles doses de PRP (3, 3.5 et 4 ml) versus ceux ayant eu de plus hautes doses (4.5, 5 et 6ml) dans l'indication Gonarthrose.

3 RESULTATS

3.1 Objectif principal : évaluation de la variation de l'EVA moyenne douleur avant/après infiltration de PRP

3.1.1 Dans le groupe évalué à 6 semaines



Graphique 3 : Variation de l'EVA moy douleur dans le groupe évalué à 6 semaines ($n_{tot} = 16$).

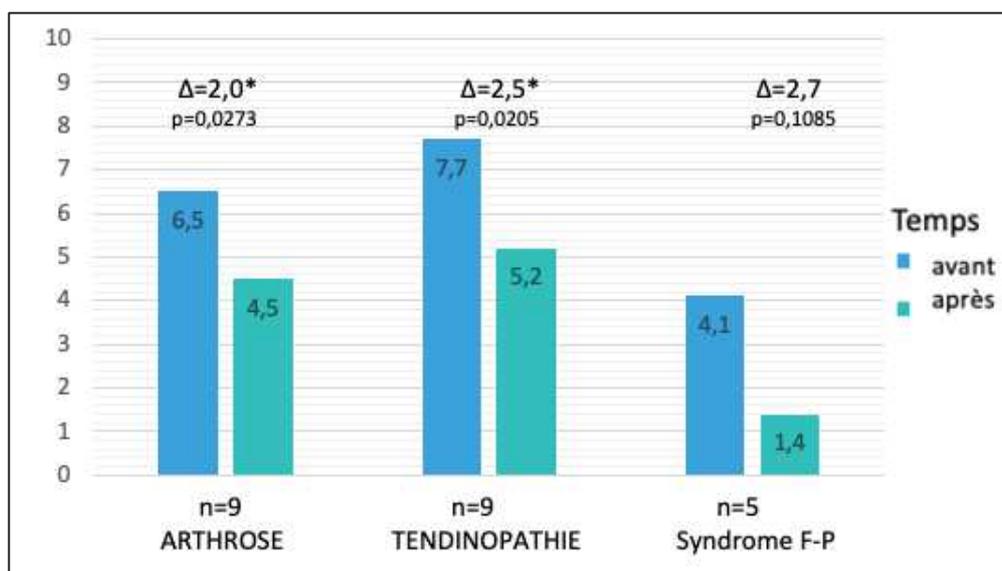
	Min	Q1	Moy +/- SD	Med	Q3	Max	Min	Q1	Moy +/- SD	Med	Q3	Max	p
Arthrose	1.5	6.12	6.35 +/- 2.39	7	7.38	9	0	1.62	3.45 +/- 2.74	3.25	3.88	9	0.0273
Tendinopathie	6.5	7	7.2 +/- 0.57	7	7.5	8	1	2	4.1 +/- 3.01	3	6.5	8	0.1875

Tableau 11 : Analyses statistiques.

A 6 semaines, dans l'indications Arthrose, on observe une diminution de la douleur de manière statistiquement significative ($p < 0,05$), passant de « modérée » à « légère » suite à l'infiltration de PRP dans le groupe évalué à 6 semaines. On observe aussi une diminution de la douleur dans l'indication Tendinopathie mais sans différence significative.

L'analyse statistique pour l'indication Syndrome Fémoro-Patellaire n'a pas pu être faite du fait de l'effectif insuffisant.

3.1.2 Dans le groupe évalué à 3 mois



Graphique 4 : Variation de l'EVAmoy douleur dans le groupe évalué à 3 mois ($n_{total} = 23$).

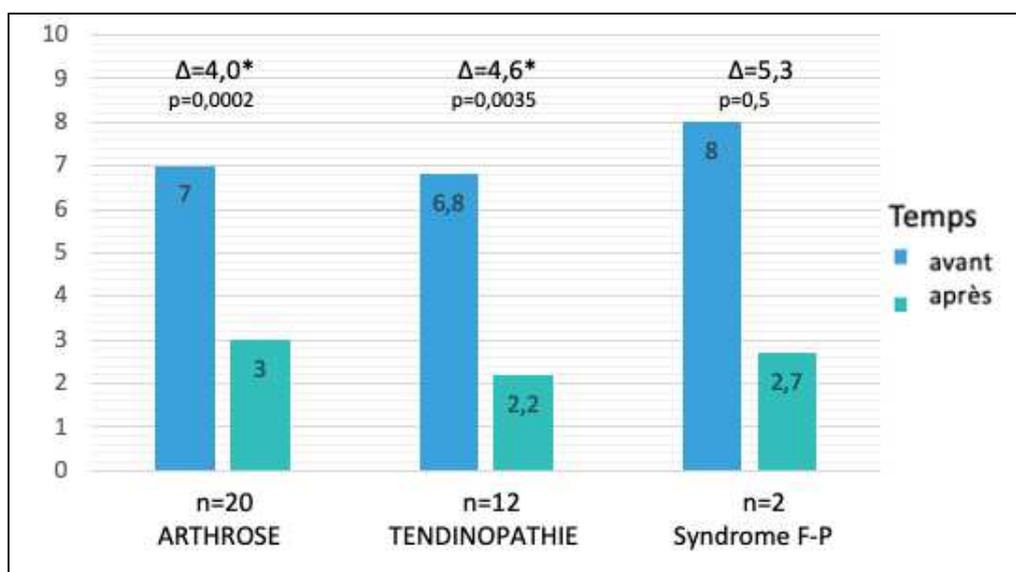
	Min	Q1	Moy +/- SD	Med	Q3	Max		Min	Q1	Moy +/- SD	Med	Q3	Max		p
Arthrose	5	5.5	6.5 +/- 1.54	6	7	10		0	4	4.5 +/- 2.45	4.5	6	8		0.0273
Tendinopathie	5.5	7	7.67 +/- 1.17	7.5	8	9.5		3	4	5.22 +/- 1.73	5	6.5	8		0.0206
Syndrome fémoro-patellaire	2	2	4.1 +/- 2.38	3.5	5.5	7.5		0	0	1.4 +/- 1.34	2	2	3		0.1088

Tableau 12 : Analyses statistiques.

A 3 mois, pour les indications Arthrose et Tendinopathie, on observe une diminution de la douleur de manière statistiquement significative (respectivement $p = 0.0273$ et $p = 0.0205$) dans les deux indications suite à l'infiltration de PRP. Concernant l'indication Tendinopathie, la douleur à 3 mois est reclassée de « sévère » à « modérée ».

Enfin, on note une diminution mais non statistiquement significative, de la douleur pour l'indication Syndrome Fémoro-Patellaire (syndrome F-P).

3.1.3 Dans le groupe évalué à 6 mois



Graphique 5 : Variation de l'EVAmoy douleur dans le groupe évalué à 6 mois ($n_{total} = 34$).

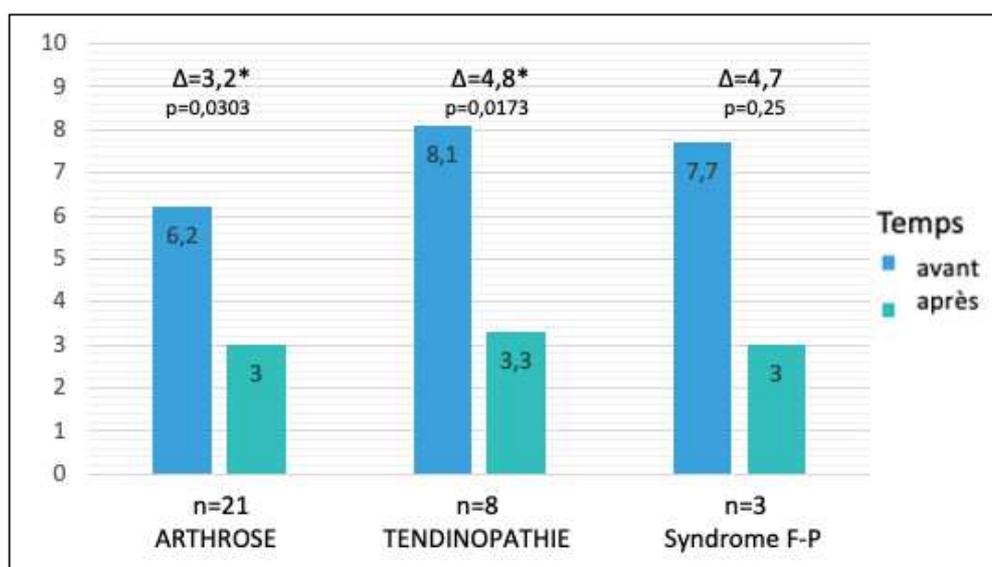
	Min	Q1	Moy +/- SD	Med	Q3	Max	Min	Q1	Moy +/- SD	Med	Q3	Max	p
Arthrose	3.5	6	6.97 +/- 1.46	7.5	8	9	0	1.75	2.98 +/- 2.09	3	4.12	7	2e-04
Tendinopathie	4	5.75	6.79 +/- 1.64	7	8.12	9	0	0.75	2.17 +/- 1.9	2	3	6	0.0033
Syndrome fémoro-patellaire	6	7	8 +/- 2.83	8	9	10	2	2.38	2.75 +/- 1.06	2.75	3.12	3.5	0.5

Tableau 13 : Analyses statistiques.

A 6 mois, pour les indications Arthrose et Tendinopathie, on observe une diminution de la douleur statistiquement significative (respectivement $p = 0.0002$ et $p = 0.0035$) dans les deux indications suite à l'infiltration de PRP. Concernant les deux indications, la douleur à 6 mois est reclassée de « sévère » à « légère ».

Enfin, on note une diminution mais non statistiquement significative, de la douleur pour l'indication Syndrome Fémoro-Patellaire (syndrome F-P).

3.1.4 Dans le groupe évalué à 12 mois



Graphique 6 : Variation de l'EVA moy douleur dans le groupe évalué à 12 mois ($n_{total} = 33$).

	Min	Q1	Moy +/- SD	Med	Q3	Max	Min	Q1	Moy +/- SD	Med	Q3	Max	p
Arthrose	0	5	6.19 +/- 2.48	6	8	9	0	1	3 +/- 2.53	3	5	9	3e-04
Tendinopathie	6	7	8.12 +/- 1.36	8.5	9	10	0	1.75	3.25 +/- 2.38	3	5	7	0.0173
Syndrome fémoro-patellaire	6	7	7.67 +/- 1.53	8	8.5	9	1	1.5	3 +/- 2.65	2	4	6	0.25

Tableau 14 : Analyses statistiques.

A 12 mois, pour les indications Arthrose et Tendinopathie, on observe une diminution de la douleur statistiquement significative (respectivement $p = 0.0303$ et $p = 0.0173$) dans les deux indications suite à l'infiltration de PRP. Concernant l'indication Tendinopathie, la douleur est reclassée de « sévère » à « légère ».

Enfin, on note une diminution mais non statistiquement significative, de la douleur pour l'indication Syndrome Fémoro-Patellaire (syndrome F-P).

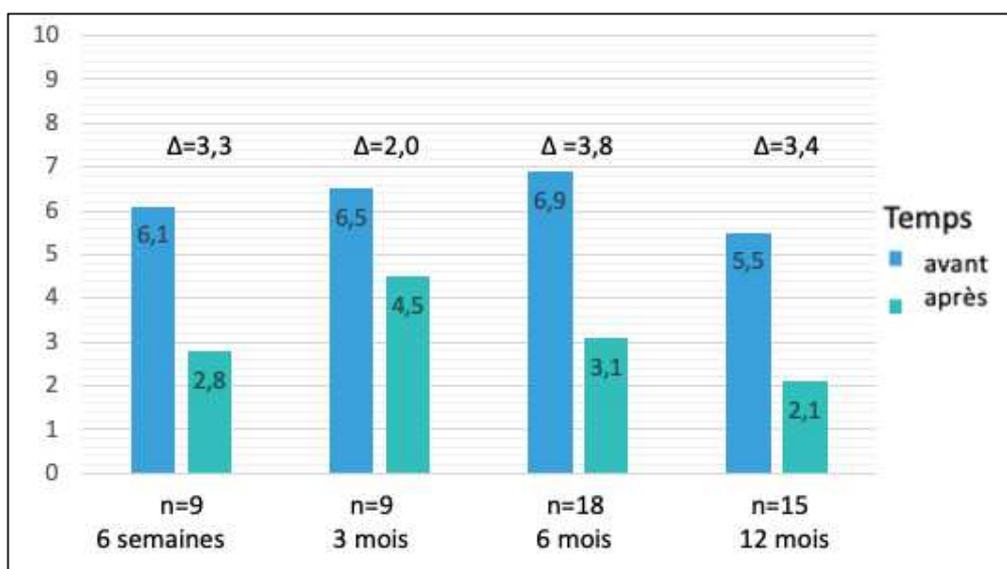
3.1.5 Aux 4 temps d'évaluation : synthèse

On observe une diminution statistiquement significative pour l'indication Arthrose à chaque temps d'évaluation. La variation de l'EVA moyenne étant la plus grande à 6 mois.

Pour l'indication Tendinopathie la diminution de la douleur devient statistiquement significative à partir de 3 mois et se prolonge à 6 mois et 12 mois. La variation de l'EVA moyenne étant la plus grande à 6 mois.

Pour l'indication Syndrome fémoro-patellaire, on observe une diminution de la douleur quels que soient les temps d'évaluation mais aucune différence statistiquement significative de la douleur n'a pu être mise en évidence.

3.1.6 Focus sur l'indication « gonarthrose »



Graphique 7 : Variation de l'EVA moy douleur dans les différents groupes dont l'indication est la Gonarthrose ($n_{total} = 51$).

Dans cette indication, on observe une diminution de la douleur à chaque temps d'évaluation mais aucune différence statistiquement significative de la douleur n'a pu être mise en évidence.

Notons tout de même que à chacune des évaluations la douleur est reclassée de « modérée » à « légère ».

L'analyse statistique présentée ci-dessous a été réalisée en regroupant les données des 4 groupes car la puissance statistique était insuffisante en la réalisant séparément. En regroupant les données de l'EVA douleur avant/après infiltration au 4 temps, on observe une différence significative avec un p quasi égal à 0 ($p < 0.00000008$).

	Min	Q1	Moy +/- SD	Med	Q3	Max		Min	Q1	Moy +/- SD	Med	Q3	Max		p
Gonarthroses	0	5.5	6.27 +/- 2.05	6	7.88	10		0	1	3.01 +/- 2.22	3	4.38	8		8e-08

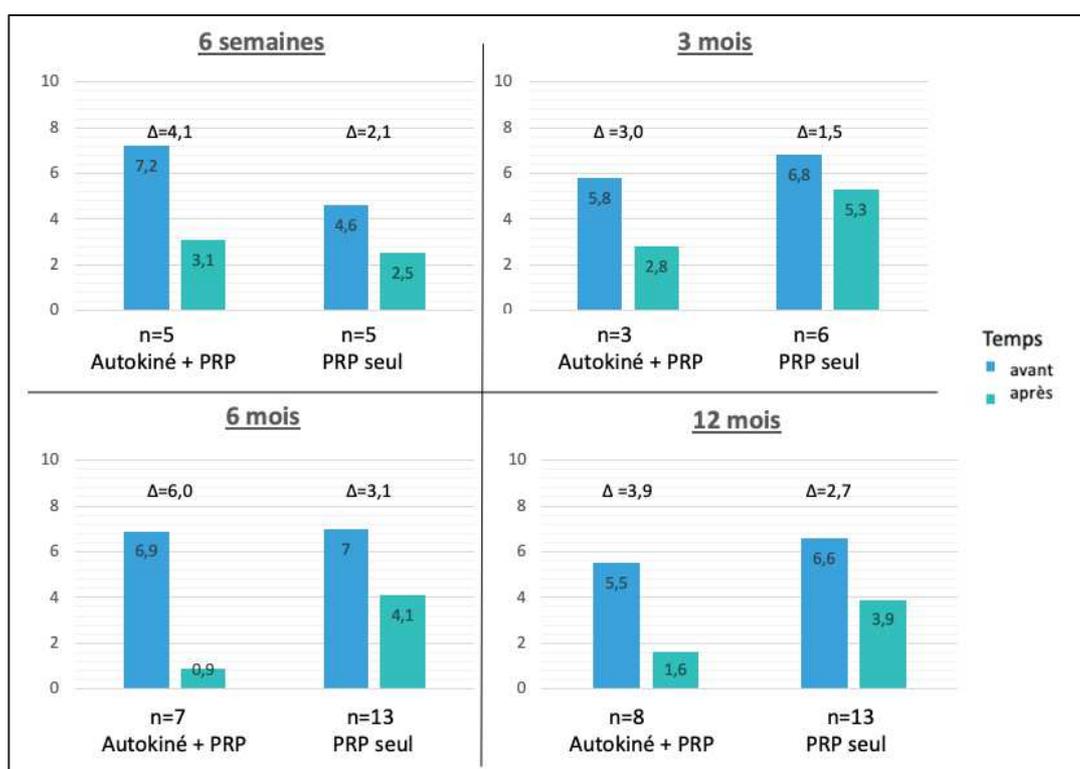
Tableau 15 : Analyses statistiques.

3.2 Objectifs secondaires : évaluation de la variation de l'EVA moyenne douleur avant/après infiltration de PRP en fonction de l'influence de différents facteurs

3.2.1 Influence de la pratique d'une auto-kinésithérapie post-infiltrative

3.2.1.1 Analyse descriptive

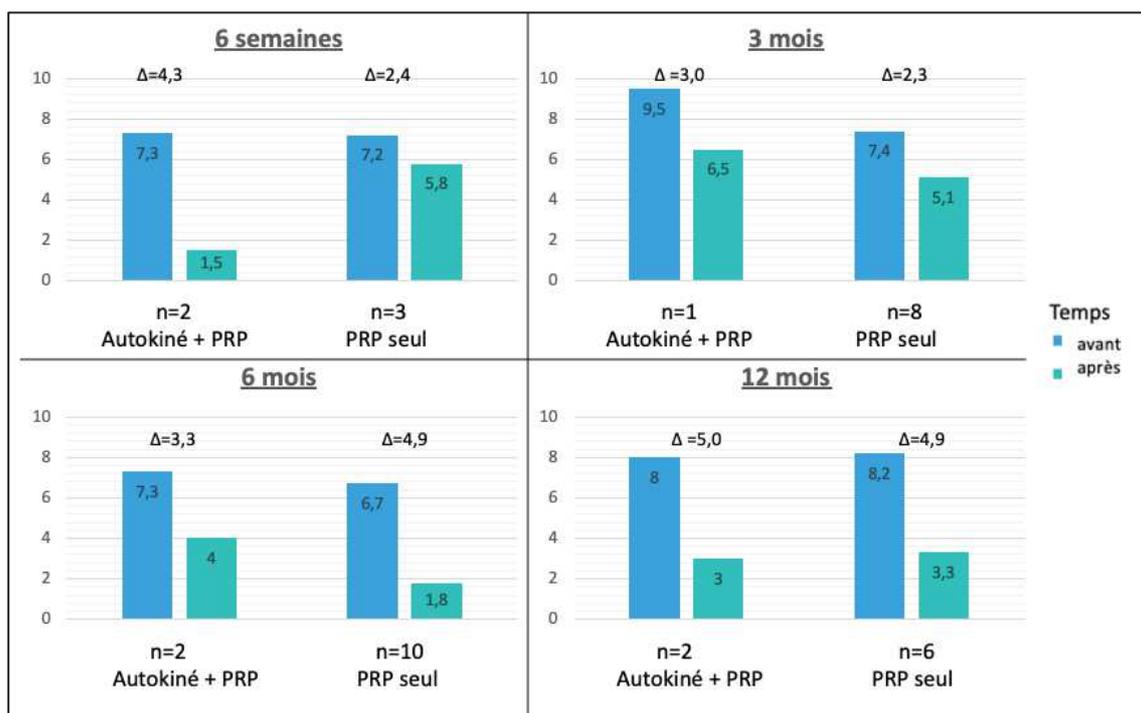
3.2.1.1.1 Dans l'indication Arthrose



Graphique 8 : Variation de l'EVA moy douleur dans l'indication Arthrose en comparant les infiltrations accompagnées d'une auto-kinésithérapie (auto-K) post-geste vs celles qui n'en ont pas eue.

Quels que soient les temps d'évaluation, la variation de l'EVA moy douleur est plus importante lorsqu'on associe une auto-kinésithérapie au PRP.

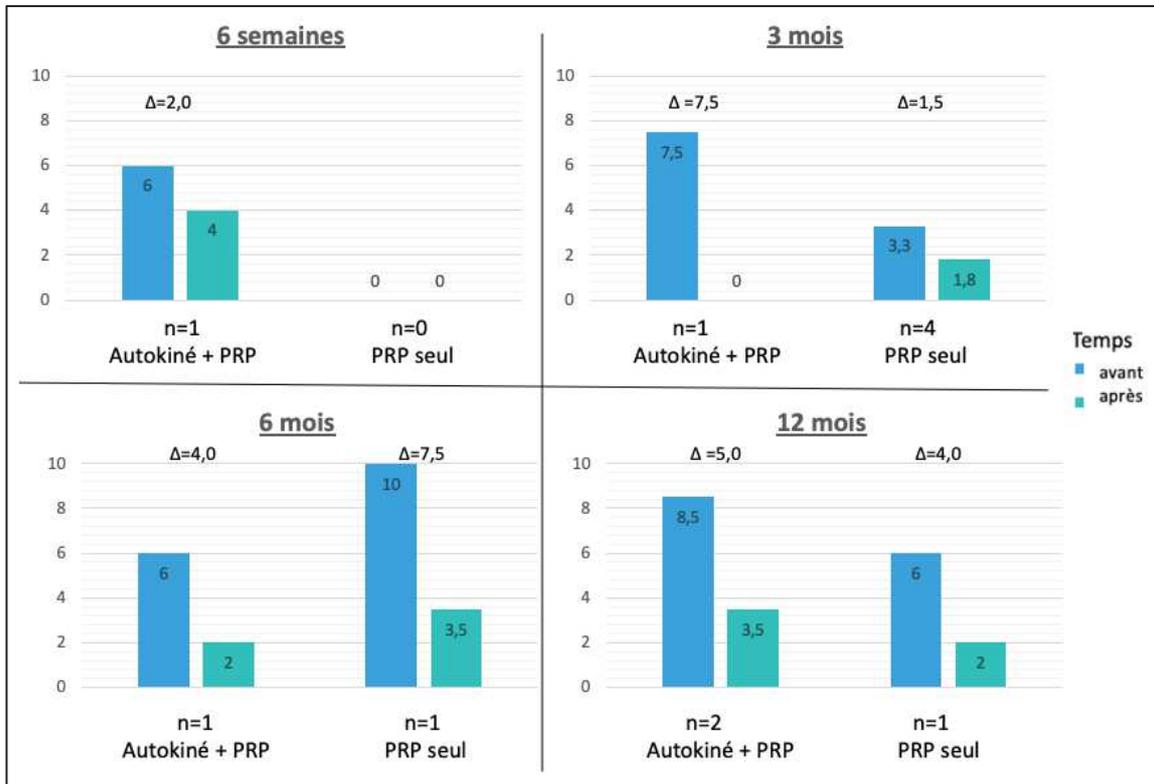
3.2.1.1.2 Dans l'indication Tendinopathie



Graphique 9 : Variation de l'EVA moy douleur dans l'indication Tendinopathie en comparant les infiltrations accompagnées d'une auto-kinésithérapie (auto-K) post-geste vs celles qui n'en ont pas eue.

La variation de l'EVA moy douleur avant/après infiltration est plus importante dans le sous-groupe PRP+auto-kinésithérapie versus le sous-groupe PRP à 6 semaines.

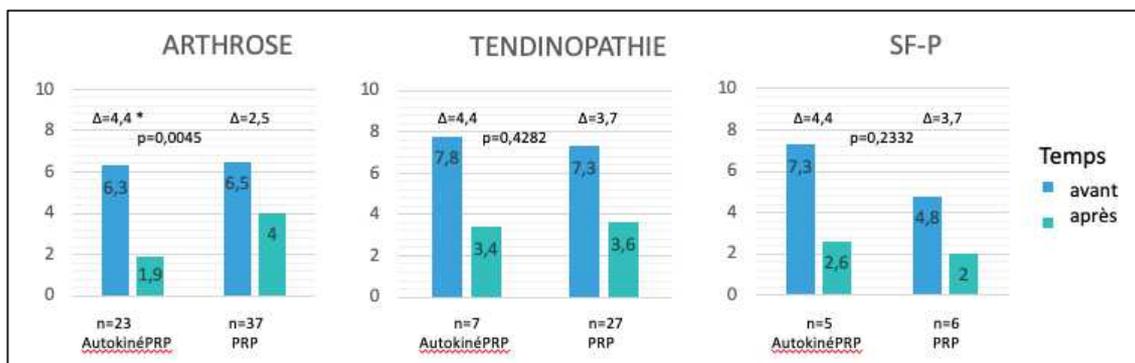
3.2.1.1.3 Dans l'indication Syndrome Fémoro-Patellaire



Graphique 10 : Variation de l'EVA moy douleur dans l'indication Syndrome Fémoro-Patellaire (sd F-P) en comparant les infiltrations accompagnées d'une auto-kinésithérapie (autokiné) post-geste vs celles qui n'en ont pas eue.

Il est difficile d'évaluer une tendance car les effectifs sont trop faibles.

3.2.1.2 Analyse statistique par indications en regroupant les temps d'évaluation



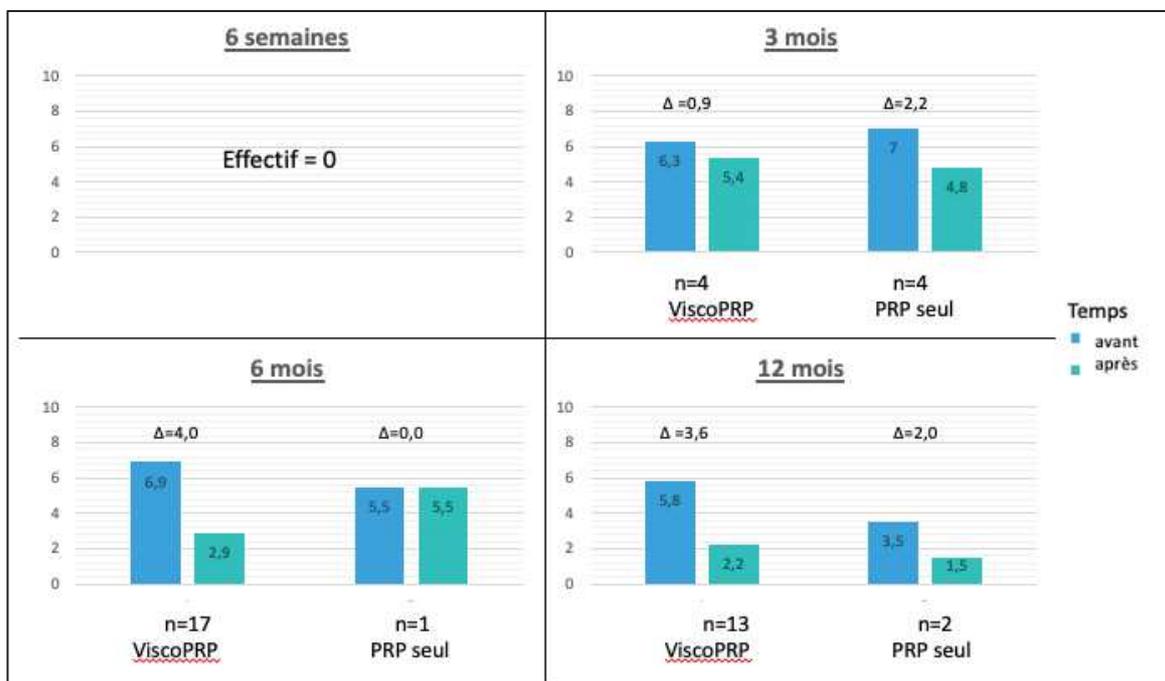
Graphique 11 : analyse statistique de la variation de l'EVA moy douleur des sous-groupes PRP+autokiné et PRP seul pour chaque indication en regroupant les temps d'évaluation (6 semaines, 3, 6 et 12 mois).

Les analyses statistiques ont été dans ce cas réalisées en regroupant toutes les données des différents temps d'évaluation (6 semaines, 3 mois, 6 mois et 12 mois) afin d'obtenir un effectif suffisant puis analysées en fonction des indications (Arthrose, tendinopathie, syndrome fémoro-patellaire).

Pour l'indication Arthrose, on observe une diminution de la douleur statistiquement significative ($p = 0.0045$) avec une douleur reclassée de « modérée » à « légère ».

On note une diminution mais non statistiquement significative, de la douleur pour les indications tendinopathie et Syndrome Fémoro-Patellaire (syndrome F-P).

3.2.2 Influence d'un traitement par visco-supplémentation dans les 6 semaines précédant le geste (indication gonarthrose uniquement)



Graphique 12 : Variation de l'EVA moy douleur dans les sous-groupes viscoPRP (visco-supplémentation dans les 6 semaines précédant le geste) vs PRP seul.

Le groupe évalué à 6 semaines n'a pas été étudié devant l'absence de visco-supplémentation précédant l'infiltration de PRP.

A 3 mois, 6 mois et 12 mois, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

3.2.3 Influence du volume de PRP injecté (uniquement pour la gonarthrose)

Volume injecté en ml	3	3,5	4	4,5	5	6
Nombre de patients	8	6	11	8	15	3
Δ moyennes EVA douleur avant/après	2,5	3,2	3,5	2,7	4,0	2,4

Tableau 16 : Variation de l'EVA moy douleur en fonction du volume de PRP injecté.

Volume injecté en ml	Inférieur ou égal à 4ml	Supérieur à 4ml
Nombre de patients	25	26
Δ moyennes EVA douleur avant/après injection	3,066	3,033

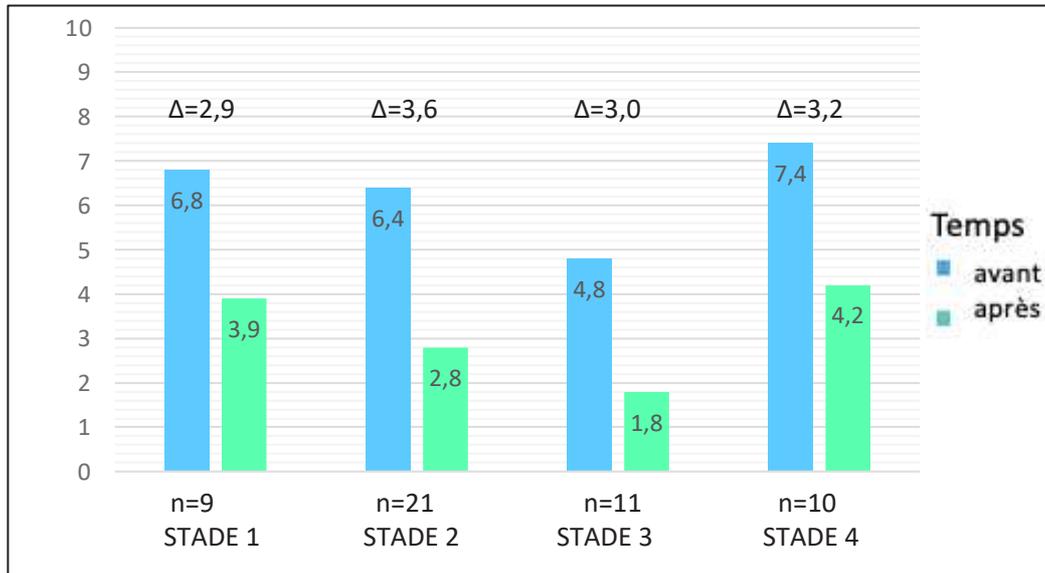
Tableau 17 : Variation de l'EVA moy douleur répartie en 2 groupes en fonction du volume de PRP injecté.

Nous avons voulu étudier l'impact du volume de PRP injecté sur la baisse de la douleur dans l'indication Gonarthrose.

Toutes les infiltrations des 4 groupes (6 semaines, 3, 6 et 12 mois) pour l'indication Gonarthrose ont été classées en fonction du volume de PRP injecté (de 3 ml à 6 ml, en répartissant de 0,5 ml en 0,5 ml).

Une fois chaque groupe constitué la moyenne par groupe a été calculée. La variation de l'EVA moy douleur par groupe représente la variation de la moyenne de l'EVA avant et après le geste infiltratif (Tableau 6). Le même procédé a été appliqué mais en répartissant les infiltrations en deux groupes (vol PRP \leq 4 ml ou $>$ 4ml soit 25 et 26 infiltrations par groupe) (Tableau 7). Nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p = 0.8$).

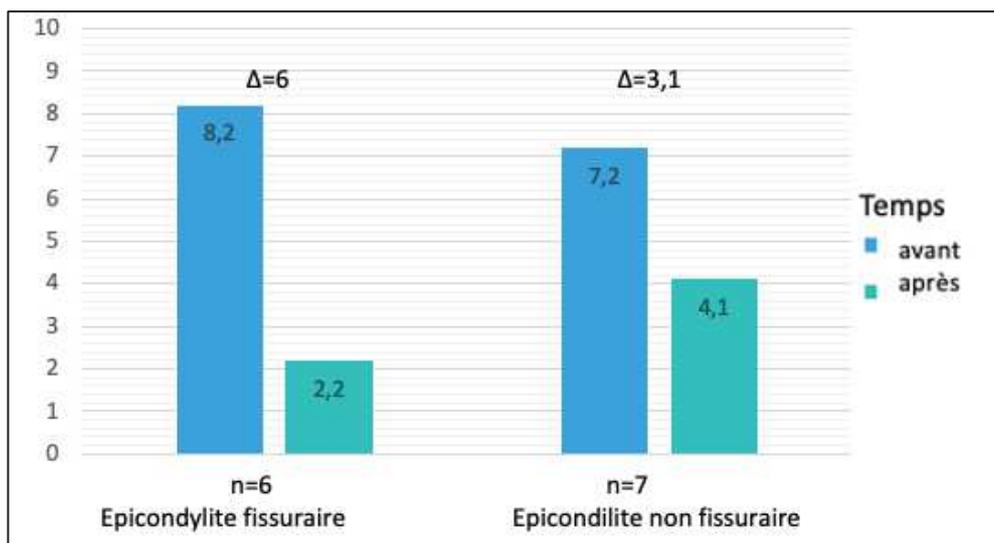
3.2.4 Influence du stade radiologique dans la gonarthrose en regroupant les temps d'évaluation



Graphique 13 : Variation de l'EVAmoy douleur en fonction du stade radiologique de la gonarthrose en regroupant les temps d'évaluation.

Le PRP semble être le plus efficace dans le stade 2.

3.2.5 Influence du caractère fissuraire ou non dans les épicondylites en regroupant les temps d'évaluation

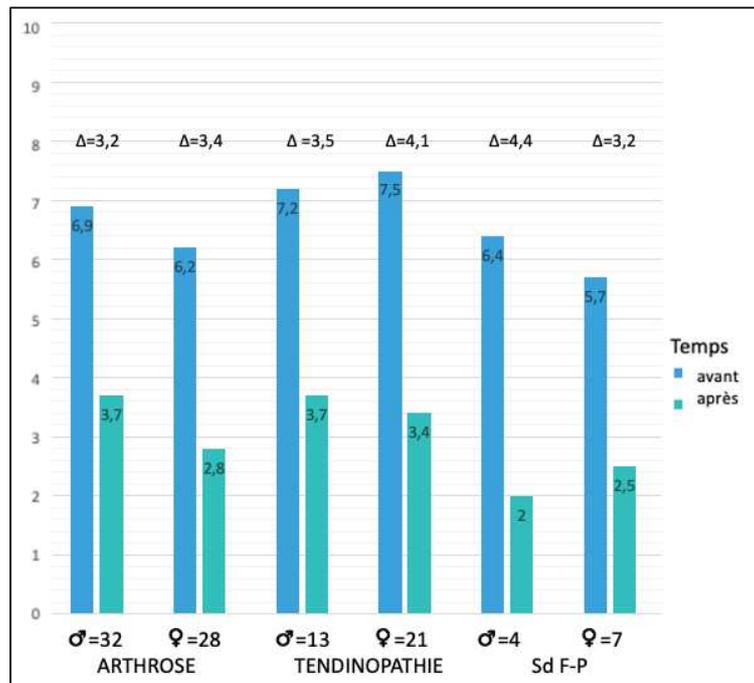


Graphique 14 : Variation de l'EVAmoy douleur en fonction du caractère fissuraire ou non dans les épicondylites en regroupant les temps d'évaluation.

La diminution de la douleur est plus importante dans le groupe Epicondylites Fissuraires.

3.2.6 Influence du sexe, de l'IMC en regroupant les temps d'évaluation

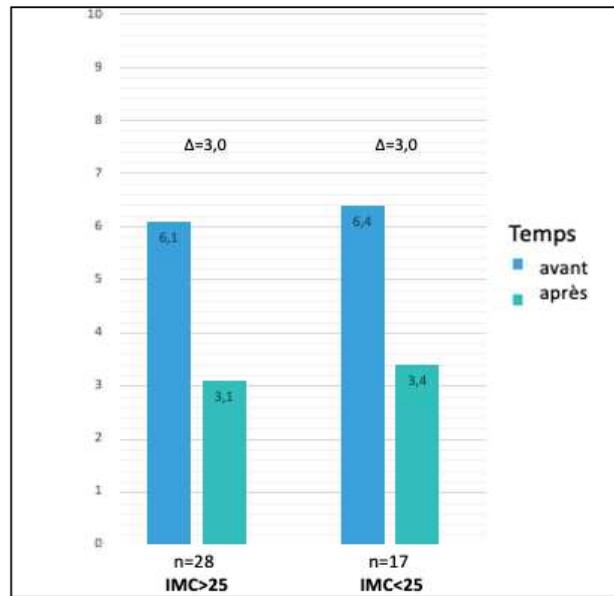
3.2.6.1 En fonction du sexe



Graphique 15 : Variation de l'EVAmoy douleur en fonction du sexe pour chaque indication et en regroupant les temps d'évaluation.

Nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes et cela quelles que soient les indications.

3.2.6.2 En fonction de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) : indication Arthrose



Graphique 16 : Variation de l'EVAmoy douleur en fonction de l'IMC pour l'indication arthrose et en regroupant les temps d'évaluation.

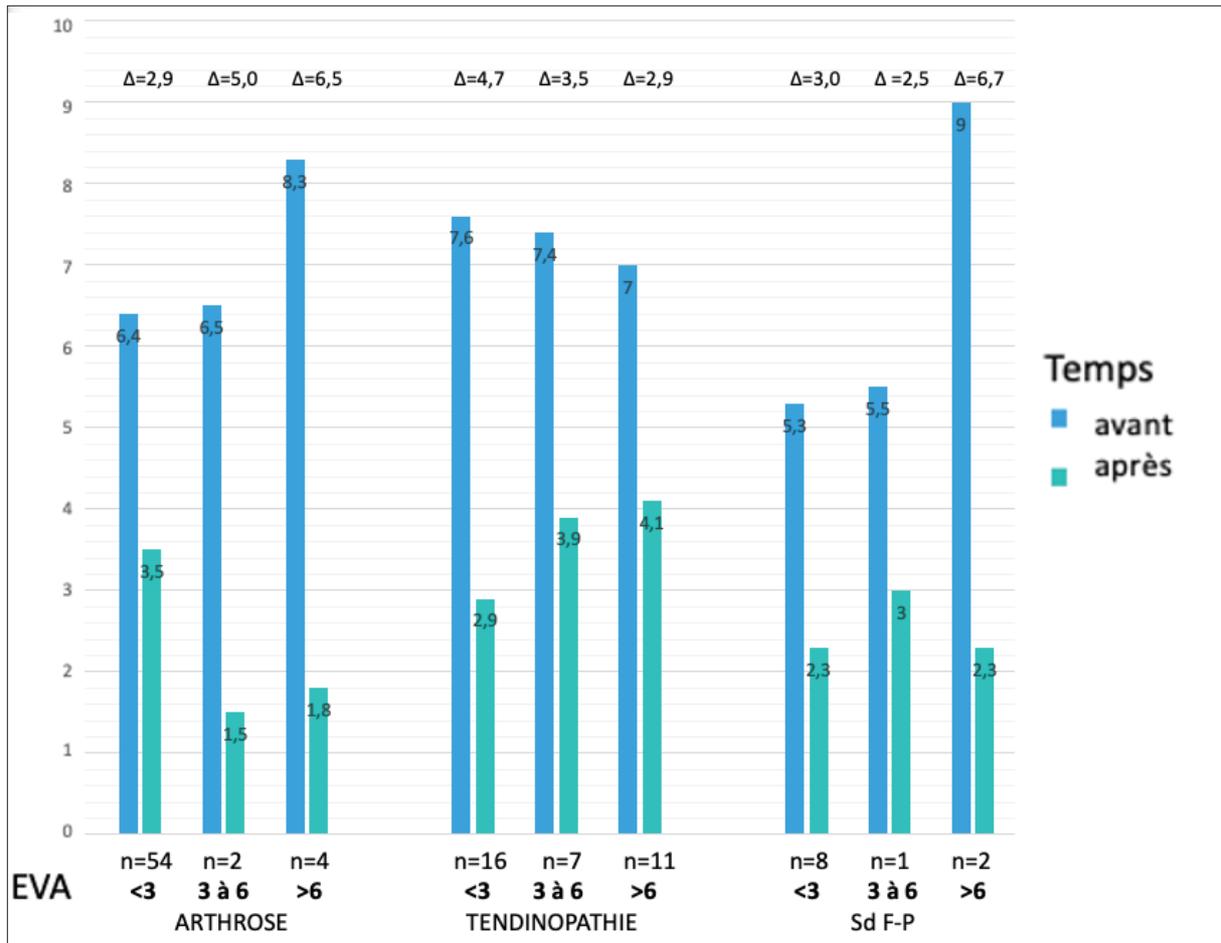
Nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

3.3 Objectifs tertiaires

3.3.1 Evaluation de la douleur per-geste

	Douleur du geste
Groupe ARTHROSE (69)	1,9 ± 2,0
Groupe TENDINOPATHIE (34)	4,3 ± 3,0
Groupe Syndrome FEMORO-PATELLAIRE (11)	3,2 ± 2,4

Tableau 18 : moyenne de la douleur per-geste en fonction des 3 indications.



Graphique 17 : Variation de l'EVA moy douleur douleur per-geste, répartie en 3 groupes (EVA < 3, 3 < EVA < 6 et EVA > 6), pour les 3 indications et en regroupant les temps d'évaluation.

La douleur per-geste a été divisée en 3 groupes que nous avons composé après avoir effectué un sondage auprès d'un panel de 10 patients sur ce qu'ils considéraient comme une douleur per-geste faible, moyenne et forte.

Les résultats sont les suivants :

- EVA per-geste < 3 : douleur considérée comme faible
- EVA per-geste entre 3 et 6 : douleur considérée comme moyenne
- EVA > 6 : douleur considérée comme forte

Pour toutes indications, le geste d'infiltration de PRP est ressenti comme douloureux avec un niveau de douleur considéré oscillant entre moyenne et forte.

Il ne semble pas y avoir de « mémoire douloureuse » du geste avec un souvenir de la douleur considéré comme modérée à faible lors des différents temps d'évaluation.

3.3.2 Evaluation de la satisfaction des patients

3.3.2.1 Echelle de Likert

Groupe	6 semaines n=16	3 mois n=23	6 mois n=34	12 mois n=32	Total n=105
Très satisfait	4	3	6	9	22/105
Satisfait	10	11	25	20	66/105
Neutre	1	6	2	2	11/105
Insatisfait	0	0	0	0	0/105
Très insatisfait	1	3	1	1	6/105

Tableau 19 : score de satisfaction globale grâce à l'échelle de Likert

Si l'on rapporte ces résultats en pourcentage sur l'effectif total :

- 22/105 soit 21% de patients Très satisfaits
- 66/105 soit 63% de patients Satisfaits
- 11/105 soit 10,5% de patients Neutres
- 0/105 soit 0% de patients Insatisfaits
- 6/105 soit 5,5% de patients Très Insatisfaits

3.3.2.2 Nombre de patients atteignant une douleur « légère »

Nous avons analysé combien de patients par groupe avaient atteint une douleur « légère » aussi appelée l'état de symptôme acceptable (EVA < 4) :

- 10/16 soit 62,5% dans le groupe évalué à 6 semaines
- 9/23 soit 39% dans le groupe évalué à 3 mois
- 25/34 soit 73,5% dans le groupe évalué à 6 mois
- 17/32 soit 53% dans le groupe évalué à 12 mois

Soit en moyenne 58% des patients ont atteint une douleur « légère » suite à l'infiltration de PRP.

3.3.2.3 Le PRP, un traitement renouvelable ?

Enfin, nous avons voulu savoir si les patients conseilleraient à leur entourage la réalisation d'une injection de PRP en cas de douleurs mécaniques articulaires périphériques et tendineuses.

Voici les résultats :

- Oui à 87,5% pour le groupe évalué à 6 semaines
- Oui à 60,9% pour le groupe évalué à 3 mois
- Oui à 91,2% pour le groupe évalué à 6 mois
- Oui à 90,1% pour le groupe évalué à 12 mois.

4 DISCUSSION

4.1 La méthodologie

En effectuant la revue de la littérature, tous les articles sur le PRP apparaissent comme étant méthodologiquement critiquables. Notre étude n'échappe pas à la règle.

L'existence non pas de « un » PRP mais « des » PRP disponibles sur le marché, chacun avec des caractéristiques et probablement une efficacité qui leurs sont propres, rend difficile la comparaison des résultats des différentes études.

Comme pour chaque équipe, nous avons arbitrairement dû choisir un type de PRP pour mener notre étude. Parmi la jungle des PRP, le choix d'un PRP pauvre en leucocytes (LP-PRP ou P-PRP) par mono-centrifugation, dans lequel il n'y a pas eu d'ajout d'activateur ni d'anticoagulant, nous a semblé être ce qu'il y a de plus en accord avec les données de la littérature. De plus, nous avons pris le soin de contrôler les données annoncées par le laboratoire en analysant la composition d'un PRP.

Mener une étude sans groupe contrôle est un vrai parti pris. Les pathologies rhumatologiques mécaniques périphériques articulaires et tendineuses sont responsables de douleurs chroniques et invalidantes. Parmi l'ensemble des pathologies référencées toutes disciplines confondues, les maladies musculo-squelettiques dégénératives sont la 2^{ème} cause de handicap et l'arthrose est la pathologie qui occasionne le plus d'années de vie avec handicap. Ainsi, nous avons opté pour ne pas créer un groupe contrôle « placebo » c'est à dire sans traitement. Nous aurions pu cependant créer un groupe contrôle bénéficiant d'un autre traitement ou gold standard. Néanmoins, depuis quelques années, l'utilisation de la visco-supplémentation dans l'arthrose (gold standard de référence) et celle des injections de corticoïdes pour les tendinopathies (gold standard de référence) sont controversées. Aussi, nous avons fait le choix de n'étudier que l'effet de l'injection de PRP, sans groupe contrôle. De ce fait, nous avons construit nos groupes

uniquement en fonction du temps d'évaluation (6 semaines, 3, 6 et 12 mois). Ceci est assez inhabituel mais cette méthode nous a permis d'augmenter la puissance statistique malgré de petits effectifs et permettant d'inclure des patients de tous âges avec des pathologies variées représentatives de la patientèle d'un cabinet de rhumatologie de ville.

Le choix d'une inclusion monocentrique nous exposait au risque d'un petit effectif dans chaque groupe ce qui représente une limite à l'analyse statistique des résultats. Mais cela permettait la suppression de nombreux biais de technicité, en particulier les biais de protocole d'obtention du PRP et du protocole d'injection.

Enfin, en l'absence de recommandations nationales et internationales sur les nombres et le délai entre les injections, nous avons décidé d'évaluer l'efficacité sur la douleur d'une seule et unique injection de PRP.

Il aurait été intéressant de réaliser une comparaison des résultats au niveau fonctionnel, or nous avons évalué la partie fonctionnelle seulement en post-infiltration. Ceci d'autant plus que les résultats au niveau fonctionnel sont mitigés, notamment sur l'étude de Altamura et al. portant chez des sujets sportifs ayant une gonarthrose, où les résultats montrent une efficacité significative dans le soulagement de la douleur mais peu des sujets de l'étude retrouvent une activité sportive du même niveau (176).

Nous n'avons pas obtenu de consentement écrit des patients évaluées, seulement oral.

4.2 Analyse de nos résultats

Notre objectif principal était d'étudier l'impact sur la douleur d'une injection de PRP dans les pathologies arthrosiques et tendineuses basé sur la variation de l'EVA douleur à la semaine 6 et aux 3^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} mois.

Le délai d'efficacité semble très variable selon les études et dépendant de nombreux paramètres cliniques, techniques et méthodologiques. Il semble tout de même que l'efficacité survienne dans les 4 à 6 semaines suivant l'injection de PRP, en particulier dans les atteintes tendineuses. Nos résultats concordent avec ces données.

4.2.1 Analyse de nos résultats dans l'indication « Tendinopathie »

C'est au 3^{ème} mois que l'on observe une baisse statistiquement significative de l'EVA moyenne douleur avec une diminution de la douleur de manière statistiquement significative soit une perte de 2,5 points sur l'échelle de l'EVA. Cette diminution se retrouve aux temps 6 et 12 mois avec une EVAmoy douleur. Dans chacun des groupes, l'EVAmoy initiale reflétait une douleur « sévère ». Après une injection de PRP, les EVAmoy à 6 semaines et 3 mois reflétaient une douleur « modérée » et à 6 mois et 12 mois, une douleur « légère ».

En regroupant les différents temps, il semble que la sévérité de l'atteinte influence la réponse. Ainsi, l'injection de PRP apparaît plus efficace en cas de lésions tendineuses sévères, c'est à dire fissuraire, avec une variation de l'EVAmoy de 6 points, reclassant la douleur de « sévère » à « légère » (graphique 13).

La composition du PRP, riche en TGF- β et en IL-1 pourrait être à l'explication des résultats constatés. Dans leur étude menée par l'équipe de Sang Jun Kim (143), sur des patients présentant une tendinopathie de la coiffe des rotateurs, les taux d'TGF- β et d'IL-1 β dans le PRP des patients étaient corrélés aux résultats cliniques alors que les autres facteurs de croissance ne

l'étaient pas. Ainsi, dans l'analyse en sous-groupe, les patients ayant un taux élevé de TGF- β et d'IL-1 β sont ceux dont l'amélioration clinique était la plus rapide et la plus importante. L'hypothèse faite est l'action prépondérante de ces deux cytokines sur le processus inflammatoire. Ainsi, l'IL-1bêta induit une action catabolique sur les fibroblastes du tendon et le TGF- β inhibe la production de certaines métalloprotéases. Or c'est dans les atteintes fissuraires que le processus inflammatoire est le plus important.

De manière surprenante, il semble que ni la pratique d'une auto-kinésithérapie ni le métier manuel ont une influence sur la variation de l'EVA_{moy} (*Graphiques 9 et 16*). En effet, nous avons retrouvé une diminution superposable entre les groupes aux différents temps. L'une des hypothèses que nous pourrions formuler est la très probable mauvaise observance à l'autokinésithérapie à moyen terme, comme en témoigne la disparition progressive de la différence de variation de l'EVA moyenne entre les deux groupes au fil du temps (*Graphique 9*).

4.2.2 Analyse de nos résultats dans l'indication « Arthrose »

4.2.2.1 Toutes indications arthrosiques confondues

Aux quatre temps d'évaluation, nous observons une diminution statistiquement significative de l'EVA_{moy} douleur dans l'indication Arthrose.

Ces résultats sont en accord avec ceux des revues de la littérature concernant les sites articulaires les plus fréquents (97, 98, 100). Ainsi, le PRP semble être efficace rapidement, dès la 4^{ème} semaine et surtout son efficacité semble se maintenir dans le temps, notamment à 12 mois. Dans ces études, il en ressort comme pour nous que le PRP est efficace dès le court terme (> 4 semaines), mais qu'il devient supérieur aux autres thérapeutiques habituelles sur le long terme notamment à 12 mois. De même, nous constatons que pour l'ensemble des groupes, de 6

semaines à 12 mois, après une injection de PRP, l'EVA_{moy} est le reflet d'une douleur « légère ».

Contrairement aux résultats dans la tendinopathie, la pratique de l'autokinésithérapie dans la prise en charge de l'arthrose semble avoir un réel impact sur l'efficacité du PRP.

Ainsi, quels que soient les temps d'évaluation, nous observons une diminution de la douleur plus importante chez les patients pratiquant régulièrement une auto-kinésithérapie post-infiltrative. Et, plus l'autokinésithérapie est pratiquée longtemps plus la synergie avec l'injection de PRP est importante. Ainsi dans les groupes 6 mois et 12 mois, la moyenne des EVA douleur à l'évaluation est quasi nulle. Il semble donc y avoir une vraie plus-value à l'enseignement par le médecin et à la pratique par le patient d'une auto-kinésithérapie dans les pathologies arthrosiques périphériques.

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative de la variation de l'EVA_{moy} douleur en fonction de l'IMC. Cela s'explique par de nombreux facteurs de confusion, dont les deux plus importants sont d'avoir regroupé toutes les indications d'arthrose et les différents temps d'évaluation, rendant difficile l'exploration de la variable IMC.

4.2.2.2 Focus sur la gonarthrose

Il s'agissait de notre effectif le plus important. C'est également l'indication ayant la littérature la plus abondante.

A 6 semaines, 3, 6 et 12 mois, l'EVA_{moy} douleur post-infiltration de PRP est plus faible que l'EVA_{moy} initiale. Le delta EVA le plus important est observé dans le groupe évalué à 6 mois avec un delta EVA=3.78. Nos résultats sont en accord avec ceux retrouvés dans la littérature notamment les revues de la littérature de Vilchez-Cavazos et al. (89) et de Gato-Calvo et al.

(91) ainsi que les méta-analyses de Wu Q et al. (87), Tang et al. (88) ou encore Chen P et al. (90).

Par ailleurs nous nous sommes intéressés à l'impact du PRP dans la douleur en fonction du stade radiologique de la gonarthrose. Bien que les groupes aient été regroupés rendant l'interprétation délicate, l'injection de PRP semble avoir un effet antalgique plus important dans les gonarthroses de stade 2 radiologique, en accord là encore avec les données de la littérature et les recommandations sur l'usage du PRP émises lors du 32^{ème} Congrès de la SFR de Décembre 2019.

« Faut-il ou non associer une visco-supplémentation au geste de PRP ? » est une question dont la réponse reste à ce jour débattue. Notre étude n'était pas conçue pour y répondre néanmoins nous pouvons observer que réaliser un geste de visco-supplémentation dans les 6 semaines qui précèdent l'injection de PRP ne semble pas nuire à l'efficacité du PRP, que ce soit à court, moyen et long terme.

4.2.3 Analyse de nos résultats dans le syndrome fémoro-patellaire

Le syndrome fémoro-patellaire, encore connu sous les noms de syndrome douloureux fémoro-patellaire (ou PFPS pour *patellofemoral pain syndrome*) et genou du coureur (*runner's knee*), est une des causes les plus fréquentes de douleur de la partie antérieure du genou.

Il s'agit d'un diagnostic avant tout clinique. Les examens complémentaires (radiographies, IRM) sont en général non contributifs et permettent surtout d'écarter tout diagnostic différentiel.

Le syndrome fémoro-patellaire est donc un diagnostic clinique.

Malgré sa fréquence, son étiologie n'est pas bien comprise. Elle semble plurifactorielle et secondaire à une pratique sportive inadaptée (171).

Les traitements habituels sont le repos, les antalgiques de palier I, le port de semelles orthopédiques si besoin, la rééducation sportive, le taping. Bien que le pronostic soit généralement bon, 40% des patients auront des symptômes persistant pendant un an après le début du traitement (177).

Les études analysant l'efficacité du PRP dans le syndrome fémoro-patellaire sont quasi voire inexistantes (178), c'est pourquoi nous l'avons inclus dans notre étude.

Nous observons aux quatre temps une différence entre l'EVA moy avant et après injection de PRP avec lors de l'évaluation une EVA moy plus basse qu'initialement et située entre une douleur légère et une douleur modérée. Ces résultats suggèrent une efficacité du PRP dans cette indication sans que l'on puisse en conclure davantage.

4.3 Tolérance et ressenti douloureux du geste d'injection

Que ce soient des données issues de la littérature ou les nôtres, démontrer une efficacité du PRP dans les pathologies articulaires mécaniques périphériques et tendineuses est difficile.

En revanche, sa tolérance et son innocuité font l'unanimité (99). Comme dans les autres études, nous n'avons observé aucun effet indésirable.

Forts de ce constat, nous nous sommes plutôt intéressés au ressenti douloureux du patient du geste d'injection de PRP.

Pour toutes les indications, le geste d'infiltration de PRP est ressenti comme douloureux avec un niveau de douleur oscillant entre moyenne et forte. Néanmoins, lorsque l'on reposait la question lors des différents temps d'évaluation ce ressenti douloureux était coté comme « douleur légère ». Il ne semble donc pas y avoir de « mémoire douloureuse » du geste avec un souvenir de la douleur qui s'estompe avec le temps.

Allant dans le même sens, 84% des patients déclarent être satisfaits ou très satisfaits de l'infiltration de PRP selon l'échelle de Likert et, la très grande majorité des patients conseilleraient à leur entourage un traitement par PRP, tous groupes confondus.

4.4 Existe-t-il un profil de patient idéal pour le PRP ?

La médecine d'aujourd'hui et encore plus celle de demain, s'oriente vers une personnalisation des stratégies de soins et l'emploi de thérapeutiques « sur-mesure ». A ce jour, aucune étude dans la littérature n'a répondu à cette question. Avec l'utilisation du PRP, patients et médecins rentrent dans le champ nouveau de la médecine régénérative. Cette discipline nouvelle basée sur le soin autologue, fait du patient son propre thérapeute et modifie le paradigme scientifique. Ici, la médecine fondée sur les faits (EBM ou Evidence-Based Medicine) prend tout son sens, mêlant à parts égales l'expérience clinique du praticien, les préférences du patient et les données de la recherche.

Ainsi, de l'EBM, se dessinent les contours de « profil de patients idéal pour le PRP ».

- Dans l'indication « tendinopathie » : plus l'atteinte est sévère (microfissures, fissures, inflammations) et plus le PRP semble efficace.
- Dans l'indication « arthrose » : le PRP semble être un traitement adjuvant et entrer en synergie avec les autres thérapeutiques, en particulier non médicamenteuses et notamment le ré-entraînement à l'effort, l'auto-kinésithérapie, la reprise d'une activité physique régulière.
- Dans ces deux indications, le repos articulaire ou tendineux post-geste semble fondamental, bien plus qu'avec les autres thérapeutiques, un peu comme s'il fallait « laisser agir les plaquettes et leurs contenus ».

- Sortant du cadre strict des pathologies mécaniques périphériques, le PRP en péri-opératoire semble donner d'excellents résultats.

A l'opposé du spectre, se dessinent aussi les contours de patient « non-idéal » pour le PRP. C'est le cas des patients souffrant de Rhumatismes Inflammatoires Chroniques comme la Polyarthrite Rhumatoïde. En effet, il semble y avoir, sans que l'on en comprenne encore les mécanismes sous-jacents, un effet de rebond douloureux de l'infiltration de PRP dans une articulation inflammatoire avec réaction inflammatoire locale pseudo-septique. Cette constatation d'emballlement inflammatoire est aussi retrouvé lors de l'injection des bourses sous-acromiales inflammatoires avec l'apparition de véritables tableaux de capsulites transitoires.

4.5 Perspectives

Actuellement le PRP connaît un grand succès grandissant. Il est le premier traitement de la médecine régénérative de demain. L'expérience acquise au cours de ce travail nous a servi de tremplin pour une nouvelle étude, celle-ci prospective, de plus grande puissance, standardisée, en intégrant chacun patient au sein d'une base de données et évaluant par des questionnaires standardisés et informatisés la douleur et la fonction (système Arthrex SOS) à l'inclusion puis à la 3^{ème} et 6^{ème} semaine, aux 3^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} mois. Cette étude a débuté depuis le 1er Octobre 2020 et 37 patients sont déjà inclus.

5 CONCLUSION

Les résultats de cette étude rétrospective faite sur 105 infiltrations semblent montrer une action bénéfique du PRP dans la prise en charge de douleurs mécaniques articulaires périphériques et tendineuses avec une diminution statistiquement significative de l'EVA douleur que ce soit à court (6 semaines et 3 mois), moyen (6 mois) et long terme (un an).

Il est intéressant de noter que certains profils augmentent l'effet antalgique du PRP. La synergie d'action étant la plus forte dans l'indication « Arthrose » avec la pratique régulière d'une auto-kinésithérapie enseignée au cours de la consultation par le médecin ou par un kinésithérapeute.

Par ailleurs, le caractère autologue du PRP lui confère de nombreux avantages. Citons son très faible pouvoir immuno-allergique, son innocuité, sa facilité d'obtention par simple prise de sang périphérique, et peut-être le plus révolutionnaire, celui de faire du patient son propre thérapeute.

Soulignons aussi son large champ d'action allant de l'articulation au tendon. Au niveau tendineux, l'atteinte des épicondyliens latéraux fissuraires semble être le meilleur choix parmi toutes les indications en terme d'efficacité (EVA douleur) et de tolérance (absence d'atrophie cutanée en regard, absence d'action délétère sur les fibres tendineuses) comparativement à l'injection de corticoïde retard (gold standard).

Les études sur le PRP dans les pathologies ostéo-articulaires sont de plus en plus nombreuses ces dernières années. Bien que les résultats soient souvent controversés et que l'efficacité du PPR prètent à discussion, rappelons que l'interprétation des données est difficile en raison de l'hétérogénéité des indications, du design d'étude, des caractéristiques des groupes et des

indications qui les composent ainsi que de la différence de protocoles d'obtention et de kit de PRP.

Les douleurs mécaniques en Rhumatologie sont fréquentes et les réponses thérapeutiques bien souvent insuffisantes et parfois même décevantes. Le PRP apparaît comme un traitement intéressant, novateur, à la frontière entre le médicamenteux et le non médicamenteux et représente le premier maillon de la médecine régénérative de demain.

Le PRP ne doit pas être considéré comme un traitement unique, « magique » mais plutôt comme un traitement adjuvant aux thérapeutiques habituelles et mérite à ce titre, selon nous, de rentrer dans l'arsenal thérapeutique des rhumatologues.

VU

Strasbourg, le 09 SEP. 2020

Le président du Jury de Thèse

Professeur Jean SIBILIA

VU et approuvé
Strasbourg, le 10 SEP. 2020
Administrateur provisoire de la Faculté de
Médecine, Maïeutique et Science de la Santé
Professeur Jean SIBILIA




6 BIBLIOGRAPHIE

1. The Works of William Hewson, F.R.S. *Medico-Chir Rev.* 1 janv 1847;5(9):1-20.
2. Costa-Filho R, Hochleitner G, Wendt M, Teruya A, Spahn DR. Over 50 Years of Fibrinogen Concentrate. *Clin Appl Thromb.* mars 2016;22(2):109-14.
3. fibrinogène.pdf [Internet]. [cité 20 nov 2020]. Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/128769/1/fibrinog%C3%A8ne.pdf>
4. Bergel S. Ueber Wirkungen des Fibrins. 1 avr 1909 [cité 20 nov 2020]; Disponible sur: <https://zenodo.org/record/1884008#.X7d9aNtCeRs>
5. Nizamaldin Y, Samson J. Hémostase locale en Chirurgie orale. 2ème partie : efficacité de la colle de fibrine. In 2012.
6. Costa-Filho R, Hochleitner G, Wendt M, Teruya A, Spahn DR. Over 50 Years of Fibrinogen Concentrate. *Clin Appl Thromb.* mars 2016;22(2):109-14.
7. Pool JG, Hershgold EJ, Pappenhagen AR. High-potency Antihæmophilic Factor Concentrate prepared from Cryoglobulin Precipitate. *Nature.* juill 1964;203(4942):312-312.
8. Kovács B, Tóth K, Kerényi G. Post-extraction hemostasis during coumarin anticoagulant therapy with a locally applied coagulation-active substance. *Int J Oral Surg.* févr 1976;5(1):3-7.
9. Carless PA, Henry DA, Anthony DM. Fibrin sealant use for minimising peri-operative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 20 janv 2003 [cité 20 nov 2020];2003(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4171968/>
10. Agrawal AA. Evolution, current status and advances in application of platelet concentrate in periodontics and implantology. *World J Clin Cases.* 16 mai 2017;5(5):159-71.
11. Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang C-Q, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J.* janv 2014;4(1):3-9.
12. Ross R, Glomset J, Kariya B, Harker L. A Platelet-Dependent Serum Factor That Stimulates the Proliferation of Arterial Smooth Muscle Cells In Vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* avr 1974;71(4):1207-10.
13. Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, Austin LL, Butler EL. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann Surg.* sept 1986;204(3):322-30.
14. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* juin 1998;85(6):638-46.

15. Ehrenfest DMD, Sammartino G, Shibli JA, Wang H-L, Zou D-R, Bernard J-P. Guidelines for the publication of articles related to platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma - PRP, or Platelet-Rich Fibrin - PRF): the international classification of the POSEIDO. :11
16. Mishra A, Harmon K, Woodall J, Vieira A. Sports medicine applications of platelet rich plasma. *Curr Pharm Biotechnol.* juin 2012;13(7):1185-95.
17. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Andía I, Padilla S, Mujika I. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *Am J Sports Med.* févr 2007;35(2):245-51.
18. Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* nov 2006;34(11):1774-8.
19. Schwarz A. A Promising Treatment for Athletes, in Blood (Published 2009). *The New York Times* [Internet]. 16 févr 2009 [cité 15 nov 2020]; Disponible sur: <https://www.nytimes.com/2009/02/17/sports/17blood.html>
20. Fuggle NR, Cooper C, Oreffo ROC, Price AJ, Kaux JF, Maheu E, et al. Alternative and complementary therapies in osteoarthritis and cartilage repair. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(4):547-60.
21. Bausset O, Magalon J, Giraud L, Louis M-L, Serratrice N, Frere C, et al. Impact of local anaesthetics and needle calibres used for painless PRP injections on platelet functionality. *Muscles Ligaments Tendons J.* 8 mai 2014;4(1):18-23.
22. Aloui C. Étude génomique et protéomique des concentrés plaquettaires ayant induit une réaction post-transfusionnelle. 2016.
23. Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg.* nov 2004;114(6):1502-8.
24. Pochini A de C, Antonioli E, Bucci DZ, Sardinha LR, Andreoli CV, Ferretti M, et al. Analysis of cytokine profile and growth factors in platelet-rich plasma obtained by open systems and commercial columns. *Einstein.* 2016;14(3):391-7.
25. Le ADK, Enweze L, DeBaun MR, Dragoo JL. Platelet-Rich Plasma. *Clin Sports Med.* janv 2019;38(1):17-44.
26. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med.* nov 2009;37(11):2259-72.
27. Zimmerman GA, Weyrich AS. Signal-dependent protein synthesis by activated platelets: new pathways to altered phenotype and function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* mars 2008;28(3):s17-24.
28. Battinelli EM, Markens BA, Italiano JE. Release of angiogenesis regulatory proteins from platelet alpha granules: modulation of physiologic and pathologic angiogenesis. *Blood.* 4 août 2011;118(5):1359-69.

29. Qian Y, Han Q, Chen W, Song J, Zhao X, Ouyang Y, et al. Platelet-Rich Plasma Derived Growth Factors Contribute to Stem Cell Differentiation in Musculoskeletal Regeneration. *Front Chem* [Internet]. 31 oct 2017 [cité 14 nov 2020];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5671651/>
30. Nagata MJH, Messori MR, Furlaneto FAC, Fucini SE, Bosco AF, Garcia VG, et al. Effectiveness of Two Methods for Preparation of Autologous Platelet-Rich Plasma: An Experimental Study in Rabbits. *Eur J Dent*. oct 2010;4(4):395-402.
31. Dhurat R, Sukesh M. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *J Cutan Aesthetic Surg*. 2014;7(4):189-97.
32. Centrifugation.pdf.
33. Masson E. Étude comparative de cinq techniques de préparation plaquettaire (*platelet-rich plasma*) [Internet]. EM-Consulte. [cité 15 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/296462/etude-comparative-de-cinq-techniques-de-preparatio>
34. Araki J, Jona M, Eto H, Aoi N, Kato H, Suga H, et al. Optimized Preparation Method of Platelet-Concentrated Plasma and Noncoagulating Platelet-Derived Factor Concentrates: Maximization of Platelet Concentration and Removal of Fibrinogen. *Tissue Eng Part C Methods*. mars 2012;18(3):176-85.
35. Callan MB, Shofer FS, Catalfamo JL. Effects of anticoagulant on pH, ionized calcium concentration, and agonist-induced platelet aggregation in canine platelet-rich plasma. *Am J Vet Res*. avr 2009;70(4):472-7.
36. Anitua E, Prado R, Troya M, Zalduendo M, de la Fuente M, Pino A, et al. Implementation of a more physiological plasma rich in growth factor (PRGF) protocol: Anticoagulant removal and reduction in activator concentration. *Platelets*. juill 2016;27(5):459-66.
37. Harrison P, Subcommittee on Platelet Physiology. The use of platelets in regenerative medicine and proposal for a new classification system: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost JTH*. 2018;16(9):1895-900.
38. Aizawa H, Kawabata H, Sato A, Masuki H, Watanabe T, Tsujino T, et al. A Comparative Study of the Effects of Anticoagulants on Pure Platelet-Rich Plasma Quality and Potency. *Biomedicines* [Internet]. 25 févr 2020 [cité 20 nov 2020];8(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7148468/>
39. Alves R, Grimalt R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disord*. janv 2018;4(1):18-24.
40. Fréchette J-P, Martineau I, Gagnon G. Platelet-rich Plasmas: Growth Factor Content and Roles in Wound Healing. *J Dent Res*. 1 mai 2005;84(5):434-9.
41. Scherer SS, Tobalem M, Vigato E, Heit Y, Modarressi A, Hinz B, et al. Nonactivated versus thrombin-activated platelets on wound healing and fibroblast-to-myofibroblast differentiation in vivo and in vitro. *Plast Reconstr Surg*. janv 2012;129(1):46e-54e.

42. Mazzucco L, Balbo V, Cattana E, Borzini P. Platelet-rich plasma and platelet gel preparation using Plateltex. *Vox Sang.* avr 2008;94(3):202-8.
43. Giusti I, D'Ascenzo S, Mancò A, Di Stefano G, Di Francesco M, Rughetti A, et al. Platelet concentration in platelet-rich plasma affects tenocyte behavior in vitro. *BioMed Res Int.* 2014;2014:630870.
44. Kaux J-F, Drion P, Croisier J-L, Crielaard J-M. Tendinopathies and platelet-rich plasma (PRP): from pre-clinical experiments to therapeutic use. *J Stem Cells Regen Med.* 30 mai 2015;11(1):7-17.
45. Graziani F, Ivanovski S, Cei S, Ducci F, Tonetti M, Gabriele M. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. *Clin Oral Implants Res.* avr 2006;17(2):212-9.
46. Description et historique du PRP et prise en charge des lésions musculaires par le Dr Sanchez [Internet]. 2013 [cité 15 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=aR71Oi79BAg>
47. Drago JL, Braun HJ, Durham JL, Ridley BA, Odegaard JI, Luong R, et al. Comparison of the acute inflammatory response of two commercial platelet-rich plasma systems in healthy rabbit tendons. *Am J Sports Med.* juin 2012;40(6):1274-81.
48. Kaux J-F, Le Goff C, Renouf J, Peters P, Lutteri L, Gothot A, et al. Comparison of the platelet concentrations obtained in platelet-rich plasma (PRP) between the GPSTM II and GPSTM III systems. *Pathol Biol (Paris).* oct 2011;59(5):275-7.
49. Scott A, Khan K, Roberts C, Cook J, Duronio V. What do we mean by the term « inflammation »? A contemporary basic science update for sports medicine. *Br J Sports Med.* juin 2004;38(3):372-80.
50. Boswell SG, Cole BJ, Sundman EA, Karas V, Fortier LA. Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc.* mars 2012;28(3):429-39.
51. Miller CH, Rice AS, Garrett K, Stein SF. Gender, Race, and Diet Affect Platelet Function Tests in Normal Subjects Contributing to a High Rate of Abnormal Results. *Br J Haematol.* juin 2014;165(6):842-53.
52. Fischer V, Kalbitz M, Müller-Graf F, Gebhard F, Ignatius A, Liedert A, et al. Influence of Menopause on Inflammatory Cytokines during Murine and Human Bone Fracture Healing. *Int J Mol Sci [Internet].* 16 juill 2018 [cité 17 nov 2020];19(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6073246/>
53. Taniguchi Y, Yoshioka T, Sugaya H, Gosho M, Aoto K, Kanamori A, et al. Growth factor levels in leukocyte-poor platelet-rich plasma and correlations with donor age, gender, and platelets in the Japanese population. *J Exp Orthop.* 2 févr 2019;6(1):4.
54. Evanson JR, Guyton MK, Oliver DL, Hire JM, Topolski RL, Zumbrun SD, et al. Gender and age differences in growth factor concentrations from platelet-rich plasma in adults. *Mil Med.* juill 2014;179(7):799-805.

55. Xiong G, Lingampalli N, Koltsov JCB, Leung LL, Bhutani N, Robinson WH, et al. Men and Women Differ in the Biochemical Composition of Platelet-Rich Plasma. *Am J Sports Med.* 2018;46(2):409-19.
56. Bai M-Y, Chuang M-H, Lin M-F, Tang S-L, Wong C-C, Chan WP. Relationships of Age and Sex with Cytokine Content and Distribution in Human Platelet Fibrin Gels. *Sci Rep* [Internet]. 13 juill 2018 [cité 17 nov 2020];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6045593/>
57. Zhao K, Liu Y-S, Nie L-Y, Qian L-N, Nie N-F, Leptihn S, et al. The influence of sample size and gender composition on the meta-analysis conclusion of platelet-rich plasma treatment for osteoarthritis. *J Orthop Transl.* mai 2020;22:34-42.
58. Hamilton B, Tol JL, Knez W, Chalabi H. Exercise and the platelet activator calcium chloride both influence the growth factor content of platelet-rich plasma (PRP): overlooked biochemical factors that could influence PRP treatment. *Br J Sports Med.* juill 2015;49(14):957-60.
59. tableau recap prp.pdf.
60. Randi AM, Laffan MA. Von Willebrand factor and angiogenesis: basic and applied issues. *J Thromb Haemost.* 2017;15(1):13-20.
61. Pietramaggiore G, Scherer SS, Mathews JC, Gennaoui T, Lancerotto L, Ragno G, et al. Quiescent platelets stimulate angiogenesis and diabetic wound repair. *J Surg Res.* 1 mai 2010;160(1):169-77.
62. Menter DG, Kopetz S, Hawk E, Sood AK, Loree JM, Gresele P, et al. Platelet “First Responders” in Wound Response, Cancer, and Metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* juin 2017;36(2):199-213.
63. Pilatova K, Zdrzilova-Dubska L, Lakka Klement G. The Role of Platelets in Tumour Growth. *Klin Onkol Cas Ceske Slov Onkol Spolecnosti.* 2012;25(Suppl 2):2S50-7.
64. Eisinger F, Patzelt J, Langer HF. The Platelet Response to Tissue Injury. *Front Med.* 2018;5:317.
65. Feng W, Madajka M, Kerr BA, Mahabeleshwar GH, Whiteheart SW, Byzova TV. A novel role for platelet secretion in angiogenesis: mediating bone marrow-derived cell mobilization and homing. *Blood.* 7 avr 2011;117(14):3893-902.
66. Etulain J, Mena HA, Meiss RP, Frechtel G, Gutt S, Negrotto S, et al. An optimised protocol for platelet-rich plasma preparation to improve its angiogenic and regenerative properties. *Sci Rep.* 24 2018;8(1):1513.
67. Mezger M, Nording H, Sauter R, Graf T, Heim C, von Bubnoff N, et al. Platelets and Immune Responses During Thromboinflammation. *Front Immunol* [Internet]. 26 juill 2019 [cité 19 nov 2020];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6676797/>

68. Trippel SB, Coutts RD, Einhorn TA, Mundy GR, Rosenfeld RG. Instructional Course Lectures, The American Academy of Orthopaedic Surgeons - Growth Factors as Therapeutic Agents*†. *JBJS*. août 1996;78(8):1272–86.
69. Mazzucco L, Borzini P, Gope R. Platelet-derived factors involved in tissue repair-from signal to function. *Transfus Med Rev*. juill 2010;24(3):218-34.
70. Etulain J. Platelets in wound healing and regenerative medicine. *Platelets*. sept 2018;29(6):556-68.
71. Klein MB, Yalamanchi N, Pham H, Longaker MT, Chang J. Flexor tendon healing in vitro: effects of TGF-beta on tendon cell collagen production. *J Hand Surg*. juill 2002;27(4):615-20.
72. Jb K, Wc S, M S, A A. Platelet Interaction with Innate Immune Cells. *Transfus Med Hemotherapy Off Organ Dtsch Ges Transfusionsmedizin Immunhamatologie*. 9 mars 2016;43(2):78-88.
73. Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K, Watts GFM, Coblyn JS, Weinblatt ME, et al. Platelets Amplify Inflammation in Arthritis via Collagen-Dependent Microparticle Production. *Science*. 29 janv 2010;327(5965):580-3.
74. de Bruijne-Admiraal LG, Modderman PW, Von dem Borne AE, Sonnenberg A. P-selectin mediates Ca(2+)-dependent adhesion of activated platelets to many different types of leukocytes: detection by flow cytometry. *Blood*. 1 juill 1992;80(1):134-42.
75. Hally KE, Bird GK, La Flamme AC, Harding SA, Larsen PD. Platelets modulate multiple markers of neutrophil function in response to in vitro Toll-like receptor stimulation. *PLoS ONE* [Internet]. 3 oct 2019 [cité 30 nov 2020];14(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6776355/>
76. Lim K-H, Staudt LM. Toll-Like Receptor Signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. janv 2013 [cité 30 nov 2020];5(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3579400/>
77. Linke B, Schreiber Y, Picard-Willems B, Slattery P, Nüsing RM, Harder S, et al. Activated Platelets Induce an Anti-Inflammatory Response of Monocytes/Macrophages through Cross-Regulation of PGE2 and Cytokines. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2017 [cité 30 nov 2020];2017. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5448075/>
78. Guilak F, Nims R, Dicks A, Wu C-L, Meulenbelt I. Osteoarthritis as a disease of the cartilage pericellular matrix. *Matrix Biol J Int Soc Matrix Biol*. oct 2018;71-72:40-50.
79. Fitzpatrick J, Bulsara M, Zheng MH. The Effectiveness of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Tendinopathy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Am J Sports Med*. 2017;45(1):226-33.
80. Masson E. Approche phénotypique de l'arthrose : le cas de l'arthrose associée au syndrome métabolique [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 21 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1274834/approche-phenotypique-de-l-arthrose-le-cas-de-l-a>

81. Buckwalter JA, Roughley PJ, Rosenberg LC. Age-related changes in cartilage proteoglycans: quantitative electron microscopic studies. *Microsc Res Tech.* 1 août 1994;28(5):398-408.
82. Buckwalter JA, Mankin HJ, Grodzinsky AJ. Articular cartilage and osteoarthritis. *Instr Course Lect.* 2005;54:465-80.
83. Liu C, Wang B, Xiao L, Li Y, Xu L, Zhao Z, et al. Protective effects of the pericellular matrix of chondrocyte on articular cartilage against the development of osteoarthritis. *Histol Histopathol.* août 2018;33(8):757-64.
84. Gabay O, Hall DJ, Berenbaum F, Henrotin Y, Sanchez C. Osteoarthritis and obesity: experimental models. *Joint Bone Spine.* déc 2008;75(6):675-9.
85. Degenerative osteoarthritis a reversible chronic disease | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 29 nov 2020]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2352320420300651?token=F68BF7D8AC70CDFCB484AD3B7A9E462D918BB03575734A3C861FA6E16E6BF3AC2B805F4B5A9028B8E9B07F31D5E6E8ED>
86. Blazina ME, Kerlan RK, Jobe FW, Carter VS, Carlson GJ. Jumper's knee. *Orthop Clin North Am.* juill 1973;4(3):665-78.
87. Kannus P. Structure of the tendon connective tissue. *Scand J Med Sci Sports.* déc 2000;10(6):312-20.
88. Kaux J-F, Crielaard J-M. Tendon et tendinopathie. *J Traumatol Sport.* 1 déc 2014;31(4):235-40.
89. Rees JD, Wilson AM, Wolman RL. Current concepts in the management of tendon disorders. *Rheumatology.* 1 mai 2006;45(5):508-21.
90. Rees JD, Stride M, Scott A. Tendons--time to revisit inflammation. *Br J Sports Med.* nov 2014;48(21):1553-7.
91. Wu Q, Luo X, Xiong Y, Liu G, Wang J, Chen X, et al. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: A meta-analysis with the consistent ratio of injection. *J Orthop Surg Hong Kong.* avr 2020;28(1):2309499019887660.
92. Tang JZ, Nie MJ, Zhao JZ, Zhang GC, Zhang Q, Wang B. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *J Orthop Surg.* 11 sept 2020;15(1):403.
93. Vilchez-Cavazos F, Millán-Alanís JM, Blázquez-Saldaña J, Álvarez-Villalobos N, Peña-Martínez VM, Acosta-Olivo CA, et al. Comparison of the Clinical Effectiveness of Single Versus Multiple Injections of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Orthop J Sports Med* [Internet]. 16 déc 2019 [cité 22 nov 2020];7(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6918503/>
94. Chen P, Huang L, Ma Y, Zhang D, Zhang X, Zhou J, et al. Intra-articular platelet-rich plasma injection for knee osteoarthritis: a summary of meta-analyses. *J Orthop Surg*

- [Internet]. 27 nov 2019 [cité 22 nov 2020];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6880602/>
95. Gato-Calvo L, Magalhaes J, Ruiz-Romero C, Blanco FJ, Burguera EF. Platelet-rich plasma in osteoarthritis treatment: review of current evidence. *Ther Adv Chronic Dis* [Internet]. 19 févr 2019 [cité 22 nov 2020];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6383098/>
 96. Freire MR de M, da Silva PMC, Azevedo AR, Silva DS, da Silva RBB, Cardoso JC. Comparative Effect between Infiltration of Platelet-rich Plasma and the Use of Corticosteroids in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Prospective and Randomized Clinical Trial. *Rev Bras Ortop*. oct 2020;55(5):551-6.
 97. Luo P, Xiong Z, Sun W, Shi L, Gao F, Li Z. How to Choose Platelet-Rich Plasma or Hyaluronic Acid for the Treatment of Knee Osteoarthritis in Overweight or Obese Patients: A Meta-Analysis. *Pain Res Manag* [Internet]. 10 mars 2020 [cité 22 nov 2020];2020. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7085849/>
 98. Riboh JC, Saltzman BM, Yanke AB, Fortier L, Cole BJ. Effect of Leukocyte Concentration on the Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med*. mars 2016;44(3):792-800.
 99. Ip HL, Nath DK, Sawleh SH, Kabir MdH, Jahan N. Regenerative Medicine for Knee Osteoarthritis – The Efficacy and Safety of Intra-Articular Platelet-Rich Plasma and Mesenchymal Stem Cells Injections: A Literature Review. *Cureus* [Internet]. [cité 22 nov 2020];12(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7577352/>
 100. Ye Y, Zhou X, Mao S, Zhang J, Lin B. Platelet rich plasma versus hyaluronic acid in patients with hip osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg Lond Engl*. mai 2018;53:279-87.
 101. Ali M, Mohamed A, Ahmed HE, Malviya A, Atchia I. The use of ultrasound-guided platelet-rich plasma injections in the treatment of hip osteoarthritis: a systematic review of the literature. *J Ultrason*. 2018;18(75):332-7.
 102. Garcia FL, Williams BT, Polce EM, Heller DB, Aman ZS, Nwachukwu BU, et al. Preparation Methods and Clinical Outcomes of Platelet-Rich Plasma for Intra-articular Hip Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Orthop J Sports Med* [Internet]. 29 oct 2020 [cité 22 nov 2020];8(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7607802/>
 103. Di Sante L, Villani C, Santilli V, Valeo M, Bologna E, Imperato L, et al. Intra-articular hyaluronic acid vs platelet-rich plasma in the treatment of hip osteoarthritis. *Med Ultrason*. 05 2016;18(4):463-8.
 104. Loibl M, Lang S, Dendl L-M, Nerlich M, Angele P, Gehmert S, et al. Leukocyte-Reduced Platelet-Rich Plasma Treatment of Basal Thumb Arthritis: A Pilot Study. *BioMed Res Int*. 2016;2016:9262909.
 105. Paget L, Bierma-Zeinstra S, Goedegebuure S, Kerkhoffs G, Krips R, Maas M, et al. Platelet-Rich plasma Injection Management for Ankle osteoarthritis study (PRIMA): protocol of a Dutch multicentre, stratified, block-randomised, double-blind, placebo-

- controlled trial. *BMJ Open* [Internet]. 7 oct 2019 [cité 22 nov 2020];9(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6797250/>
106. Li A, Wang H, Yu Z, Zhang G, Feng S, Liu L, et al. Platelet-rich plasma vs corticosteroids for elbow epicondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. déc 2019;98(51):e18358.
 107. Simental-Mendía M, Vilchez-Cavazos F, Álvarez-Villalobos N, Blázquez-Saldaña J, Peña-Martínez V, Villarreal-Villarreal G, et al. Clinical efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of lateral epicondylitis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Clin Rheumatol*. août 2020;39(8):2255-65.
 108. Xu Q, Chen J, Cheng L. Comparison of platelet rich plasma and corticosteroids in the management of lateral epicondylitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg Lond Engl*. juill 2019;67:37-46.
 109. Tang S, Wang X, Wu P, Wu P, Yang J, Du Z, et al. Platelet-Rich Plasma Vs Autologous Blood Vs Corticosteroid Injections in the Treatment of Lateral Epicondylitis: A Systematic Review, Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PM R*. 2020;12(4):397-409.
 110. Barnett J, Bernacki MN, Kainer JL, Smith HN, Zaharoff AM, Subramanian SK. The effects of regenerative injection therapy compared to corticosteroids for the treatment of lateral Epicondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Physiother*. 2019;9:12.
 111. Houck DA, Kraeutler MJ, Thornton LB, McCarty EC, Bravman JT. Treatment of Lateral Epicondylitis With Autologous Blood, Platelet-Rich Plasma, or Corticosteroid Injections: A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. *Orthop J Sports Med* [Internet]. 14 mars 2019 [cité 24 nov 2020];7(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6419259/>
 112. Hohmann E, Tetsworth K, Glatt V. Platelet-Rich Plasma Versus Corticosteroids for the Treatment of Plantar Fasciitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Sports Med*. 21 août 2020;363546520937293.
 113. Schwitzguebel AJ, Bogoev M, Nikolov V, Ichane F, Lädermann A. Tennis elbow, study protocol for a randomized clinical trial: needling with and without platelet-rich plasma after failure of up-to-date rehabilitation. *J Orthop Surg*. 7 oct 2020;15(1):462.
 114. Brkljac M, Conville J, Sonar U, Kumar S. Long-term follow-up of platelet-rich plasma injections for refractory lateral epicondylitis. *J Orthop*. 14 août 2019;16(6):496-9.
 115. Bohlen HL, Schwartz ZE, Wu VJ, Thon SG, Finley ZJ, O'Brien MJ, et al. Platelet-Rich Plasma Is an Equal Alternative to Surgery in the Treatment of Type 1 Medial Epicondylitis. *Orthop J Sports Med*. mars 2020;8(3):2325967120908952.
 116. Fitzpatrick J, Bulsara MK, O'Donnell J, McCrory PR, Zheng MH. The Effectiveness of Platelet-Rich Plasma Injections in Gluteal Tendinopathy: A Randomized, Double-Blind Controlled Trial Comparing a Single Platelet-Rich Plasma Injection With a Single Corticosteroid Injection. *Am J Sports Med*. 2018;46(4):933-9.

117. Fitzpatrick J, Bulsara MK, O'Donnell J, Zheng MH. Leucocyte-Rich Platelet-Rich Plasma Treatment of Gluteus Medius and Minimus Tendinopathy: A Double-Blind Randomized Controlled Trial With 2-Year Follow-up. *Am J Sports Med.* 2019;47(5):1130-7.
118. Lee JJ, Harrison JR, Boachie-Adjei K, Vargas E, Moley PJ. Platelet-Rich Plasma Injections With Needle Tenotomy for Gluteus Medius Tendinopathy: A Registry Study With Prospective Follow-up. *Orthop J Sports Med.* nov 2016;4(11):2325967116671692.
119. Hung C-Y, Chang K-V. Ultrasound-Guided Percutaneous Needle Tenotomy with Platelet-Rich Plasma Injection for an Uncommon Case of Proximal Gluteus Medius Tendinopathy. *J Med Ultrasound.* 2019;27(2):111-2.
120. Ali M, Oderuth E, Atchia I, Malviya A. The use of platelet-rich plasma in the treatment of greater trochanteric pain syndrome: a systematic literature review. *J Hip Preserv Surg.* 30 août 2018;5(3):209-19.
121. Oderuth E, Ali M, Atchia I, Malviya A. A double blind randomised control trial investigating the efficacy of platelet rich plasma versus placebo for the treatment of greater trochanteric pain syndrome (the HIPPO trial): a protocol for a randomised clinical trial. *Trials* [Internet]. 21 sept 2018 [cité 23 nov 2020];19. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6151005/>
122. de Vos RJ, Weir A, van Schie HTM, Bierma-Zeinstra SMA, Verhaar JAN, Weinans H, et al. Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *JAMA.* 13 janv 2010;303(2):144-9.
123. Abate M, Di Carlo L, Salini V. Platelet rich plasma compared to dry needling in the treatment of non-insertional Achilles tendinopathy. *Phys Sportsmed.* 2019;47(2):232-7.
124. Liu C-J, Yu K-L, Bai J-B, Tian D-H, Liu G-L. Platelet-rich plasma injection for the treatment of chronic Achilles tendinopathy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* avr 2019;98(16):e15278.
125. Erroi D, Sigona M, Suarez T, Trischitta D, Pavan A, Vulpiani MC, et al. Conservative treatment for Insertional Achilles Tendinopathy: platelet-rich plasma and focused shock waves. A retrospective study. *Muscles Ligaments Tendons J.* mars 2017;7(1):98-106.
126. Madhi MI, Yausep OE, Khamdan K, Trigkilidas D. The use of PRP in treatment of Achilles Tendinopathy: A systematic review of literature. Study design: Systematic review of literature. *Ann Med Surg.* 1 juin 2020;55:320-6.
127. Zhang Y-J, Xu S-Z, Gu P-C, Du J-Y, Cai Y-Z, Zhang C, et al. Is Platelet-rich Plasma Injection Effective for Chronic Achilles Tendinopathy? A Meta-analysis. *Clin Orthop.* 2018;476(8):1633-41.
128. Platelet-Rich Plasma Diffusion in Achilles Tendon: Relationship with Therapeutic Outcomes [Internet]. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6639568/>
129. Hurley ET, Shimozone Y, Hannon CP, Smyth NA, Murawski CD, Kennedy JG. Platelet-Rich Plasma Versus Corticosteroids for Plantar Fasciitis: A Systematic Review of

- Randomized Controlled Trials. *Orthop J Sports Med* [Internet]. 27 avr 2020 [cité 24 nov 2020];8(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7222276/>
130. Ling Y, Wang S. Effects of platelet-rich plasma in the treatment of plantar fasciitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. sept 2018;97(37):e12110.
 131. Alkhatib N, Salameh M, Ahmed AF, Alkaramany E, Ahmed G, Mekhaimar MM, et al. Platelet-Rich Plasma Versus Corticosteroids in the Treatment of Chronic Plantar Fasciitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Comparative Studies. *J Foot Ankle Surg Off Publ Am Coll Foot Ankle Surg*. juin 2020;59(3):546-52.
 132. Jain K, Murphy PN, Clough TM. Platelet rich plasma versus corticosteroid injection for plantar fasciitis: A comparative study. *Foot Edinb Scotl*. déc 2015;25(4):235-7.
 133. Mahindra P, Yamin M, Selhi HS, Singla S, Soni A. Chronic Plantar Fasciitis: Effect of Platelet-Rich Plasma, Corticosteroid, and Placebo. *Orthopedics*. avr 2016;39(2):e285-289.
 134. Shetty SH, Dhond A, Arora M, Deore S. Platelet-Rich Plasma Has Better Long-Term Results Than Corticosteroids or Placebo for Chronic Plantar Fasciitis: Randomized Control Trial. *J Foot Ankle Surg Off Publ Am Coll Foot Ankle Surg*. janv 2019;58(1):42-6.
 135. Peerbooms JC, Lodder P, den Oudsten BL, Doorgeest K, Schuller HM, Gosens T. Positive Effect of Platelet-Rich Plasma on Pain in Plantar Fasciitis: A Double-Blind Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med*. 2019;47(13):3238-46.
 136. Monto RR. Platelet-rich plasma efficacy versus corticosteroid injection treatment for chronic severe plantar fasciitis. *Foot Ankle Int*. avr 2014;35(4):313-8.
 137. Gonnade N, Bajpayee A, Elhence A, Lokhande V, Mehta N, Mishra M, et al. Regenerative efficacy of therapeutic quality platelet-rich plasma injections versus phonophoresis with kinesiotaping for the treatment of chronic plantar fasciitis: A prospective randomized pilot study. *Asian J Transfus Sci*. déc 2018;12(2):105-11.
 138. Soraganvi P, Nagakiran K, Raghavendra-Raju R, Anilkumar D, Wooly S, Basti B, et al. Is Platelet-rich Plasma Injection more Effective than Steroid Injection in the Treatment of Chronic Plantar Fasciitis in Achieving Long-term Relief? *Malays Orthop J*. nov 2019;13(3):8-14.
 139. Vahdatpour B, Kianimehr L, Moradi A, Haghghat S. Beneficial effects of platelet-rich plasma on improvement of pain severity and physical disability in patients with plantar fasciitis: A randomized trial. *Adv Biomed Res* [Internet]. 28 nov 2016 [cité 23 nov 2020];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5157007/>
 140. Lin M-T, Chiang C-F, Wu C-H, Huang Y-T, Tu Y-K, Wang T-G. Comparative Effectiveness of Injection Therapies in Rotator Cuff Tendinopathy: A Systematic Review, Pairwise and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Phys Med Rehabil*. 2019;100(2):336-349.e15.

141. Lin M-T, Wei K-C, Wu C-H. Effectiveness of Platelet-Rich Plasma Injection in Rotator Cuff Tendinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diagn Basel Switz.* 28 mars 2020;10(4).
142. Chen X, Jones IA, Togashi R, Park C, Vangsness CT. Use of Platelet-Rich Plasma for the Improvement of Pain and Function in Rotator Cuff Tears: A Systematic Review and Meta-analysis With Bias Assessment. *Am J Sports Med.* 2020;48(8):2028-41.
143. Kim SJ, Yeo SM, Noh SJ, Ha C-W, Lee BC, Lee HS, et al. Effect of platelet-rich plasma on the degenerative rotator cuff tendinopathy according to the compositions. *J Orthop Surg [Internet].* 2 déc 2019 [cité 25 nov 2020];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6889570/>
144. Chen Y-J, Wang C-J, Yang KD, Kuo Y-R, Huang H-C, Huang Y-T, et al. Extracorporeal shock waves promote healing of collagenase-induced Achilles tendinitis and increase TGF-beta1 and IGF-I expression. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* juill 2004;22(4):854-61.
145. Dupley L, Charalambous CP. Platelet-Rich Plasma Injections as a Treatment for Refractory Patellar Tendinosis: A Meta-Analysis of Randomised Trials. *Knee Surg Relat Res.* sept 2017;29(3):165-71.
146. Filardo G, Kon E, Della Villa S, Vincentelli F, Fornasari PM, Marcacci M. Use of platelet-rich plasma for the treatment of refractory jumper's knee. *Int Orthop.* août 2010;34(6):909-15.
147. Kaux JF, Croisier JL, Bruyere O, Rodriguez De La Cruz C, Forthomme B, Brabant G, 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.* sept 2015;55(9):953-61.
148. Scott A, LaPrade RF, Harmon KG, Filardo G, Kon E, Della Villa S, et al. Platelet-Rich Plasma for Patellar Tendinopathy: A Randomized Controlled Trial of Leukocyte-Rich PRP or Leukocyte-Poor PRP Versus Saline. *Am J Sports Med.* 2019;47(7):1654-61.
149. Di Matteo B, Filardo G, Lo Presti M, Kon E, Marcacci M. Chronic anti-platelet therapy: a contraindication for platelet-rich plasma intra-articular injections? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(1 Suppl):55-9.
150. Kaux J-F, Drion P, Croisier J-L, Colige A, Libertiaux V, Gothot A, et al. [Chronic tendinopathies and platelet-rich plasma]. *Rev Med Liege.* 2014;69 Spec No:72-7.
151. Knop E, Paula LE de, Fuller R. Platelet-rich plasma for osteoarthritis treatment. *Rev Bras Reumatol.* avr 2016;56(2):152-64.
152. Asjid R, Faisal T, Qamar K, Khan SA, Khalil A, Zia MS. Platelet-rich Plasma-induced Inhibition of Chondrocyte Apoptosis Directly Affects Cartilage Thickness in Osteoarthritis. *Cureus [Internet].* nov 2019 [cité 1 déc 2020];11(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6890159/>
153. Liu X, Wang L, Ma C, Wang G, Zhang Y, Sun S. Exosomes derived from platelet-rich plasma present a novel potential in alleviating knee osteoarthritis by promoting proliferation and inhibiting apoptosis of chondrocyte via Wnt/ β -catenin signaling

- pathway. *J Orthop Surg* [Internet]. 30 déc 2019 [cité 1 déc 2020];14. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6936129/>
154. Gilbertie JM, Long JM, Schubert AG, Berglund AK, Schaer TP, Schnabel LV. Pooled Platelet-Rich Plasma Lysate Therapy Increases Synoviocyte Proliferation and Hyaluronic Acid Production While Protecting Chondrocytes From Synoviocyte-Derived Inflammatory Mediators. *Front Vet Sci* [Internet]. 2018 [cité 1 déc 2020];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6039577/>
 155. Moussa M, Lajeunesse D, Hilal G, El Atat O, Haykal G, Serhal R, et al. Platelet rich plasma (PRP) induces chondroprotection via increasing autophagy, anti-inflammatory markers, and decreasing apoptosis in human osteoarthritic cartilage. *Exp Cell Res*. 1 mars 2017;352(1):146-56.
 156. Gato-Calvo L, Hermida-Gómez T, Romero CR, Burguera EF, Blanco FJ. Anti-Inflammatory Effects of Novel Standardized Platelet Rich Plasma Releasates on Knee Osteoarthritic Chondrocytes and Cartilage in vitro. *Curr Pharm Biotechnol*. 2019;20(11):920-33.
 157. Steller D, Herbst N, Pries R, Juhl D, Hakim SG. Positive impact of Platelet-rich plasma and Platelet-rich fibrin on viability, migration and proliferation of osteoblasts and fibroblasts treated with zoledronic acid. *Sci Rep*. 05 2019;9(1):8310.
 158. Kinoshita H, Orita S, Inage K, Fujimoto K, Shiga Y, Abe K, et al. Freeze-Dried Platelet-Rich Plasma Induces Osteoblast Proliferation via Platelet-Derived Growth Factor Receptor-Mediated Signal Transduction. *Asian Spine J*. janv 2020;14(1):1-8.
 159. Zhai W, Wang N, Qi Z, Gao Q, Yi L. Platelet-rich plasma reverses the inhibition of tenocytes and osteoblasts in tendon-bone healing. *Orthopedics*. avr 2012;35(4):e520-525.
 160. Mo W, Wu J, Qiu Q, Zhang F, Luo H, Xu N, et al. Platelet-rich plasma inhibits osteoblast apoptosis and actin cytoskeleton disruption induced by gingipains through upregulating integrin $\beta 1$. *Cell Biol Int*. oct 2020;44(10):2120-30.
 161. Fréchette J-P, Martineau I, Gagnon G. Platelet-rich plasmas: growth factor content and roles in wound healing. *J Dent Res*. mai 2005;84(5):434-9.
 162. Tohidnezhad M, Bayer A, Rasuo B, Hock JVP, Kweider N, Fragoulis A, et al. Platelet-Released Growth Factors Modulate the Secretion of Cytokines in Synoviocytes under Inflammatory Joint Disease. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2017 [cité 30 nov 2020];2017. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5733972/>
 163. Filardo G, Kon E, Roffi A, Di Matteo B, Merli ML, Marcacci M. Platelet-rich plasma: why intra-articular? A systematic review of preclinical studies and clinical evidence on PRP for joint degeneration. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA*. sept 2015;23(9):2459-74.
 164. Spreafico A, Chellini F, Frediani B, Bernardini G, Niccolini S, Serchi T, et al. Biochemical investigation of the effects of human platelet releasates on human articular chondrocytes. *J Cell Biochem*. 1 déc 2009;108(5):1153-65.

165. Huang G, Hua S, Yang T, Ma J, Yu W, Chen X. Platelet-rich plasma shows beneficial effects for patients with knee osteoarthritis by suppressing inflammatory factors. *Exp Ther Med.* mars 2018;15(3):3096-102.
166. Krüger JP, Hondke S, Endres M, Pruss A, Siclari A, Kaps C. Human platelet-rich plasma stimulates migration and chondrogenic differentiation of human subchondral progenitor cells. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* juin 2012;30(6):845-52.
167. Mishra A, Tummala P, King A, Lee B, Kraus M, Tse V, et al. Buffered Platelet-Rich Plasma Enhances Mesenchymal Stem Cell Proliferation and Chondrogenic Differentiation. *Tissue Eng Part C Methods.* sept 2009;15(3):431-5.
168. Nishio H, Saita Y, Kobayashi Y, Takaku T, Fukusato S, Uchino S, et al. Platelet-rich plasma promotes recruitment of macrophages in the process of tendon healing. *Regen Ther.* 15 mai 2020;14:262-70.
169. Andia I, Rubio-Azpeitia E, Maffulli N. Platelet-rich Plasma Modulates the Secretion of Inflammatory/Angiogenic Proteins by Inflamed Tenocytes. *Clin Orthop.* mai 2015;473(5):1624-34.
170. Lyras DN, Kazakos K, Verettas D, Polychronidis A, Tryfonidis M, Botaitis S, et al. The influence of platelet-rich plasma on angiogenesis during the early phase of tendon healing. *Foot Ankle Int.* nov 2009;30(11):1101-6.
171. Arimura H, Shukunami C, Tokunaga T, Karasugi T, Okamoto N, Taniwaki T, et al. TGF- β 1 Improves Biomechanical Strength by Extracellular Matrix Accumulation Without Increasing the Number of Tenogenic Lineage Cells in a Rat Rotator Cuff Repair Model. *Am J Sports Med.* août 2017;45(10):2394-404.
172. Zhang C, Liu Y-J, Zhang C, Liu Y-J. Biomechanic and histologic analysis of fibroblastic effects of tendon-to-bone healing by transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) in rotator cuff tears. *Acta Cirúrgica Bras.* déc 2017;32(12):1045-55.
173. Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, Sica A, Locati M. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J Pathol.* janv 2013;229(2):176-85.
174. Zhang J, Wang JH-C. Platelet-rich plasma releasate promotes differentiation of tendon stem cells into active tenocytes. *Am J Sports Med.* déc 2010;38(12):2477-86.
175. Demeuse M. ECHELLES DE LIKERT OU METHODE DES CLASSEMENTS ADDITIONNES. :5.
176. Altamura SA, Di Martino A, Andriolo L, Boffa A, Zaffagnini S, Cenacchi A, et al. Platelet-Rich Plasma for Sport-Active Patients with Knee Osteoarthritis: Limited Return to Sport. *BioMed Res Int [Internet].* 31 janv 2020 [cité 22 nov 2020];2020. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7013341/>
177. Bump JM, Lewis L. Patellofemoral Syndrome. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 30 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557657/>

178. Sisk D, Fredericson M. Taping, Bracing, and Injection Treatment for Patellofemoral Pain and Patellar Tendinopathy. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 4 juin 2020;13(4):537-44.

Université
de Strasbourg



Faculté
de médecine

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :
- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : MANSO Prénom : Laura

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

A STRASBOURG, le 18/12/2020

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.