

Injection de Plasma Riche en Plaquettes (PRP) et gestion de la douleur

Philippe Adam

Département d'Imagerie de la Clinique Médipole Garonne (Clinique du Sport) 45 rue de Gironis, 31100 Toulouse



Il n'est pas légitime de parler de PRP et de gestion de la douleur sans évoquer les propriétés des plaquettes et leurs interactions avec les anesthésiques locaux. Les différents protocoles préparatoires au geste interventionnel seront ensuite développés selon le degré de risque douloureux, qui concerne davantage les injections intratendineuses que les injections intra-articulaires. La pratique ambulatoire des injections thérapeutiques de PRP à usage antalgique, anti-inflammatoire et cicatrisant nécessite un préambule afin d'informer et rassurer le patient, faute de disqualifier la technique d'administration qui, rappelons-le, sera le plus souvent échoguidée, donc précise et rapide.

■ LES RELATIONS DIRECTES ET INDIRECTES ENTRE LES PLAQUETTES SANGUINES ET LA DOULEUR [1-4]

Randall [1] en 2007 évoque les relations entre les endocannabinoïdes et les cellules sanguines. Les plaquettes en particulier sont impliquées dans leur métabolisme et leur libération (2-AG, arachidonoylglycérol) et, semble-t-il, leur niveau circulant.

Asfaha et coll. en 2007 [2] décrivent un nouveau mécanisme de modulation de la douleur inflammatoire par le biais du « protease-activated receptor-4 » (PAR-4). Ce récepteur appartient à la famille des « protease-activated receptors » (PARs). Lucena et McDougall en 2021 [3] soulignent l'implication de ces PARs dans l'arthrose. Ceux-ci sont activés par la thrombine et d'autres médiateurs de la cascade de la coagulation. Ils ont été détectés dans de nombreuses cellules articulaires. Le PAR-4 nécessite effectivement des interactions plaquettes-leucocytes, mais c'est surtout le PAR-1 qui aurait un rôle analgésique.

Conrath et Van Steenwinckel en 2009 [4] nous rapportent le rôle de la sérotonine (5-HT), neurotransmetteur essentiel du système nerveux central impliqué à tous les niveaux des voies de transmission et de contrôle de la douleur. À la périphérie, au niveau de la lésion tissulaire initiale, la sérotonine est libérée par les plaquettes sanguines et participe à la réaction inflammatoire locale. Le récepteur 5-HT_{2A} est un des éléments essentiels de la douleur neuropathique.

Everts et coll. en 2020 [5] font le point sur la compréhension des propriétés thérapeutiques du Plasma Riche en Plaquettes (PRP). Leur effet analgésique est surtout lié à la

libération de 5-HT Sérotonine par les granules denses des plaquettes, et cela de façon importante puisque la concentration obtenue est 5 à 7 fois plus haute que dans le sang périphérique.

■ LES INTERACTIONS ENTRE LE PRP, LES ANESTHÉS- SIQUES LOCAUX ET LES CELLULES CIBLES [6-10]

De prime abord, l'anesthésique local semble être la solution simple, sinon simpliste, à la gestion de la douleur lors de l'introduction d'une aiguille dans la zone d'intérêt articulaire ou tendineuse. Il faut cependant considérer en premier lieu la cytotoxicité potentielle des drogues sur les cellules cibles du PRP.

Ainsi **Piper et coll.** en 2011 [6] ont étudié la toxicité des anesthésiques locaux sur le chondrocyte humain, en particulier dans des articulations déjà dégénératives. Ils attirent l'attention sur les précautions à prendre en cas de hautes doses et d'infusion continue, notamment avec la bupivacaïne et la lidocaïne.

Jacob et coll. [7] montrent *in vitro* la toxicité des anesthésiques locaux sur le chondrocyte, la ropivacaïne étant la moins toxique.

Busse et coll. en 2019 [8] étudient *in vitro* la cytotoxicité des drogues sur le chondrocyte et le ténocyte humains. Celle-ci est principalement dépendante de la dilution de la drogue utilisée, les anesthésiques locaux étant les plus toxiques.

Bausset et coll. en 2014 [9] considèrent que l'usage de l'anesthésique local au contact des plaquettes réduit la fonctionnalité des plaquettes et particulièrement la capacité d'agrégation, notamment en raison du pH des préparations situé entre 5.0 et 6.0. La libération des facteurs de croissance ne serait pas modifiée cependant.

Dregalla et coll. [10] étudient également l'effet des anesthésiques locaux sur la fonction plaquettaire. La dilution du PRP par l'anesthésique local réduit la concentration des plaquettes. La bupivacaïne 0,75 % est défavorable aux plaquettes (réduction de taille, dérégulation du calcium, diminution de l'adhésion, et apoptose). La lidocaïne 1 % (xylocaïne) et la ropivacaïne 0,5 % ont moins d'effet sur le métabolisme plaquettaire, la viabilité et l'adhésion, et peuvent être utilisées à 1 : 1 et 1 : 3 de dilution.

■ GESTION DE LA DOULEUR AVANT L'INJECTION DE PRP [11-13]

Nous savons qu'il faut éviter les anti-inflammatoires une semaine avant l'injection de PRP [11], et les antiagrégants plaquettaires 3 jours avant pour éviter d'inactiver les plaquettes (sauf en cas de risque pour le patient selon indication de l'antiagrégant). Le GRIIP dans ses recommandations a considéré qu'ils ne devaient pas être arrêtés malgré

une possible interaction. La recommandation est la suivante : « compte tenu de l'intérêt majeur de ces thérapeutiques chez les patients présentant des pathologies cardiovasculaires et du risque de complications sévères lors de leur interruption même transitoire, les experts ont considéré qu'il était préférable de ne pas les interrompre avant injections de PRP » (voir chapitre sur les recommandations du GRIIP).

Nos gestes sont pratiqués dans une unité indépendante associant salle de prélèvement sanguin et salle échographique, donc en unité de temps et de lieu, avec toutes les précautions d'asepsie (préparation et geste échoguidé avec sonde protégée et gel stérile).

La pratique courante dans le Service d'Imagerie de la Clinique Médipole Garonne est de réaliser une prémédication afin de réduire la douleur tendineuse ou articulaire préexistante qui risque d'amplifier le caractère induit algogène du geste lui-même et le stress. Cette prémédication associe :

- un comprimé d'antalgique de stade 2, 1 heure avant (précautions vigilance, conduite) ;
- un patch et/ou application de crème EMLA® sur la ou les cibles 1 heure avant ;
- des séances de Photo-Bio-Modulation antalgiques préalables pour les tendinopathies très douloureuses, les articulations en poussée inflammatoire, les algodystrophies en phase chaude, voire les « péri-méniscites » [12].

La vidange du genou peut être utile à titre antalgique avant l'injection de PRP (vidange échoguidée de l'épanchement sous-patellaire ou d'une collection poplitée volumineuse).

Nous utilisons très rarement le bloc anesthésique avant l'injection de PRP pour les tendinopathies d'Achille (corps tendineux, enthésopathie calcanéenne) ou les aponévroses plantaires. Il s'agit d'un bloc anesthésique échoguidé du nerf tibial avec 1 à 2 cc de Xylocaïne™ diluée, généralement pratiqué par un anesthésiste spécialisé de la clinique. La procédure est donc alourdie, beaucoup plus longue pour le patient, mais très efficace. Nous pourrions éventuellement nous orienter vers un bloc réalisé par le radiologue interventionnel dans le service d'imagerie, pourquoi pas par 2 radiologues différents.

Certains anesthésistes pratiquent la méthode WALANT (Wide Awake Local Anesthesia No Tourniquet) [13] en échoguidage pour les extrémités (anesthésie locale de la main ou du pied par solution adrénalinée d'anesthésiques locaux dilués). Nous n'avons pas cette expérience qui est plutôt utilisée pour la chirurgie.

■ GESTION DE LA DOULEUR PENDANT L'INJECTION DE PRP [9,14-17]

L'injection échoguidée dans un genou est généralement peu ou non douloureuse. L'injection échoguidée d'une cheville, d'une hanche ou d'une petite articulation (rhizarthrose, métatarso-phalangienne) l'est davantage.

La douleur est plus liée au traitement des tendinopathies. Le criblage (needling) [14] est la première partie « mécanique » de l'injection de PRP. Il est à la fois ciblé sur les fentes ou les nodules tendineux et sur la globalité du tendon (échoscopie et visualisation de la diffusion du PRP dans la zone d'intérêt).

L'injection dans un tendon « cavitaire » est peu douloureuse. L'injection dans un tendon « plein » l'est davantage.

On peut donc préjuger du caractère douloureux de l'injection grâce à l'analyse échographique préalable, à la fois par l'aspect structural et la présence d'échos vasculaires au Doppler couleur. Cette injection ciblée par l'échographie est en général garante d'un effet thérapeutique beaucoup plus efficace qu'une injection à l'aveugle.

L'injection dans les cavités hématiques de désinsertion musculaire vidangées en pré-ambule avant l'injection du PRP, est peu douloureuse.

L'inhalation de Meopa (mélange équimolaire oxygène protoxyde d'azote) [15] est utilisée pendant l'injection notamment et même en complément de l'hypnose conversationnelle si celle-ci est pratiquée. Il s'agit d'un gaz médicinal anxiolytique et analgésique, voire hilarant, composé à 50 % de protoxyde d'azote et à 50 % d'oxygène.

L'hypnose conversationnelle [16] est couramment utilisée dans notre service d'Imagerie en ciblant les patients les plus stressés (dépistés lors de la consultation préalable à l'injection de PRP) et, d'une manière générale, les localisations les plus douloureuses (enthèse calcanéenne, aponévrose plantaire, épicondylite) (Fig. 1). Nous avons débuté l'usage alternatif d'un casque de réalité virtuelle en immersion 3D du patient.



Figure 1 : « Équipe hypnose » lors d'une injection intratendineuse de PRP. Accompagnement du patient par l'hypnose conversationnelle (à droite). Échoguidage (à gauche). « Gestion de groupe de la douleur ».

Un autre paramètre important est le type d'aiguille utilisé pour réaliser le geste d'injection. Selon le type du biseau et sa consistance hyperéchogène, l'aiguille bien choisie sera moins douloureuse à l'usage et par ailleurs mieux repérable lors de l'échoguidage, rendant ainsi le geste plus précis, plus rapide et moins douloureux [17]. La taille de l'aiguille et son calibre n'influencent pas la fonctionnalité plaquettaire [9].

■ GESTION DE LA DOULEUR APRÈS L'INJECTION DE PRP [18]

C'est la gestion de la douleur immédiate après le geste d'injection dans un tendon ou une articulation qui se trouvent en distension douloureuse.

Plusieurs options :

- prise d'un nouvel antalgique en respectant la posologie et la sécurité du patient ;
- application de glace, voire cryothérapie locale — « bombe à froid », pistolet de cryothérapie — ;
- immobilisation antalgique (orthèse, genouillère, suspension temporaire d'appui...).

Bien sûr, pas d'anti-inflammatoires (stéroïdiens ou non stéroïdiens) la semaine après l'injection. Il faut préserver la phase dite « inflammatoire » post-PRP précédant la cicatrisation et le remodelage tendineux.

Pas de cryothérapie corps entier très basse température qui tuerait les plaquettes qui libèrent des facteurs de croissance plusieurs heures, voire plusieurs jours après l'injection.

Et là encore l'aspirine peut empêcher les plaquettes de continuer à s'activer et de produire les facteurs de croissance par libération des granules alpha.

La rééducation après l'injection intratendineuse de PRP [18] fait partie de la prise en charge de la douleur, après la phase « aiguë » postinjection et après une période suffisante de repos, très largement dépendante du type de pathologie, du type de sport pratiqué, du morphotype du patient et de sa capacité à gérer la douleur, mais également à réparer ou à stabiliser ses lésions. Il existe souvent des paliers dans la récupération de la fonction et l'atténuation de la douleur, avec un tendon plus souple et moins douloureux ou une articulation moins sensible et plus fonctionnelle.

■ CONCLUSION

En 2022, nous avons les moyens de réduire ou d'éviter la douleur chez les patients en la rendant supportable lors des gestes interventionnels.



Cette constatation est une des conditions « sine qua non » d'efficacité et de reproductibilité du traitement par injection de PRP, surtout si plusieurs injections doivent être pratiquées.

Un des commentaires principaux concernant la gestion de la douleur est :

« rien ne remplace l'humain »

Cette remarque concerne toutes les phases du geste.

Le médecin qui réalise le geste est essentiel dans sa relation avec le patient, pratiquant ainsi une « véritable hypnose conversationnelle » lors du dialogue singulier, et de même dans l'hypnose conversationnelle à plusieurs partenaires — celui qui va piquer, celui qui assiste, ceux qui parlent, celui qui « reçoit » le geste —.

D'une manière générale, les nouvelles injections seront gérées dans l'intérêt du patient et si l'effet thérapeutique initial est patent, mais améliorabile. Elles seront évaluées en fonction de la symptomatologie clinique et un peu moins en fonction des « images » anatomiques fournies par l'imagerie.

On sait qu'il faut être patient pour obtenir un résultat satisfaisant lors du traitement non chirurgical de certains types de tendinopathies (parfois plusieurs mois) relevant de véritables maladies professionnelles et qui ont passé le point de non-retour de la cicatrisation spontanée.

On en revient au bon PRP injecté au bon endroit (échoguidage) et dans le cadre du bon phénotype de tendinopathie ou d'arthropathie.

On insistera également sur la complémentarité des traitements médicaux proposés (par exemple PRP + PBM + ondes de choc pour les tendinopathies d'Achille).

Remerciements : Laura Trevino-Villa, Marie Pierre Cadet-Canal, Sébastien Desmaris, Solène Bodiguel, Solange Visher, Bruno Boezennec, Antoine Turzi

Déclaration d'intérêt : Pas de conflit d'intérêt.

■ RÉFÉRENCES

[1] Randall MD. Endocannabinoids and the haematological system. *British Journal of Pharmacology*, 2007; 152: 671-675. Doi: 10.1038/sj.bjp.0707420

[2] Asfaha S, Cenac N, Houle S, Altier C, Papez MD, Nguyen C, Steinhoff M, Chapman K, Zamponi GW, Vergnolle N. Protease-activated receptor-4: a novel mechanism of inflammatory pain modulation. *British Journal of Pharmacology*, 2007; 150: 176-185

[3] Lucena F and McDougall JJ. Protease activated receptors and arthritis. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9352. Doi: 10.3390/ijms22179352

- [4] Conrath M, Van Steenwinckel. Rôle du récepteur 5-HT_{2A} de la sérotonine dans la douleur neuropathique périphérique. *Douleurs : Evaluation-Diagnostic-Traitement*, Juin 2009 ; 10 (3) : 127-135. <https://doi.org/10.1016/j.douler.2009.04.002>
- [5] Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int J Mol Sci*, 2020, 21, 7794. Doi: 10.3390/ijms21207794
- [6] Piper SL, Kramer JD, Kim HT, Feeley BT. Effects of local anesthetics on articular cartilage. *Am J Sports Med*, 2011, Oct 39(10): 2245-53. Doi: 10.1177/0363546511402780
- [7] Jacob B, Zippelius T, Kloss N, Benad K, Schwerdt C, Hoff P, Matziolis G, Röhner E. Local anesthetics' toxicity toward human cultured chondrocytes: a comparative study between lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine. *Cartilage*, 2019, 10(3): 364-369. Doi: 10.1177/1947603518758436
- [8] Busse P, Vater C, Stiehler M, Nowotni J, Kasten P, Bretschneider H, Goodman SB, Gelensky M, Zwingenberger S. Cytotoxicity of drugs injected into joints in orthopaedics. *Bone Joint Res*, 2019, 8: 41-48. Doi: 10.1302/2046-3758.82.BJR-2018-0099.R1
- [9] Bausset O, Magalon J, Giraudo L, Louis ML, Serratrice N, Frere C, Magalon G, Dignat-George F, Sabatier F. Impact of local anaesthetics and needle calibres used for painless PRP injections on platelet functionality. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, 2014, 4(1): 18-23
- [10] Dregalla RC, Uribe Y, Bodor M. Effect of local anesthetics on platelet physiology and function. *J Orthop Res*, 2021, 39: 2744-2754. Doi: 10.1002/jor.25019
- [11] Mannava S, Whitney KE, Kennedy MI, Evans TA, Huard J, LaPrade RF. The influence of naproxen on biological factors in leukocyte-rich platelet-rich plasma: a prospective comparative study. *Arthroscopy*, 2019, 35(1): 201-210. Doi: 10.1016/j.arthro.2018.07.030
- [12] Hamblin MR. Mechanisms and mitochondrial redox signaling in Photobiomodulation. *Photochemistry and Photobiology*, 2018, 94: 199-212. Doi: 10.1111/php.12864
- [13] Campard S, Gazeau T, Debec G, De Keating-hart E. Wide Awake Local Anesthesia No Tourniquet (WALANT) échoguidé. *Le Praticien en anesthésie réanimation*, 2020, 24 : 22-25. Doi : 10.1016/j.pran.2020.02.004
- [14] Krey D, Borchers J, McCamey K. Tendon needling for treatment of tendinopathy: A systematic review. *The Physician and Sportsmedicine*, 2015, 43(1): 80-86. Doi: 10.1080/00913847.2015.1004296
- [15] Tiberghien F, Piccand V, Kastler B, Aubry S. Prévention des douleurs provoquées en Radiologie Interventionnelle. *HealthManagement*, 2011, volume 4, n°2 (gestion de la douleur)
- [16] Goin A, Lantheaume S, Eve K, Grenier S, Lalande F, Bretelle C. Les méthodes non médicamenteuses dans la prise en charge de la douleur des patients en radiologie interventionnelle : revue de la littérature. *Douleurs*, 2002, 23(2) : 86-96. Doi: 10.1016/douler.2022.01.005
- [17] Uppal V, Sondekoppam RV, Ganapathy S. Effect of beam steering on the visibility of echogenic and non-echogenic needles; a laboratory study. *Canadian Journal of Anesthesia*, 2014, 61: 909-915. Doi: 10.1007/s12630-014-0207-9
- [18] Kaux JF, Bouvard M, Lecut C, Oury C, Gothot A, Sanchez M, Crielaard JM. Reflections about the optimisation of the treatment of tendinopathies with PRP. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, 2015, 5(1) : 1-4