



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Utilisation des cellules souches mésenchymateuses dans le traitement des tendinopathies dans le modèle animal : élaboration d'une hypothèse de recherche pour la médecine générale. Revue systématique de la littérature.

Présentée et soutenue publiquement le 19 septembre 2017 à 18h00
Au Pôle recherche
Par Robin NOBRE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur André THEVENON

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Christophe BERKHOUT

Monsieur le Docteur Marc BAYEN

Monsieur le Docteur Bernard MONTALVAN

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Jean-Luc TENEDOS

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

A SC : Adipoderived mesenchymal Stem Cell
Ad MSC : Adipose tissue-derived Mesenchymal Stem Cell
ADD : Area Dependant Diameter of fibrils
AdIGF-MS C : IGF-I gene-enhanced Mesenchymal Stem Cell
ADNC : Adipose-Derived Nucleated Cell
ADPC-PRP : Adipose-derived Progenitor Cells and Platelet-Rich Plasma
AINS: Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
bFGF: basic Fibroblast Growth Factor
BM MSC : Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell
BM SC : Bone Marrow-derived mesenchymal Stem Cell
BMMNC : Bone Marrow MonoNucleated Cell
BMP: Bone Morphogenetic Protein
bMSC : bone Marrow Stromal Cell
BrdU : BromodeoxyUridine
cBMSC : cultured Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell
CFI : Collagen Fibril Index
CISMeF: Catalogue et Index des Sites Médicaux de langue Française
Coll : Collagène
COMP : Cartilage Oligomeric Matrix Protein
COMTS : Composite Of Multilayer Tendon Slices
CS : Coated Suture
CSA : Cross Sectionnal Area
CSAT : Cross Section of the Achilles Tendon
CSM : Cellules Souches Mésenchymateuses
eAT : equine Adipose Tissue
eBM : equine Bone Marrow
eUCB-MS C : equine Umbilical Cord Blood- Mesenchymal Stem Cell
FGF : Fibroblast Growth Factor
FPS : Fiber Pattern Score
GAG : GlycosAminoGlycane
GDF: Growth Differentiation Factor
GFP : Green Fluorescent Protein

HeTOP: Health Terminology/Ontology Portal
HGF: Hepatocyte Growth Factor
hMSC: human Mesenchymal Stem Cell
i a RLP : intra arterial Regional Limb Perfusion
IGF 1 : Insulin-like Growth Factor-I
il : intralesional injection
IL 1 β : Inter Leukin 1 Bêta
IL: Inter Leukine
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IV : Intra Veineux
iv RLP : intra veinous Regional Limb Perfusion
MAD : Mass Average Diameter
MEC: Matrice Extra Cellulaire
MeSH: Medical Subject Headings
MMP-13 : Matrix MetalloProteinase 13
MMP-3 : Matrix MettaloProteinase 3
MPa : Mégapascal
MSC : Mesenchymal Stem Cell
N : Newton
PBS : Phosphate Buffered Saline
PC : Platelet Concentrate
PDGF: Platelet Derived Growth Factor
PGA : PolyGlycolic Acid
PKH 26 : Paul Karl Horan 26
PLGA : Poly Lactic-co-Glycolic Acid
PRP : Platelet-Rich Plasma
rBM-MSC : rat Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cell
SO : Substrat Only
Sut : Suture
TC : Ténocyte
TGF β : Transforming Growth Factor β
TLS : Type Lesion Score
TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha
TPI% : Total Pressure Index Percentage
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

Table des matières

Résumé	15
Introduction	16
Notions fondamentales.....	20
I. Les étapes de la cicatrisation tendineuse	20
II. Mécanismes d'action des cellules souches mésenchymateuses.....	23
Matériels et méthodes.....	25
I. Protocole et enregistrement.....	25
II. Critères d'éligibilité.....	25
III. Source d'information.....	26
IV. Recherche électronique.....	26
V. Sélection des études	27
VI. Recueil de données	27
VII. Données recueillies	28
VIII. Evaluation des risques de biais dans les études incluses	28
Résultats	30
I. Sélection des études	30
II. Caractéristiques des études	32
A. Type d'étude.....	32
B. Nombre d'études par animaux.	32
C. Tendon étudié.....	32
D. Effectif et durée de suivi	32
E. Types de cellules souches injectées	32
F. Modèle animal utilisé.....	33
III. Evaluation du risque de biais	37
A. Séquence de randomisation (biais de sélection).....	37
B. Dissimulation de l'allocation (biais de sélection).....	37
C. Insu pour l'évaluation des résultats (biais de détection)	37
D. Données des résultats incomplets (biais d'attrition)	37
E. Biais de déclaration	37
IV. Résultats des études	40
A. Résultats des études par animaux	40
1. Rat.....	40
2. Lapin	41
3. Chien.....	42
4. Cheval.....	42
B. Résultats des études par critères	44
1. Histologie	44
2. Echographie	46
3. Immunohistochimie	47
4. Biomécanique.....	48
5. Clinique	50
6. Suivi de la diffusion cellulaire	51
7. Effets secondaires.....	52

V. Grade de recommandations	52
Discussion	53
I. RESUME DES PRINCIPAUX RESULTATS	53
A. Histologie.....	53
B. Echographie	54
C. Immunohistochimie	54
D. Biomécanique.....	55
E. Clinique.	55
F. Diffusion cellulaire.	55
II. FORCE ET LIMITE DE LA REVUE.....	56
A. Force	56
B. Limite.....	56
III. RISQUE de BIAIS	57
A. Biais de sélection	57
B. Biais de performance.....	57
C. Biais de détection	57
D. Biais d'attrition	57
E. Biais de détection	57
IV. METHODOLOGIE.	58
V. MODELE ANIMAL	59
VI. EFFETS SECONDAIRES	61
VII. LIENS AVEC LA MEDECINE GENERALE	61
conclusion	63
Références bibliographiques	65
Annexes	74
Annexe 1 : Résultats principaux et gradation des études.	74

RESUME

Contexte Les tendinopathies constituent un motif fréquent de consultation en médecine générale. Actuellement, aucun traitement médical n'a fait ses preuves. Alors que les cellules souches mésenchymateuses sont peu étudiées chez l'homme, elles sont utilisées dans le modèle animal équin depuis 2003. L'objectif de notre revue systématique était d'évaluer leur bénéfice potentiel dans la cicatrisation tendineuse.

Méthode Une revue systématique de la littérature a été réalisée dans 3 bases de données informatiques (PubMed, Google Scholar, Web Of Science) utilisant les mots clefs « cellules souches mésenchymateuses » et « tendon ». Une évaluation des biais des études incluses a été réalisée.

Résultats Sur 982 références issues de nos de bases de données nous avons retenu 41 études. On en retrouvait 11 sur le rat, 8 sur le lapin, 1 sur le chien et 21 sur le cheval. 31 études présentaient un faible niveau de preuve scientifique (grade C). 10 étaient classées grade B. Dans chaque étude était analysée l'influence des cellules souches sur la cicatrisation tendineuse. Les critères de jugement différaient en fonction des études. En histologie, 13 études sur 18 retrouvaient une amélioration significative des tendons traités. En échographie, 5 études sur 9 montraient une meilleure qualité des tendons traités. En immunohistochimie, 9 études sur 13 retrouvaient un taux de collagène de type I élevé et un taux de collagène de type III bas dans les tendons traités. En biomécanique, 9 études sur 15 montraient une charge ultime de rupture significativement supérieure dans les tendons traités. Sur le plan clinique, 7 études sur 8 retrouvaient des taux de guérison supérieurs et des taux de rechute inférieurs chez des chevaux traités par cellules souches en comparaison aux données épidémiologiques. 5 études s'intéressant à la diffusion et au devenir des cellules souches injectées retrouvaient un faible taux de survie (24 % à 24 heures).

Conclusion : Dans le modèle animal, les cellules souches mésenchymateuses semblent apporter un bénéfice sur le plan histologique, échographique, immunohistochimique, biomécanique et clinique dans le traitement des tendinopathies. Ces résultats laissent penser que les cellules souches mésenchymateuses ont du potentiel pour la cicatrisation et la régénération tendineuse chez l'humain.

INTRODUCTION

Les tendinopathies regroupent l'ensemble des lésions chroniques dégénératives tendineuses et sont un motif fréquent de consultation en médecine générale.

Les tendinopathies touchent l'ensemble des tendons et sont responsables de douleurs articulaires survenant à l'activité, plus ou moins invalidante, et limitant l'activité physique.

Selon les données de l'observatoire de la médecine générale de 2009, les arthropathies et périarthropathies (définies comme gêne fonctionnelle articulaire et douleur articulaire) étaient le 9^e motif de consultation le plus fréquent dans la population générale et concernaient 5,96 % des patients vus en consultation.

L'incidence de ces pathologies augmente avec l'âge et devient le 5^e motif de consultation le plus fréquent chez les patients âgés de 50 à 59 ans et concerne 9,65 % des patients de cette tranche d'âge.

Ces chiffres englobent à la fois les pathologies articulaires liées à l'arthrose, aux lésions tendineuses, ligamentaires ou aux maladies rhumatologiques.

Les tendinopathies à proprement parler représentent 30 à 50 % des blessures liées au sport (1) et sont rencontrées chez 14 % des athlètes de haut niveau (2). Il existe potentiellement 9,2 millions de consultations par an pour tendinopathie chez le médecin généraliste. (3)

Chez l'homme, les tendinopathies les plus fréquemment rencontrées sont les tendinopathies d'Achille, les tendinopathies rotuliennes/patellaires (jumper's knee), les épicondylites latérales (tennis-elbow) ou médiales (golf-elbow), les tendinopathies de la coiffe des rotateurs.

La tendinopathie d'Achille touche la moitié des coureurs de moyenne distance. Parmi les patients obligés d'arrêter toute activité sportive, 16 % souffrent de cette pathologie. 31 % des cas surviennent dans une population sédentaire (4). Au Royaume-Uni cela représente 85 000 consultations par an (5).

La tendinopathie patellaire ou jumper's knee est la blessure la plus fréquente chez le sportif (6) et touche jusqu'à 31 % des joueurs de basket-ball et 45 % des joueurs de volley-ball (7).

L'incidence annuelle de l'épicondylite latérale est de 1 à 3 % dans la population générale et connaît un pic dans la tranche d'âge 45-54 ans (8). 18 à 50 % des joueurs de tennis de plus de 30 ans sont touchés (9). L'épicondylite représente 20,5 % des maladies professionnelles (10) et touche 15 % des travailleurs ayant une activité manuelle répétitive. Elle affecte chaque année 4/1000 patients en médecine générale.

La tendinopathie de la coiffe des rotateurs touche 13 % des patients de 50 à 59 ans et 51 % des patients de plus de 80 ans (11). Dans 80 % des cas le tendon du muscle supra épineux est concerné (12). Aux Etats-Unis, environ 250 000 interventions chirurgicales dans le cadre du traitement de la coiffe des rotateurs sont pratiquées chaque année (13).

Chez le cheval, la tendinopathie du tendon fléchisseur superficiel du doigt est l'une des premières causes de boiterie et touche 8 à 43 % des chevaux de course (14). Les blessures tendineuses sont la première cause d'arrêt de la course en compétition. Après traitement, le taux de rechute est évalué entre 23 et 67 % (15). On note une augmentation de la fréquence des blessures tendineuses chez les chevaux plus âgés (16).

20 % des chevaux atteints retrouvent leur niveau antérieur après traitement (14).

Le diagnostic de tendinopathie est clinique. Le patient présente une triade symptomatique : douleur à la palpation du tendon, douleur à l'étirement du tendon, douleur à la résistance contrariée du tendon (17). Une limitation de l'amplitude articulaire est retrouvée dans l'articulation touchée. Un œdème local au niveau du tendon lésé peut être retrouvé à l'examen.

L'imagerie (Echographie, Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)) n'est pas nécessaire au diagnostic mais est utile afin d'évaluer et caractériser la lésion initiale. L'imagerie peut être utilisée par la suite pour assurer le suivi du patient.

A l'échographie, on retrouve dans les tendinopathies un tendon épaissi, avec des régions hypoéchogènes et une perte de l'alignement parallèle des fibres de collagènes.

A L'IRM, les tendinopathies sont caractérisées par des hypersignaux en T1 et T2 (1) (18).

Le facteur de risque le plus fréquent est l'exécution de gestes répétitifs professionnels, sportifs ou domestiques. On retrouve également le type de métier exercé, l'utilisation de matériel sportif inadapté, le rythme et la fréquence de la pratique sportive, l'hypercholestérolémie ou la prise de certains médicaments (quinolones, statines).

Le terme de « tendinite » est largement utilisé, dans le langage courant ou dans la littérature médicale, de façon inappropriée pour évoquer cette pathologie. La physiopathologie des lésions tendineuses n'est pas, à ce jour, parfaitement comprise.

Du fait d'une physiopathologie complexe et mal comprise, il n'existe actuellement aucune réponse codifiée, aucun traitement « gold standard »(17).

De nombreux traitements ont été décrits mais peu ont fait preuve de leur efficacité (19).

Dans le cadre des tendinopathies, le traitement en première intention est un traitement médical conservateur.

Parmi ces traitements médicaux on retrouve : l'abstention thérapeutique (9), l'immobilisation avec orthèse (bandage, bracelet, attelles) (9), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) par voie générale (20) ou locale, la kinésithérapie avec Massage Transverse Profond (9), auto-exercice de rééducation (protocole de Stanish) (17), les ondes de choc (21) (22), la prolothérapie (23) (24), les injections locales de corticostéroïdes (25) (26) (27) (28), de toxine botulique (27) ou de Plasma Riche en Plaquette (27) (29) (30) (7) (8).

En cas d'échec de l'un ou de plusieurs traitements conservateurs, le traitement devient alors chirurgical. Dans le cadre de l'épicondylite latérale, la chirurgie peut se faire par voie ouverte, percutanée ou endoscopique (31) (10). Dans la tendinopathie patellaire, la chirurgie peut se faire à ciel ouvert ou par arthroscopie (32).

Devant la difficulté d'apporter une réponse thérapeutique adaptée aux tendinopathies, l'utilisation des cellule souches mésenchymateuses est une option qui pourrait s'ajouter à l'arsenal thérapeutique.

Devant la fréquence des tendinopathies et l'absence actuelle de réponse thérapeutique satisfaisante, nous avons donc effectué une revue de la littérature sur l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses dans le traitement des tendinopathies dans le modèle animal.

L'utilisation des cellules souches mésenchymateuses dans les tendinopathies est récente et les essais cliniques chez l'homme peu nombreux. Les cellules souches mésenchymateuses sont testées et utilisées dans le modèle animal et connaissent un engouement important.

Dans le modèle animal, le traitement des tendinopathies par cellules souches mésenchymateuses améliore-t-il les caractéristiques des tendons traités ?

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer dans le modèle animal les intérêts de l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses dans le traitement des tendinopathies.

L'objectif secondaire est de déterminer s'il existe une possibilité d'extrapolation de cette technique chez l'homme.

NOTIONS FONDAMENTALES

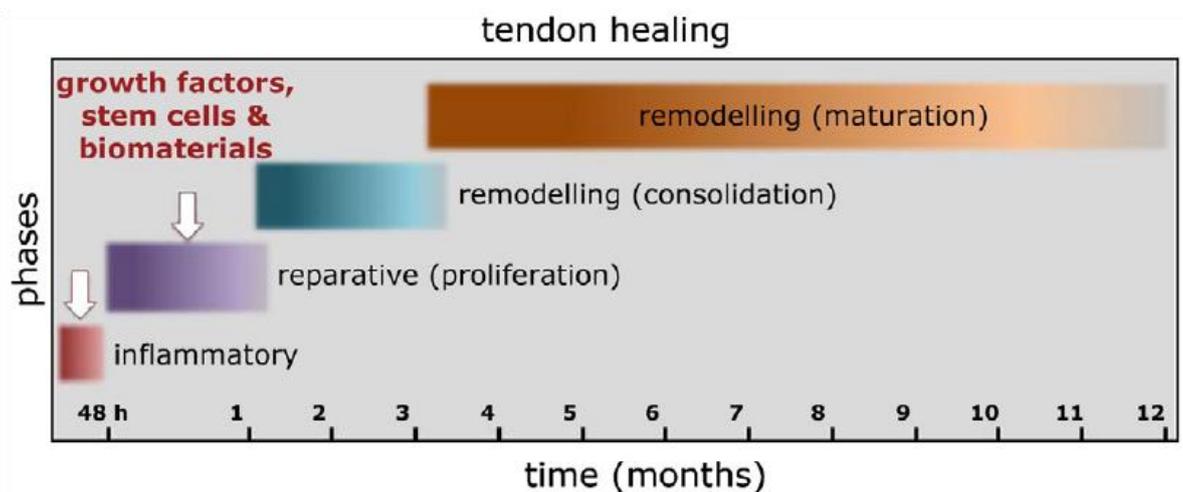
I. Les étapes de la cicatrisation tendineuse

Les mécanismes de la cicatrisation tendineuse ne sont pas clairement identifiés.

Le manque d'études moléculaires et histopathologiques a gêné notre compréhension des mécanismes étant à la base de la guérison du tendon. Quelques preuves ont été obtenues auprès des modèles animaux de tendons expérimentalement endommagés (33) (2).

La guérison des tendons endommagés passe par trois phases principales contenant des cascades cellulaires et moléculaires distinctives. (Figure 1). Ces phases se chevauchent et leur durée dépend de l'emplacement et de la gravité de la lésion du tendon (34) (35) (36). À l'heure actuelle, le domaine de recherche sur les tendons explore activement l'utilisation de facteurs de croissance, de gènes, de cellules souches et de biomatériaux, seuls ou en combinaisons diverses, pour améliorer la guérison des tendons. Les temps d'application appropriés sont dans les deux premières étapes (indiquées par les flèches blanches) et dépendent du type de facteurs de croissance, des gènes, des cellules souches ou des biomatériaux mis en place (37).

Figure 1 les étapes de la cicatrisation tendineuse (d'après Docheva et al, (38))



L'étape inflammatoire initiale commence par la formation d'un hématome peu de temps après la blessure. Les cellules inflammatoires comme les polynucléaires neutrophiles, monocytes et macrophages sont attirées au niveau du site de la blessure par des cytokines pro-inflammatoires. Les facteurs angiogéniques sécrétés initient la formation d'un réseau vasculaire, qui est responsable de la formation d'un tissu fibreux.

En dépit d'être profuse et aléatoire, la réponse initiale vasculaire est essentielle, puisqu'il a été montré que la diminution de l'approvisionnement en sang altère la guérison (39). Ensuite, les composants de la matrice extracellulaire (MEC), sont synthétisés par les fibroblastes recrutés au cours de l'étape de prolifération. Les composants de la MEC comme les protéoglycanes et les collagènes (principalement le collagène type III) sont organisés de manière aléatoire. Les autres caractéristiques de cette étape sont l'augmentation de la cellularité et l'absorption de grandes quantités d'eau.

Le stade de remodelage comprend deux sous-étapes. Il commence 6 à 8 semaines après la blessure et dure environ 1 à 2 ans selon l'âge et l'état du patient. La première sous-étape, la consolidation, se caractérise par une diminution de la cellularité et la production de matrice, car le tissu devient plus fibreux à travers le remplacement du collagène de type III par du collagène de type I. Les fibres de collagène commencent alors à s'organiser le long de l'axe longitudinal du tendon, rétablissant ainsi la rigidité du tendon et la résistance à la traction. Après environ 10 semaines, commence le stade de maturation, ce qui comprend une augmentation de la réticulation des fibrilles de collagène et la formation d'un tendon plus mature.

Le processus de guérison du tendon est orchestré par une variété de molécules sécrétées (40). Initialement, certaines cytokines inflammatoires, telles que l'interleukine IL-6 et IL-1 β , sont produites par les cellules inflammatoires envahissantes. Plus tard, la réparation des tissus est facilitée par un certain nombre de facteurs de croissance, qui sont libérés par les cellules situées sur le site de la blessure. Le bFGF (facteur de croissance de fibroblastes basique), les BMP (protéines morphogénétiques osseuses) -12, -13 et -14 également connues sous le nom de GDF (facteurs de croissance et de différenciation) -5, -6 et -7 respectivement, le TGF β (facteur de croissance transformant bêta), l'IGF-1 (facteur de croissance analogue à l'insuline-1), le PDGF (facteur de croissance dérivé des plaquettes) et le VEGF (facteur

de croissance endothélial vasculaire) sont impliqués dans les différentes phases du processus de guérison.

Pendant le processus de réparation, les cellules tendineuses sont activées, synthétisent et dégradent les composants de la MEC, participant ainsi au processus lent et continu du remodelage du tendon (35) (41) (42).

Figure 2 Les étapes moléculaires de la cicatrisation tendineuse (d'après Docheva et al (38))

	Inflammatory	Reparative (proliferation)	Remodeling (consolidation & maturation)
Cells & Matrix Changes	Platelets Neutrophils Monocytes Erythrocytes Circulation-derived mesenchymal stem cells	↑ Cellularity and matrix production Collagen type III Activation of local tendon stem/progenitor cells	↑ Cellularity and matrix production ↓ Collagen type III ↓ Collagen type I
	Molecular Changes	Interleukin-6, -1β bFGF IGF-1 PDGF TGFβ VEGF	bFGF GDF-5, -6, and -7 IGF-1 PDGF TGFβ VEGF

Les principaux changements moléculaires, cellulaires et matriciels se produisent au cours des trois phases principales de la réparation du tendon. Chaque étape de la guérison est caractérisée par l'implication de différents facteurs de croissance, l'activation de certains types cellulaires et la production de protéines essentielles de la matrice, qui contribuent collectivement au remplacement du tissu fibreux initial par une régénération de plus en plus tendineuse (43) (44).

Deux mécanismes cellulaires de la guérison du tendon, connus sous le nom de guérison extrinsèque et intrinsèque, ont été suggérés (39) (43).

On pense que ces deux mécanismes agissent en coopération.

L'hypothèse est que les premiers fibroblastes et les cellules inflammatoires de la périphérie du tendon sont attirés par le site blessé qui contribue à l'infiltration cellulaire et à la formation d'adhérences.

Par la suite, les cellules intrinsèques de l'endotendon sont activées lorsqu'elles migrent et prolifèrent sur le site de la blessure, réorganisent la MEC et apportent leur soutien par réseau vasculaire interne (34) (44).

L'origine des cellules réparatrices reste en débat.

En 2007, une étude de Kajikawa et al. (43) utilise un modèle de lésions tendineuses appliquées à deux rats chimères différents, l'un exprimant une protéine fluorescente verte (GFP) dans les cellules mésenchymateuses circulantes, et l'autre dans le tendon rotulien.

Les données étaient cohérentes avec le schéma biphasique de la guérison du tendon. Cela comprend une invasion initiale des MSC circulants suivie de l'activation des cellules locales qui participent à la phase proliférative et mènent à la longue phase de remodelage.

Chez la plupart des patients, en particulier les personnes âgées, le tendon guérit mais ne reprend pas les propriétés mécaniques du tissu initial. La résistance du tissu réparé est réduite par rapport au tendon initial, résultante d'une réduction de l'intégration des fibres de collagène avec un ratio plus haut du collagène type III par rapport au collagène type I. En conséquence, le tendon s'épaissit et se raidit pour surmonter la résistance mécanique. La qualité du tendon et son activité fonctionnelle sont inférieures à celle du tendon sain.

II. Mécanismes d'action des cellules souches mésenchymateuses

Les cellules souches mésenchymateuses ont d'abord été identifiées dans la moelle osseuse puis dans le placenta, cordon ombilical, liquide amniotique et dans différents tissus : rate et cœur, muscle squelettique, pulpe dentaire et tissu adipeux.

Elles présentent deux caractéristiques fonctionnelles : une expansion théoriquement infinie en culture *in vitro* et une différenciation possible en différents tissus selon leur condition de culture (ténocyte, ostéoblaste, chondrocyte, adipocyte, myocyte, cardiomyocyte, neurone).

Elles se définissent par leur adhérence au plastique des boîtes de culture, la présence ou absence de certains clusters de différenciation. Le prélèvement de

cellules souches mésenchymateuses est plutôt simple. Du fait de l'absence de réaction immunitaire leur greffe est aisée. En théorie, l'injection de cellules souches mésenchymateuses localement (au niveau intra-tendineux par exemple) dans le but qu'elles s'implantent et se différencient sur un site ciblé est possible (45). Lors des études, elles sont parfois associées à des biomatériaux de soutien.

Il existe deux mécanismes d'action par lesquels la cellule souche va contribuer à la cicatrisation tendineuse.

Premièrement, les cellules souches au sein du tendon et dans un milieu favorable se différencient en ténocyte afin de renouveler le tissu lésé. La repopulation du tendon par de nouvelles cellules conduit à son renouvellement. Toutefois, il semble qu'après injection, peu de cellules souches demeurent in situ. Il est douteux qu'il y ait suffisamment de cellules pour être utiles.

Deuxièmement, les cellules souches ont un effet paracrine (46). En sécrétant différentes molécules, les cellules souches jouent plusieurs rôles (47) :

- augmentation de l'angiogenèse (VEGF, HGF)
- activité anti-inflammatoire (IL 1, IL 10, TNF α)
- immunomodulation avec inhibition des lymphocyte T (48)
- effet antiapoptotique (VEGF, IGF 1)
- le remodelage de la Matrice Extra Cellulaire (synthèse des différents types de collagènes ou métalloprotéases)

Les cellules souches seraient donc à la fois capables de protéger le tissu endommagé tout en aidant à la régénération d'un nouveau tissu sain. Cet effet reste à valider.

MATERIELS ET METHODES

I. Protocole et enregistrement

A notre connaissance, il n'existe pas d'autres revue de la littérature concernant l'utilisation de cellules souches mésenchymateuses dans le traitement des tendinopathies dans le modèle animal. Il n'existe pas de protocole de revue accessible en ligne.

II. Critères d'éligibilité

Les études incluses sont des essais cliniques réalisés sur différents types d'animaux, à la fois de laboratoire (rat, lapin) ou chevaux et chiens, atteints de tendinopathie survenant naturellement ou créée artificiellement. L'utilisation des cellules souches mésenchymateuses dans le but de traiter les tendinopathies et d'améliorer la cicatrisation tendineuse est évaluée. Il n'y avait pas de comparateurs communs à toutes les études. On cherchait à démontrer la supériorité de la qualité du tendon traité par cellules souches ainsi que le bénéfice clinique apporté par ce traitement.

Les critères d'inclusions étaient les suivant : études réalisées à partir de 2003, études comparatives, randomisées ou non, essais cliniques ouverts ou contrôlés. Les cellules souches mésenchymateuses étudiées devaient être issues de la moelle osseuse ou issues du tissu adipeux. Les critères d'évaluation devaient être histologiques et/ou échographiques et/ou biochimiques et/ou biomécaniques et/ou cliniques.

Les critères d'exclusions étaient les suivants : revue de la littérature, études antérieures à 2003, texte intégral indisponible, utilisation de cellules souches

mésenchymateuses issues d'une autre source que de la moelle osseuse ou du tissu adipeux (cordon ombilical, amnios, tendon).

La recherche a été restreinte aux langues anglaise et française.

III. Source d'information

Trois différentes bases de données ont été consultées lors de la recherche électronique : MEDLINE (via Pubmed), WEB OF SCIENCE et GOOGLE SCHOLAR. Les recherches ont été menées par deux personnes différentes. Les dernières recherches ont été menées le 8 Mars 2017. Une veille bibliographique a été mise en place.

D'autres études ont été transmises au cours d'une rencontre avec un vétérinaire équin.

IV. Recherche électronique

Les mots-clés utilisés pour la recherche bibliographique ont été les suivants : « cellules souches mésenchymateuses » ; « cellules stromales mésenchymateuses », « tendinopathie », « enthésopathie », « tendon », « cicatrisation de plaie »

Afin d'obtenir les termes MeSH (Medical Subject Headings) correspondants, les différents mots-clés ont été inscrits dans le moteur de recherche HeTOPv4 (Health Terminology /Ontology Portal, <http://www.hetop.eu/hetop>) disponible via le site CISMeF (Catalogue et Index des Sites Médicaux de langue Française)

Pour chaque mot-clé utilisé, on a obtenu un terme MeSH en français et en anglais (libellé préféré) ainsi que des synonymes MeSH.

Les termes MeSH obtenus pour les différents mots-clés recherchés ont été les suivants :

- Cellules souches mésenchymateuses : cellules stromales mésenchymateuses (terme MeSH) / mesenchymal stromal cell (MeSH term)/ bone marrow stromal cell, mesenchymal progenitor cell, mesenchymal stem cell, multipotent mesenchymal stromal cell (synonyme MeSH)

- Tendinopathie : tendinopathie (terme MeSH) / tendinopathy (MeSH Term)

- Enthésopathie : enthésopathie (terme MeSH) / enthésopathie (MeSH Term)
- Tendon : tendon (terme MeSH) / tendon (MeSH Term)
- Cicatrisation de plaie : cicatrisation de plaie (terme MeSH) / wound healing (MeSH Term)

Dans Pubmed, on a ainsi obtenu les équations MeSH de recherche suivantes :

- "mesenchymal stromal cells"[MeSH Terms] AND "tendinopathy"[MeSH Terms]
- "mesenchymal stromal cells"[MeSH Terms] AND "tendons"[MeSH Terms]
- (mesenchymal stromal cell[MeSH Terms]) AND enthesopathy[MeSH Terms]
- ("mesenchymal stromal cells"[MeSH Terms] AND "tendons"[MeSH Terms]) AND "wound healing"[MeSH Terms]

Le logiciel Zotero a été utilisé pour le référencement des données bibliographiques ainsi que leur intégration au texte.

V. Sélection des études

Après obtention des résultats des recherches sur les différentes bases de données, une première sélection a été réalisée. Dans un premier temps, la lecture des titres des articles ainsi que la lecture des résumés a permis d'exclure les articles qui ne remplissaient pas les critères d'éligibilité. Cette première a été réalisée par deux évaluateurs. Le kappa de Cohen a été calculé afin d'évaluer l'accord entre les 2 chercheurs.

Après lecture de l'ensemble de l'article et en particulier de la partie « Méthode », une deuxième sélection a été effectuée, par un seul évaluateur.

VI. Recueil de données

Le recueil de données de l'ensemble des articles sélectionnés a été réalisé par une seule personne. L'ensemble des données recueillies a été répertorié de manière informatique à l'aide d'un tableau Excel.

VII. Données recueillies

Pour chaque étude sélectionnée, les données suivantes (si disponibles) ont été recueillies : Titre complet de l'étude ; nom et prénom de l'auteur principal ; journal de publication ; année de publication ; protocole de l'étude ; durée de l'étude ; randomisation ; test en aveugle pour l'examineur, nombre d'animaux et de tendons étudiés ; espèces ; âge ; nombre de groupes au sein de l'étude et leurs caractéristiques ; critère d'évaluation avec unités de mesure ; échelle de cotation ou score avec score maximum ou minimum ; nombre d'animaux par groupe et résultat par groupe étudié (moyenne + écart type pour les variables continues) ; Il n'y avait pas de comparateurs communs au traitement par injection de cellules souches mésenchymateuses. Les critères d'évaluations variaient en fonction des études afin d'évaluer la qualité des tendons traités par rapport aux tendons contrôles.

Les critères d'évaluations étaient à la fois échographique (taille de la lésion, aire de section transversale), biochimique (taux de collagène de type I ou III), histologique (score), biomécanique (charge ultime de rupture), clinique (taux de retour à la compétition, taux de rechute).

VIII. Evaluation des risques de biais dans les études incluses

Chaque étude incluse a été évaluée de manière indépendante par deux personnes différentes pour l'évaluation des risques de biais en suivant les recommandations du Cochrane Handbook For Systematic Reviews. Les critères d'évaluations prenaient en compte :

- La réalisation d'une randomisation dans la formation des groupes de l'étude (biais de sélection)
- La description d'un masquage de l'allocation (biais de sélection)
- La présence d'une évaluation en aveugle chez l'évaluateur (biais de détection)
- L'évaluation d'un manque de données (perdus de vue), différence entre les groupes initiaux et les groupes finaux (biais d'attrition)
- Evaluation des différences en fonctions des résultats rapportés (biais de déclaration)

Dans la mesure où les sujets étaient des animaux, il n'était pas nécessaire que les sujets de l'étude soient en aveugle, le biais de performance n'a donc pas été évalué.

Afin de déterminer le risque de biais d'une étude, la présence d'information suffisante et la probabilité d'un biais potentiel ont été évalués pour chaque critère.

Ces derniers étaient cotés de la façon suivante : risque de biais élevé (-), risque de biais faible (+) ou risque de biais indéterminé (?), du fait d'un manque d'information. En cas de désaccord, une discussion était entreprise jusqu'à ce qu'un consensus soit trouvé.

La rédaction de la thèse suit les recommandations PRISMA 2009 (49)

La méthodologie utilisée suit les recommandations du Cochrane Handbook for systematic review.

La grille CONSORT (50) a aidé à la réalisation de l'évaluation des risques de biais.

RESULTATS

I. Sélection des études

Deux chercheurs (chercheur A et chercheur B) ont mené parallèlement leur recherche dans les trois bases de données suivantes : Web Of Science, Medline via PubMed et Google Scholar. Utilisant la même méthodologie, la consultation des bases de données informatiques a permis d'identifier 982 références, après exclusion des doublons.

Deux experts ayant participé au projet de recherche (un rhumatologue et un vétérinaire équin) ont transmis 12 références au chercheur A.

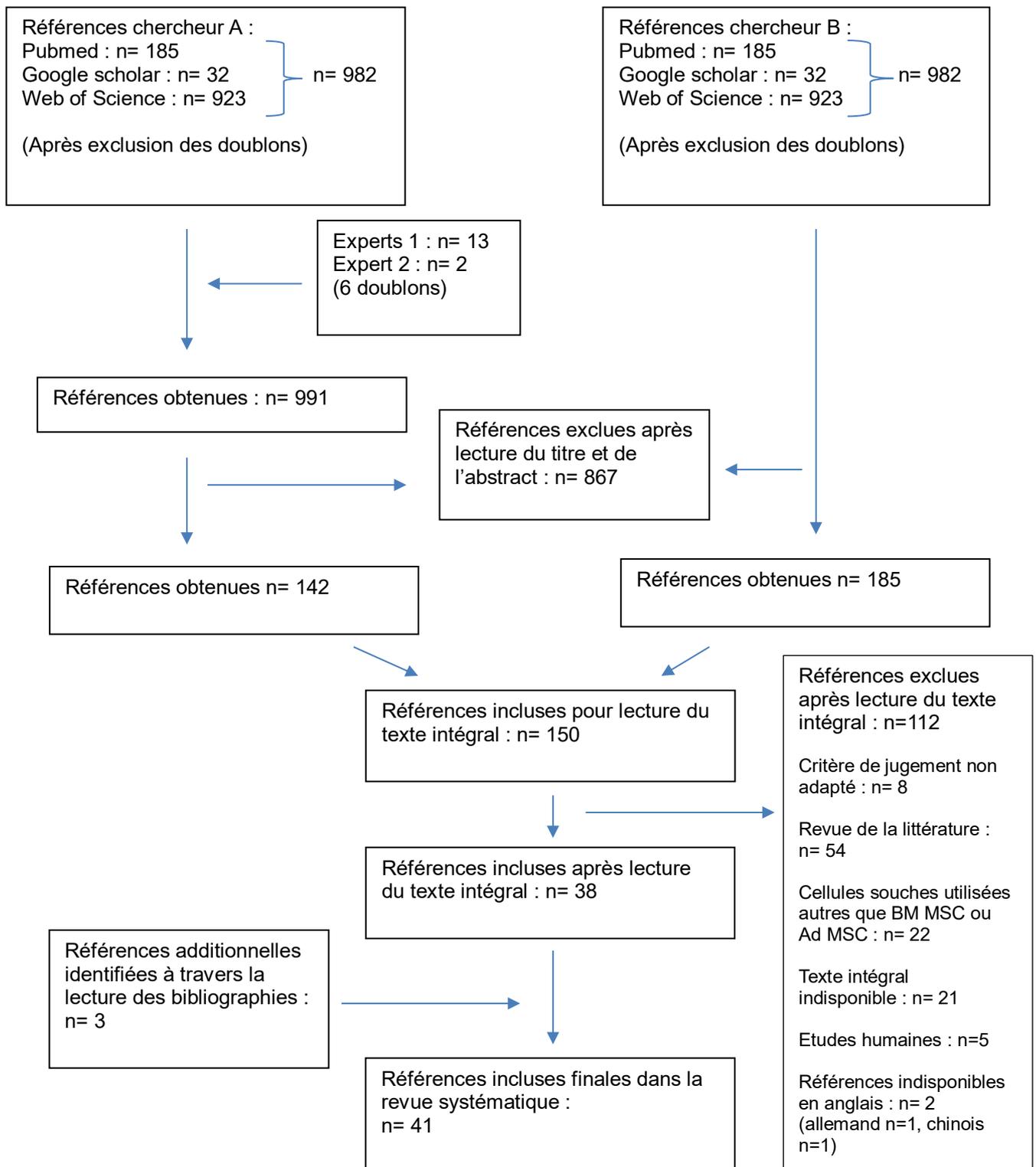
867 références ont été exclues après lecture du titre et du résumé. Les études exclues à ce stade de la recherche étaient principalement des études in vitro, exclusivement biomoléculaires ou biochimiques.

Après lecture du titre et du résumé le chercheur A a obtenu une liste de 142 références et le chercheur B une liste de 185 références. Le coefficient de Cohen calculé afin d'établir le degré de concordance entre les deux juges était de 0.64.

Après lecture du texte intégral, 112 références ont été exclues. 8 références ont été exclues car le critère de jugement n'était pas adapté. 21 références ont été exclues car le texte intégral de l'article était indisponible. 54 références ont été exclues car les articles étaient des revues de la littérature et non des essais cliniques. 22 références ont été exclues car les cellules souches utilisées n'étaient ni des cellules souches mésenchymateuses issues de la moelle osseuse ou Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells (BM MSC) ni des cellules souches mésenchymateuses dérivées du tissu adipeux ou Adipose-dérivée Mésenchymal Stem Cells (Ad MSC) . 5 références ont été exclues car les sujets étudiés étaient des humains. 2 références ont été exclues car le texte intégral n'était pas disponible en anglais (une en allemand et une en chinois). Au final, 41 études ont été incluses dans cette revue systématique de la littérature.

Le diagramme de flux ci-dessous permet d'illustrer le résultat de la recherche. (diagramme de flux, figure 3)

Figure 3 Diagramme de flux



II. Caractéristiques des études

A. Type d'étude

Parmi les 41 études incluses, 1 étude était un rapport de cas. 11 études étaient des essais contrôlés randomisés. 6 études étaient des essais non contrôlés. 7 études étaient des essais contrôlés randomisé contre placebo. 1 étude était un essai contrôlé contre placebo. 15 études étaient des essais contrôlés.

B. Nombre d'études par animaux.

41 études ont été incluses. Dans 11 études, le modèle animal utilisé était le rat. 8 études avaient pour modèle le lapin. 1 étude avait pour modèle le chien. 21 études étudiaient les tendons de chevaux.

C. Tendon étudié

Chez le rat : on retrouvait 1 étude sur le tendon patellaire, 9 études sur le tendon d'Achille, 2 sur le tendon supra épineux.

Chez le lapin : on retrouvait 2 études sur le tendon patellaire, 1 sur le tendon fléchisseur profond des doigts, 4 sur le tendon d'Achille et 1 sur le tendon sous épineux.

Chez le chien : le tendon étudié était le tendon sus épineux.

Chez le cheval : on retrouvait 21 études sur le tendon fléchisseur superficiel du doigt.

D. Effectif et durée de suivi

Dans les études sur le rat, l'effectif moyen était de 66 rats, avec une durée de suivi moyen de 1,5 mois.

Dans les études sur le lapin, l'effectif moyen était de 40 lapins suivis sur 3 mois.

Dans l'étude chez le chien, l'étude comprenait 55 chiens suivis sur 3 mois

Dans les études chez le cheval, l'effectif moyen était de 15,3 chevaux avec une durée de suivi moyen de 8,75 mois.

E. Types de cellules souches injectées

Chez le rat, les cellules souches utilisées étaient les cellules souches mésenchymateuses issues de la moelle osseuse dans 11 études.

Chez le lapin, les cellules souches utilisées étaient les cellules souches mésenchymateuses issues de la moelle osseuse dans 4 études, les cellules souches mésenchymateuses issues du tissu adipeux dans 3 études et ces deux types de cellules souches dans 1 étude.

Chez le chien, les cellules souches utilisées étaient les cellules souches mésenchymateuses dérivées du tissu adipeux.

Chez le cheval, les cellules souches utilisées étaient les cellules souches mésenchymateuses issues de la moelle osseuse dans 13 études, les cellules souches mésenchymateuses issues du tissu adipeux dans 7 études et ces deux types de cellules souches dans 1 étude.

F. Modèle animal utilisé

Chez le rat, dans 10 études la lésion tendineuse était créée chirurgicalement et dans 1 étude induite par collagénase.

Chez le lapin, dans les 8 études, la lésion tendineuse était créée chirurgicalement

Chez le chien, les lésions tendineuses survenaient de manière naturelle.

Chez le cheval, dans 10 études, la tendinopathie survenait de manière naturelle. Dans 7 études la lésion était créée chirurgicalement. Dans 4 études la lésion était induite par collagénase.

L'ensemble de ces résultats est repris dans le tableau I.

Tableau I Caractéristiques des études

Auteur	Année	Type d'étude	Animal	Tendon étudié	Effectif	Durée du suivi	Type de cellules souches injectées	Modèle animal utilisé
Hankemeier (51)	2007	ECR	Rat	Tendon patellaire	48	20 jours	BM MSC	Chirurgie
Nourissat (52)	2010	EC	Rat	Tendon d'Achille	142	45 jours	BM MSC	Chirurgie
Okamoto (53)	2010	EC	Rat	Tendon d'Achille	87	35 jours	BM MSC	Chirurgie
Yao (54)	2012	ECR	Rat	Tendon d'Achille	105	28 jours	BM MSC	Chirurgie
Huang (55)	2013	EC	Rat	Tendon d'Achille	48	4 semaines	BM MSC	Chirurgie
Pietschmann (56)	2013	ECR	Rat	Tendon d'Achille	80	16 semaines	BM MSC	Chirurgie
Selek (57)	2014	ECP	Rat	Tendon d'Achille	40	12 semaines	BM MSC	Chirurgie
Schon (58)	2014	EC	Rat	Tendon d'Achille	30	14 jours	BM MSC	Chirurgie
Urdzikova (59)	2014	ECRP	Rat	Tendon d'Achille	81	6 semaines	BM MSC	Collagénase
Tornero-Esteban (60)	2015	EC	Rat	Tendon sus épineux	41	3 mois	BM MSC	Chirurgie
Omi (61)	2016	EC	Rat	Tendon sus épineux	39	6 semaines	BM MSC	Chirurgie
Awad (62)	2003	EC	Lapin	Tendon patellaire	94	26 semaines	BM MSC	Chirurgie
Kryger (63)	2007	EC	Lapin	Tendon fléchisseur profond des doigts	30	6 semaines	BM MSC et Ad MSC	Chirurgie
Chong (64)	2007	ECR	Lapin	Tendon d'Achille	62	12 semaines	BM MSC	Chirurgie
Omae (65)	2012	EC	Lapin	Tendon patellaire	15	2 semaines	BM MSC	Chirurgie
Yokoya (66)	2012	EC	Lapin	Tendon sous épineux	51	16 semaines	BM MSC	Chirurgie
Uysal (67)	2012	EC	Lapin	Tendon d'Achille	6	4 semaines	Ad MSC	Chirurgie
Vieira (68)	2014	ECR	Lapin	Tendon d'Achille	30	28 jours	Ad MSC	Chirurgie

Auteur	Année	Type d'étude	Animal	Tendon étudié	Effectif	Durée de suivi	Type de cellules souches injectées	Modèle animal utilisé
Deng (69)	2014	EC	Lapin	Tendon d'Achille	30	45 semaines	Ad MSC	Chirurgie
Canapp (70)	2016	EC	Chien	Tendon sus épineux	55	90 jours	Ad MSC	Lésion naturelle
Smith (71)	2003	RC	Cheval	Tendon fléchisseur superficiel du doigt	1	6 semaines	BM MSC	Lésion naturelle
Crovace (72)	2007	EC	Cheval	Tendon fléchisseur superficiel du doigt	3	21 semaines	BM MSC	Collagénase
Lacitignola (73)	2008	ECRP	Cheval	Tendon fléchisseur superficiel du doigt	20	48 semaines	BM MSC	Lésion naturelle
Del Bue (74)	2008	ENC	Cheval	Tendon fléchisseur superficiel du doigt	16	8 mois	Ad MSC	Lésion naturelle
Schnabel (75)	2009	ECRP	Cheval	Tendon fléchisseur superficiel du doigt	12	8 semaines	BM MSC	Collagénase
Crovace (76)	2010	ECRP	Cheval	Tendon fléchisseur superficiel du doigt	6	24 semaines	BM MSC	Collagénase
De Mattos-Carvalho (77)	2011	ECR	Cheval	Tendon fléchisseur superficiel du doigt	8	150 jours	Ad MSC	Collagénase
Torricelli (78)	2011	ENC	Cheval	Tendon fléchisseur superficiel du doigt	13	1 an	BM MSC	Lésion naturelle
Godwin (16)	2012	ENC	Cheval	Tendon fléchisseur superficiel du doigt	113	2 ans	BM MSC	Lésion naturelle
Caniglia (14)	2012	ECR	Cheval	Tendon fléchisseur superficiel du doigt	6	16 semaines	BM MSC	Chirurgie
Carvalho (79)	2013	ECRP	Cheval	Tendon fléchisseur superficiel du doigt	8	16 semaines	Ad MSC	Collagénase
Beccera (80)	2013	ECR	Cheval	Tendon fléchisseur superficiel du doigt	13	24 heures	BM MSC	Lésion naturelle
Smith (5)	2013	ECRP	Cheval	Tendon fléchisseur superficiel du doigt	12	6 mois	BM MSC	Lésion naturelle
Sole (81)	2013	EC	Cheval	Tendon fléchisseur superficiel du doigt	8	24 heures	BM MSC	Chirurgie
Renzi (82)	2013	ECR	Cheval	Tendon fléchisseur superficiel du doigt	33	24 mois	BM MSC	Lésion naturelle
Ricco (83)	2013	ENC	Cheval	Tendon fléchisseur superficiel du doigt	19	24 mois	Ad MSC	Lésion naturelle

Auteur	Année	Type d'étude	Animal	Tendon étudié	Effectif	Durée de suivi	Type de cellules souches injectées	Modèle animal utilisé
Carvalho (84)	2014	ECR	Cheval	Tendon fléchisseur superficiel du doigt	5	7 jours	Ad MSC	Collagénase
Iacono (85)	2015	ECR	Cheval	Tendon fléchisseur superficiel du doigt	10	1 an	BM MSC et Ad MSC	Lésion naturelle
Guercio (86)	2015	ENC	Cheval	Tendon fléchisseur superficiel du doigt	9	6 mois	Ad MSC	Lésion naturelle
Burk (87)	2016	ECRP	Cheval	Tendon fléchisseur superficiel du doigt	6	24 semaines	Ad MSC	Chirurgie et collagénase
Scharf (88)	2016	ENC	Cheval	Tendon fléchisseur superficiel du doigt	6	24 heures	BM MSC	Chirurgie

Abréviation : Ad MSC, Adipose-derived mesenchymal stem cell; BM MSC, Bone marrow mesenchymal stem cell; EC , essai contrôlé; ECR, essai contrôlé randomisé; ENC, essai non contrôlé; ECRP, essai contrôlé randomisé contre placebo; ECP, essai contrôlé contre placebo; RC: rapport de cas.

III. Evaluation du risque de biais

A. Séquence de randomisation (biais de sélection)

La méthode utilisée pour la randomisation des groupes constitués a été précisée dans une seule étude : une liste de randomisation (64). Le risque de biais de sélection est faible. La randomisation a été effectuée dans 13 études, mais la méthode n'en a pas été précisée, le risque de biais de sélection est donc indéterminé. Dans les 27 autres études, aucune méthode de randomisation n'a été utilisée. Le risque de biais de sélection est élevé.

B. Dissimulation de l'allocation (biais de sélection)

Une seule étude a précisé que le chirurgien injectant les cellules souches était en aveugle par rapport au traitement administré (54). Le risque de biais de sélection est faible. Pour les 40 autres études, il n'était pas précisé si celui qui administre le traitement est en aveugle. Le risque de biais de sélection est élevé.

C. Insu pour l'évaluation des résultats (biais de détection)

Dans 12 études, les évaluateurs étaient en aveugle. Le risque de biais de détection est faible. Dans les autres études, il n'est aucunement précisé si les évaluateurs sont en aveugle par rapport au traitement administré. Le risque de biais de détection est élevé.

D. Données des résultats incomplets (biais d'attrition)

Dans 26 études, le nombre d'animaux randomisés correspondait au nombre d'animaux étudiés. Le risque de biais d'attrition est faible. Dans 10 études, le nombre d'animaux randomisés différait du nombre d'animaux étudiés (exclusion due à la formation de calcifications (62), exclusions des animaux morts au cours de l'étude (52) (79) (82) (57) (69), perdus de vue au cours de l'étude (16) (5) (81) (60)). Le risque de biais d'attrition est élevé. Dans 5 études le risque de biais d'attrition est indéterminé.

E. Biais de déclaration

Dans 2 études, les auteurs concluaient sur des critères composant un score histologique global au lieu de conclure sur le score en lui-même (77) (68). Le risque de biais de déclaration est élevé. Dans une étude, les paramètres étudiés ne sont pas

rapportés dans la section résultat (82). Dans les autres études, les critères annoncés dans la section méthode sont rapportés dans la section résultat.

A noter que dans les essais non contrôlés, les biais de sélection et de détection n'ont pas été évalués.

Tableau II Evaluation du risque de biais

Auteur	Séquence de randomisation (biais de sélection)	Dissimulation de l'allocation (biais de sélection)	Insu pour l'évaluation des résultats (biais de détection)	Données des résultats incomplets (biais d'attrition)	Biais de déclaration
Hankemeier (51)	?	-	-	+	+
Nourissat (52)	-	-	+	-	+
Okamoto (53)	-	-	-	?	+
Yao (54)	?	+	-	+	+
Huang (55)	-	-	+	+	+
Pietschmann (56)	?	-	+	+	+
Selek (57)	-	-	+	-	+
Schon (58)	-	-	+	+	+
Urdzikova (59)	?	-	+	+	+
Tornero-esteban (60)	-	-	-	-	+
Omi (61)	-	-	-	+	+
Awad (62)	-	-	+	-	+
Kryger (63)	-	-	-	+	+
Chong (64)	+	-	-	?	+
Omae (65)	-	-	-	+	+
Yokoya (66)	-	-	-	+	+
Uysal (67)	-	-	-	?	+
Vieira (68)	?	-	+	?	-
Deng (69)	-	-	-	-	+
Canapp(70)	-	-	-	+	+
Smith (71)	/	/	/	+	-
Crovace (72)	-	-	-	?	+
Lacitignola (73)	?	-	-	+	+
Del bue (74)	/	/	/	+	+
Schnabel (75)	?	-	+	+	+
Crovace (76)	?	-	+	+	+
De mattos-carvalho (77)	?	-	+	+	-
Toricelli (78)	/	/	/	+	+
Godwin (16)	/	/	/	-	+
Caniglia(14)	?	-	-	+	+
Carvalho (79)	?	-	+	-	+
Becera (80)	?	-	-	+	+
Smith (5)	?	-	+	-	+
Sole (81)	-	-	-	-	+
Renzi (82)	?	-	-	-	-
Ricco (83)	/	/	/	+	+
Carvalho (84)	?	-	-	+	+
lacono (85)	?	-	-	+	+
Guercio (86)	/	/	/	+	+
Burk (87)	?	-	+	+	+
Scharf (88)	/	/	/	+	+

? : risque de biais indéterminé /+ : risque de biais faible/ - : risque de biais élevé

IV. Résultats des études

A. Résultats des études par animaux

1. Rat

11 études ont été menées chez le rat.

Sur le plan histologique, 4 études rapportaient la supériorité des tendons traités par cellules souches mésenchymateuses par rapport aux tendons contrôles (51) (52) (55) (61). 3 études ne montraient pas de différences (53) (57) (58).

Sur le plan échographique, une seule étude ne retrouvait pas de différence significative entre les tendons traités et les tendons contrôles. (56)

Sur le plan immunohistochimique, 3 études trouvaient une plus grande quantité de collagène de type I dans les tendons traités par rapport aux tendons contrôles (57) (58) (59) alors qu'une autre étude ne montrait pas de différences significatives (53).

Sur le plan biomécanique, 5 études trouvaient une charge de rupture ultime supérieure dans le groupe traité par cellules souches mésenchymateuses par rapport au groupe contrôle (52) (55) (57) (60) (61). 4 études ne trouvaient pas de différences significatives à l'issue de l'étude (53) (54) (56) (59).

Le tableau III reprend ces résultats. Lorsque la différence entre les deux groupes était significative en faveur du groupe cellule souche, il est noté le symbole +. Au contraire, lorsqu'il n'était pas retrouvé de différence significative, il est noté le symbole -.

Tableau III Résultats des études sur le rat.

Auteur	HISTOLOGIE	ECHOGRAPHIE	IMMUNOHISTCHIMIE	BIOMECANIQUE
Hankemeier (51)	+			
Nourissat (52)	+			+
Okamoto (53)	-		-	-
Yao (54)				-
Huang (55)	+			+
Pietschmann (56)		-		-
Selek (57)	-		+	+
Schon (58)	-		+	
Urdzikova (59)			+	-
Tornero-esteban (60)				+
Omi (61)	+			+

2. Lapin

8 études ont été menées chez le lapin

Sur le plan histologique : 4 études retrouvaient une amélioration des scores histologiques dans le groupe cellules souches (66) (67) (68) (69) , alors que 2 études ne retrouvaient pas de différence significative (63) (64)

Sur le plan immunohistochimique : 3 études montraient un taux de collagène de type I supérieur dans le groupe cellules souches par rapport aux groupes contrôles (65) (66) (67). 1 étude rapportait une absence de différence entre les différents groupes (64).

Sur le plan biomécanique, 4 études retrouvaient une supériorité de la charge ultime de rupture dans le groupe traité par cellules souches par rapport au groupe contrôle (62) (66) (67) (69). Au contraire une étude ne retrouvait pas de différence significative entre les 2 groupes (64).

Tableau IV Résultats des études sur le lapin

AUTEUR	HISTOLOGIE	IMMUNOHISTOCHEMIE	BIOMECANIQUE
Awad (62)			+
Kryger (63)	-		
Chong (64)	-	-	-
Omae (65)		+	
Yokoya (66)	+	+	+
Uysal (67)	+	+	+
Vieira (68)	+		
Deng (69)	+		+

3. Chien

L'étude (70) montrait l'amélioration du critère échographique (CSA) pour le tendon traité par cellules souches à 90 jours, ainsi que l'amélioration du critère clinique (%TPI).

Tableau V Résultat de l'étude sur le chien

AUTEUR	HISTOLOGIE	ECHOGRAPHIE	IMMUNOHISTOCHEMIE	BIOMECANIQUE	CLINIQUE
Canapp (70)		+			+

4. Cheval

21 études ont été menées chez le cheval.

Sur le plan histologique, 5 études montraient la supériorité des scores histologiques des tendons traités par cellules souches. (75) (76) (77) (79) (5). 1 étude ne montrait pas de différence concernant la taille des fibres de collagène (14).

Sur le plan échographique, 4 études montraient la supériorité des tendons traités par cellules souches (71) (72) (85) (86) alors que 3 études ne retrouvaient pas de différence significative (75) (77) (79).

Sur le plan biochimique, 3 études montraient une quantité supérieure de collagène de type I et une diminution de collagène de type III dans les tendons traités par cellules souches (73) (76) (77). 2 études rapportaient une absence de différence significative entre les différents groupes concernant les taux de collagène I et III (75) (79)

Sur le plan clinique, 7 études montraient une diminution du taux de rechute ou une supériorité du taux de guérison chez les chevaux traités par cellules souches (73) (74) (78) (16) (83) (85) (86). Une étude montrait des résultats similaires mais de manière non significative (82)

5 études montraient le devenir des cellules souches après injection et étudiaient leur diffusion au niveau intra-lésionnel ainsi qu'au sein de l'organisme du cheval. (80) (81) (84) (87) (88)

Tableau VI Résultats des études sur le cheval

AUTEUR	HISTOLOGIE	ECHOGRAPHIE	IMMUNOHISTOCHEMIE	BIOMECANIQUE	CLINIQUE	DIFFUSION CELLULAIRE
Smith (71)		+				
Crovace (72)		+				
Lacitignola (73)			+		+	
Del bue (74)					+	
Schnabel (75)	+	-	-	-		
Crovace (76)	+		+			
De Mattos Carvalho (77)	+	-	+			
Torricelli (78)					+	
Godwin (16)					+	
Caniglia (14)	-					
Carvalho (79)	+	-	-			
Becera (80)						+
Smith (5)	+					
Sole (81)						+
Renzi (82)					-	
Ricco (83)					+	
Carvalho (84)						+
Iacono (85)		+			+	
Guercio (86)		+			+	
Burk (87)						+
Scharf (88)						+

L'ensemble des principaux résultats des études est rapporté dans le tableau Annexe 1.

B. Résultats des études par critères

1. Histologie

Chez le rat, Hankemier et al. (51) ont mis en évidence un tissu plus mature et plus dense comprenant des fibres de collagènes mieux organisées dans le groupe traité par cellules souches.

Nourissat et al. (52) ont montré une amélioration du score histologique des tendons traités par cellules souches à 45 jours .

Okamoto et al. (53) ont montré une amélioration morphologique des tendons traités par cellules souches à 14 jours mais non retrouvée à 35 jours.

Huang et al. (55) ont retrouvé une amélioration histologique des tendons traités par cellules souches par rapport au tendon non traités à 4 semaines selon les critères de l'échelle semi quantitative de Bonnar (vascularité, caractéristique de fibres de collagène, présence ou absence de substance fondamentale, prolifération des ténocytes).

Selek et al. (57), à 40 jours, ont retrouvé dans le groupe contrôle la présence de plus de fibrose et d'une néovascularisation plus importante, mais de manière non significative ($p > 0.05$).

Schon et al. (58) ont montré une amélioration du score histologique des tendons traités par cellules souches à 8 jours mais non retrouvé à 14 jours.

Omi et al. (61) ont montré un tissu plus organisé et plus homogène dans les tendons traités par cellules souches à 45 jours.

Chez le lapin, Kryger et al. (63) ne trouvaient pas de différence significative sur le plan histologique entre les 4 différents types de cellules étudiées (ténocyte, fibroblaste, BM MSC, Ad MSC) à 6 semaines.

Chong et al. (64) n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les groupes étudiés à 12 semaines.

Yokoya et al. (66) ont retrouvé un meilleur score histologique (Modified Tendon Maturing Score, de 0 à 32, score optimal) dans le groupe traité par cellules souches à 16 semaines. (24,0 +/-2,31 contre 21,3+/-2,21 p< 0.05)

Une étude menée pendant 4 semaines par Uysal et al. (67) a retrouvé des faisceaux de collagène irréguliers dans le groupe contrôle alors que les faisceaux étaient réguliers dans le groupe cellules souches

Vieira et al. (68) n'ont pas retrouvé de différence significative entre les groupes concernant le processus inflammatoire à 28 jours. En revanche ils ont mis en évidence une meilleure organisation structurelle dans le groupe traitement.

Deng et al. (69) ont montré une structure histologique, à 45 semaines, des tendons du groupe cellule souche comparable au tendon natif. Ils ont montré une diminution des fibres de collagène dans le groupe contrôle par rapport au groupe cellules souches (20,43 ±0,99 nm contre 90,92 n±6,25 nm, p <0.05)

Chez le cheval, Schnabel et al. (75) ont retrouvé un meilleure score histologique (10 : tendon normal, 40 : tendon le plus endommagé) dans le groupe cellules souches par rapport au groupe contrôle à 8 semaines. (19.92±1.84 contre 27.42±0.86, p<0.05)

Une étude de Crovace et al. (76) a retrouvé une désorganisation de l'organisation des fibres de collagènes dans le groupe placebo alors que l'orientation longitudinale des fibres de collagène est normale dans le groupe cellule souche, à 24 semaines

De Mattos Carvalho et al. (77) ont mis en évidence une amélioration de plusieurs paramètres histologiques dans le groupe cellules souches (meilleure organisation tissulaire, meilleure organisation des fibres de collagènes) à 150 jours.

Une étude menée par Carvalho et al. (79) a retrouvé un meilleure score à 16 semaines dans le groupe traité (14,75±2,98) par rapport au groupe contrôle (22,66±2,51) de manière significative (p<0.05). (Score tendon normal= 9 ; tendon le plus endommagé= 36)

Smith et al. (5) ont montré une amélioration du score d'organisation histologique dans le groupe cellules souches par rapport au groupe contrôle à 6 mois ($p= 0.003$)

2. Echographie

Chez le rat, une étude de Pietschmann et al. (56) retrouvait une aire de section transversale du tendon plus importante mais de manière non significative dans le groupe cellules souches à 16 semaines ($7,6\pm 2,1$ mm² contre $8,9\pm 1,8$ mm²)

Chez le chien, Canapp et al. (70) ont montré une diminution de l'aire de section transversale dans le groupe traité par cellules souches. A 90 jours, l'aire de section transversale des tendons traités était comparable au tendon normal contrôle. ($p < 0.05$)

Chez le cheval, Smith et al. (71) ont montré une diminution de l'aire de section transversale tendineuse de 10% à 6 semaines, lors d'un rapport de cas chez un cheval atteint de tendinopathie, traité par cellules souches.

Crovace et al. (72) ont mis en évidence une amélioration de 3 critères échographiques dans le groupe traité par cellules souches : Type Lesion Score (TLS), Fiber Pattern Score (FPS), % Cross Sectional Area (%CSA) à 21 semaines

Au contraire, une étude de Schnabel (75) et al. a montré une absence de différences échographiques entre le groupe cellules souches et le groupe traité à 8 semaines

De même, De Mattos Carvalho et al. (77) n'ont pas retrouvé de différence significative à 150 jours entre le groupe traité et le groupe contrôle (aire du tendon, aire de la lésion).

Une étude réalisée par Carvalho et al. (79) a montré une diminution de la taille de la lésion plus importante dans le groupe traité (Ad MSC + PRP) à 16 semaines mais de manière non significative.

Une étude menée par Iacono et al. (85) a montré qu'à 1 an, les lésions n'étaient plus détectées à l'échographie après traitement.

Dans une étude de Guercio et al. (86), il a été montré une amélioration de l'échogénicité dans le groupe traitement selon l'échelle de Reef (0 à 3 en fonction de la sévérité de l'atteinte) : grade 3 initialement puis grade 2 à 30 jour puis lésion grade 1 à 60 jours.

3. Immunohistochimie

Chez le rat, une étude menée par Okamoto et al. (53) n'a pas retrouvé de différence concernant le marquage de collagène de type I à 35 jours mais a retrouvé un marquage de collagène de type III plus important dans le groupe cellules souches à 7 jours.

Selek et al. (57) ont mis en évidence un ratio du nombre de cellules apoptotiques immunomarquées plus bas dans groupe traité par cellules souches ($12 \pm 4,30$ Vs $28 \pm 3,75$, $p < 0.05$) à 12 semaines.

Pour Schon et al. (58), il n'était pas retrouvé de différence de taux de collagène I et III entre les groupes à 14 jours. En revanche, il a été montré une augmentation significative du taux de collagène de type I entre J6 et J14 uniquement dans le groupe cellules souches.

Une étude menée par Urdzikova et al. (59) a retrouvé une amélioration des taux de collagène de type I et III ainsi qu'une meilleure organisation de la matrice extra cellulaire dans le groupe traité à 6 semaines.

Chez le lapin, Chong et al. (64) ont mis en évidence des fibres de collagène de type I plus denses dans le groupe MSC à 3 semaines mais pas à 12 semaines.

Yokoya et al. (66) ont montré que le taux de collagène type I augmentait de manière significativement plus importante dans les tendons traités par cellules souches, au dépend du collagène de type III, à 8 semaines.

De même Uysal et al. (67) ont mis en évidence un taux de collagène de type I plus élevé dans le groupe cellules souches à 4 semaines (40,92 contre 24,23 unité : mean intensity for green color in pixel, $p < 0.05$)

Chez le cheval, Lacitignola et al. (73) ont retrouvé un meilleur ratio taux de collagène de type I/III dans le groupe cellules souches à 21 semaines.

Une étude menée par Schnabel et al. (75) ne permettait pas de retrouver de différence dans les taux de collagène de type I et III entre le groupe traitement et le groupe contrôle à 8 semaines.

Pour Crovace et al. (76), les tendons traités par cellules souches présentaient des scores plus élevés de collagène type I (3 contre 1.3, $p < 0.05$) et des scores plus faibles de collagène de type III (1.4 contre 2.3, $p < 0.05$) par rapport au groupe placebo à 24 semaines (évaluation semi quantitative, 0 (absence) à 3 (présence élevé)).

Une étude de De Mattos Carvalho et al. (77) a mis en évidence un taux de collagène de type I plus important dans le groupe Ad MSC et un taux de collagène de type III significativement plus important dans le groupe contrôle à 150 jours ($p < 0.05$)

Une étude menée par Carvalho et al. (79) ne montrait pas de différences significatives au niveau de la présence de collagène de type III à 16 semaines.

4. Biomécanique

Chez le rat, Nourissat et al. (52) ont montré une charge ultime de rupture plus élevée dans le groupe cellules souches par rapport au groupe contrôle à 45 jours (84.6 ± 17.1 N contre 68.7 ± 15.1 N, $p < 0.05$).

Okamoto et al. (53) ont mesuré une charge de rupture plus élevée groupe dans le groupe MSC par rapport au groupe non traité à 7 jours (2.1 N contre 0.9 N, $p < 0.05$) et 14 jours (8.2 N contre 6.1 N, $p < 0.05$). En revanche il n'a pas été retrouvé de différence à 28 et 35 jours

Une étude menée par Yao et al. (54) a mis en évidence une charge de rupture ultime plus importante dans le groupe MSC à 7 ($12,6 \pm 5$ N contre $8,6 \pm 3,7$ N) et 10 jours ($21,2 \pm 4,9$ N contre $16,4 \pm 4,8$ N) mais ne retrouvait pas de différence significative à 14 (22.8 ± 7.3 N contre 25.1 ± 9.7 N) ou 28 jours (40.9 ± 12.4 N contre 34.6 ± 15.0 N).

Une étude menée par Huang et al. (55) a mis en évidence charge de rupture plus importante dans les groupe MSC (hypoxic et normoxic) par rapport au groupe contrôle (5,47 et 2,73 contre 1,7 N/mm², $p = 0.008$) à 4 semaines.

Au contraire, Pietschmann et al. (56) ne retrouvaient pas de différence significative dans les charges de rupture ultime entre les groupes à 16 semaines.

Selek et al. (57) ont mis en évidence une charge de rupture ultime plus importante dans groupe traitement à 12 semaines. (38,3 N contre 23,7 N, $p < 0,05$)

Une étude menée par Urdzikova et al. (59) a montré une absence de différence significative entre les charge de rupture ultime entre les groupes à 6 semaines ($p > 0.05$)

Selon une étude de Tornero-Esteban et al. (60), on retrouvait une amélioration de la charge de rupture ultime dans le groupe CSM à 3 mois (45.01 ± 1.43 N contre 31.43 ± 6.97 N, $p = 0.014$) mais pas de différence significative à 1 et 2 mois.

Omi et al. (61) ont montré une charge de rupture plus élevée dans le groupe cellules souches à 6 semaines ($p < 0.05$)

Chez le lapin, Awad et al. (62) ont retrouvé de meilleures propriétés biomécaniques dans les groupe CSM à 26 semaines par rapport au groupe contrôle (charge de rupture ultime : 104.8 ± 40.9 N contre 38.2 ± 18.7 N, $p < 0.05$)

Chong et al. (64) ont mis en évidence un module d'élasticité plus important dans le groupe cellules souches à 3 semaines (88,9 vs 67,2 MPa, $p < 0,05$) mais ils ne retrouvaient pas de différence à 6 et 12 semaines.

Une étude de Yokoya et al. (66) a retrouvé une charge de rupture ultime plus élevée dans le groupe CSM à 16 semaines (111.9 ± 9.43 N contre 90 ± 11.3 , $p < 0.05$)

Uysal et al. (67) ont retrouvé une charge de rupture ultime plus élevée dans le groupe CSM à 4 semaines ($p < 0,05$) ($43,6 \pm 3,80$ kgf contre $29,46 \pm 3,66$ kgf, $p < 0.05$)

De même, Deng et al. (69) ont montré une résistance de traction plus élevée dans le groupe CSM à 45 semaines ($74,88 \pm 8,05$ Mpa contre $17,77 \pm 1,73$ MPa, $p < 0.05$).

Chez le cheval, Schnabel et al. (75) n'ont pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes à 8 semaines. ($p=0.20$)

5. Clinique

Chez le chien, Canapp et al. (70) ont montré une augmentation significative du TPI% (Total Pressure Index %) dans le groupe traité et ne montrait pas de différence avec le membre contrôle (tendon normal) à 90 jours

Chez le cheval, Lacitignola et al. (73) ont retrouvé des taux de rechute à 35% et des taux de retour à la compétition à 60% chez les chevaux traités par cellules souches à 48 semaines.

Selon une étude de Del Bue et al. (74) le taux de retour à une activité normale est de 87,5 % chez des chevaux traités par cellules souches à 150 jours.

Pour Torricelli et al. (78), les cellules souches ont permis une amélioration statistiquement significative du grade de boiterie (0 à 5): de 2 à 0 à 1 an. Le taux de retour à la compétition était de 84,6%.

Godwin et al. (16) ont mis en évidence un taux de récurrence à 27,4 % à 2 ans chez des chevaux atteints de tendinopathie et traités par cellules souches. Ce taux est significativement moins important comparé au taux de rechute chez des chevaux traités de manière classique

Une étude menée par Renzi et al. (82) a retrouvé un taux de retour à la compétition de 68% et un taux de récurrence de 28,5 % dans le groupe cellule souche à 24 mois alors que le taux de retour à la compétition était de 25 % dans le groupe contrôle de retour à la compétition.

Dans une étude de Ricco et al. (83), le groupe cellules souches présentait un taux de retour au niveau antérieur de 89,5 % et un taux de récurrence de 10,5 % à 24 mois.

Une étude menée par Iacono et al. (85) a montré un retour à la course de tous les chevaux traités (100 %) à 1 an.

Selon une étude de Guercio et al. (86), le taux de rechute était de 22% chez les chevaux traités par cellules souches à 6 mois.

6. Suivi de la diffusion cellulaire

Une étude de Becera et al. (80) a comparé le pourcentage de chevaux présentant des cellules souches marquées au niveau de la lésion tendineuse en fonction de la zone d'injection : intra-lésionnelle /perfusion régionale/ intra vasculaire. 100% des chevaux du groupe injection intra-lésionnelle présentaient des cellules souches marquées alors que les pourcentages des deux autres groupes étaient respectivement de 75% et 8%. A 24 heures, les pourcentages de cellules marquées persistantes par rapport aux cellules initiales étaient de 24 % dans le groupe injection intra-lésionnelle et 9% dans le groupe perfusion régionale.

Une étude similaire de Sole et al. (81) a mesuré la persistance de cellules souches marquées au Technétium 99 au sein de lésion à 24 heures en fonction du site d'injection. Ce pourcentage était significativement plus élevé dans le groupe injection intra-lésionnelle comparé au groupe perfusion régional intra-artériel ou perfusion régionale intraveineuse. (24 ± 5 % contre 13 ± 6 % et 7 ± 1 %, $p < 0.05$). Il a été rapporté l'apparition de thromboses veineuses et artérielles après perfusion régionale.

Carvalho et al. (84) ont montré la présence de cellules marquées au niveau de la lésion du tendon fléchisseur superficiel du doigt traité par injection intra-lésionnelle à 7 jours. Il n'y avait pas de migration de cellules souches au niveau du membre controlatéral à 7 jours.

Grâce à un suivi en IRM, Burk et al (87) ont retrouvé la présence d'un hyposignal en séquence T1 et T2 au niveau des membres injectés de cellule marquées à 24 semaines. On ne retrouvait pas d'hyposignal au niveau des membres injectés avec du sérum. Il était noté une décroissance significative entre la 12 et 24e semaines. Une partie des cellules marquées était toujours présentes au niveau du site d'injection à la 24e semaine.

De même, Scharf and al. (88) ont mis en évidence le fait, qu'en IRM, les cellules étaient visualisées comme des signaux hypo-intenses chez les 6 sujets à 24 heures . Il a été retrouvé une fuite substantielle de cellules marquées en dehors du tendon (fascia avoisinant).

7. Effets secondaires

2 études ont mis en évidence la présence de calcifications ectopiques au sein des tendons traités par cellules souches chez le rat (56) ou le lapin (62)

V. Grade de recommandations

Parmi les 41 études :

- 10 études ont été classées grade B, présomption scientifique (essais comparatifs contrôlé, randomisé) : (54) (56) (59) (68) (75) (76) (77) (79) (5) (87)
- 31 études ont été classées grade C, faible niveau de preuve scientifique (essais non contrôlés, rapport de cas, études comparatives comparative comportant des biais importants) : (51) (52) (53) (55) (57) (58) (60) (61) (62) (63) (64) (65) (66) (67) (69) (70) (71) (72) (73) (74) (78) (16) (14) (80) (81) (82) (83) (84) (85) (86) (88).

Ces résultats sont repris dans le tableau Annexe 1

DISCUSSION

I. RESUME DES PRINCIPAUX RESULTATS

Depuis 2003, les cellules souches mésenchymateuses sont étudiées chez le cheval dans le cadre de traitement de tendinopathies. Chez l'humain, peu d'études se sont intéressées à l'effet des cellules souches mésenchymateuses sur la cicatrisation tendineuse. Le niveau actuel de preuve chez l'humain de l'utilisation des cellules souches pour accélérer la cicatrisation tendineuse est médiocre. Nous disposons de résultats de 4 essais qui sont des séries de cas, mal conçus et présentant un risque élevé de biais. Ces études se sont intéressées respectivement au tendon de la coiffe des rotateurs (89) (90), patellaire (91) ou épicondylien latéral (92). Une revue systématique de la littérature réalisée en 2017 concluait à l'absence de preuve en faveur de l'utilisation de cellules souches mésenchymateuses dans le traitement des tendinopathies chez l'humain (93).

Nous avons donc réalisé une revue systématique de la littérature dans le but d'évaluer l'intérêt des cellules souches mésenchymateuses dans le traitement des tendinopathies dans le modèle animal. Le cheval est étudié depuis 2003 (71) et les autres animaux depuis la fin des années 90.

Notre revue de la littérature a retrouvé 41 études remplissant les critères d'inclusion. Il semblait se dégager des effets positifs sur plusieurs critères. La variété des études a permis d'étudier l'influence des cellules souches sur de nombreux paramètres. L'hétérogénéité des critères de jugement était très importante, nous avons donc regroupé ces critères en différentes catégories : histologie, échographie, immunohistochimie, biomécanique, clinique, diffusion cellulaire.

A. Histologie

Les critères histologiques étaient principalement des scores étudiant différents paramètres (vascularité, orientation des fibres, organisation des fibres de collagène) et cotés en fonction de leur caractère normal ou anormal. 13 études sur 18 retrouvaient des scores favorables dans les tendons traités par cellules souches. A noter que parmi

les 5 études non significatives, 2 notaient une amélioration à un temps précoce qui n'était plus retrouvé en fin d'étude (53) (58). Ces résultats laissaient penser aux auteurs que les cellules souches pourraient avoir un effet bénéfique dans les premières étapes de la cicatrisation. Les temps de suivi de ces études sont relativement courts pour observer une modification du tendon (35 et 14 jours), quand on sait que la maturation tendineuse s'effectue sur 12 mois environ.

B. Echographie

L'échographie était principalement étudiée chez le cheval (7 études) et le chien (1 étude). On a retrouvé 1 étude chez le rat. La taille des tendons chez des animaux comme le lapin ou le rat rend difficile l'exploration échographique. Sur 9 études, 5 retrouvaient des résultats positifs et 4 non positifs. Ces résultats illustraient la difficulté de la relation entre la clinique et l'imagerie. Lorsque les évaluateurs étaient en aveugle par rapport au traitement reçu, ils ne retrouvaient pas de différence significative dans 3 études (75) (77) (79). Le temps de suivi était respectivement de 8 semaines, 150 jours et 16 semaines. La phase de maturation qui voit la transformation du collagène de type 3 en collagène de type 1 varie dans sa durée et peut être longue de plusieurs mois. L'aspect fibrillaire, normal, du tendon est dû aux fibres de collagène de type 1. Le fait que les résultats échographiques soient « opérateur dépendant » pouvait également influencer dans ces résultats.

C. Immunohistochimie

Il existait de nombreux critères dans cette catégorie. Selon les études, étaient mesurés les taux de collagène (I, II, III), de facteur de croissance (VEGF, TGF β , FGF), la composition de la matrice extra cellulaire (MMP, COMP). Devant la multitude de critères, nous avons retenu comme principaux critères de jugement les taux de collagène I et III. Ces critères étaient ceux le plus souvent étudiés immunohistochimie. Sur 13 études, 9 retrouvaient des résultats positifs et 4 ne mettaient pas en évidence de différence significative. Le collagène de type 1 conférant sa force au tendon était majoritairement retrouvé dans les tendons traités par cellules souches. Le collagène de type III était quant à lui plus présent en début de phase de cicatrisation, puis diminuait au profit du collagène de type I. Un des mécanismes de l'action des cellules souches pourrait être d'influencer la synthèse des différents types de collagène.

D. Biomécanique.

Le critère de jugement le plus fréquemment étudié était la charge de rupture ultime. 9 études sur 15 retrouvaient des charges de rupture plus élevées dans les groupes traités par cellules souches. Ces études ont principalement été menées chez le lapin et le rat, la lésion tendineuse étant créée chirurgicalement. Parmi les 6 études non significatives au terme de la durée de suivi, 3 étaient favorables au groupe cellules souches à des temps plus précoces. (53) (55) (64). Ces résultats laissent penser que les cellules souches peuvent avoir une influence au temps précoce de la cicatrisation tendineuse. En revanche nous ne savons pas quelle est la quantité optimale de cellules souches à injecter. Une étude chez le rat ne retrouvait pas de différence significative dans la charge de rupture ultime à 24 semaines entre des groupes ayant reçu 1×10^6 , 4×10^6 ou 8×10^6 cellules souches (62).

E. Clinique.

Les critères cliniques étudiés étaient les taux de retour à la compétition ou les taux de rechute chez le cheval. Ces critères sont ceux qui se rapprochent le plus de critères pouvant être applicable à l'homme. De plus ce sont des critères objectifs. 8 études sur 9 retrouvaient des résultats positifs après utilisation de cellules souches. 3 études chez le cheval avaient un suivi sur 1 ou 2 ans, compatible avec la durée d'évolution connue des tendinopathies (16) (83) (78). Toutefois, il n'existait pas de groupe contrôle dans ses études, et les taux retrouvés étaient comparés aux données épidémiologiques d'autres études faisant référence (94).

F. Diffusion cellulaire.

5 études ont étudié le devenir des cellules souches après injection, chez le cheval. Il est mis en évidence que le rendement est extrêmement faible puisque qu'à 24 heures on ne retrouve plus que 25% des cellules injectées et 5% à 10 jours. Le devenir des cellules souches après injection est inconnu, même si on a mis en évidence une fuite vers le fascia environnant (88). Les techniques d'injection intraveineuse ou intra-artérielle n'apparaissent pas comme des solutions alternatives envisageables (80) (81). Des cas de thromboses veineuses ont été rapportés lors de l'injection intraveineuse de cellules souches.

II. FORCE ET LIMITE DE LA REVUE

A. Force

Notre revue de la littérature a inclus un nombre important d'études. La période de recherche s'étalait sur 14 ans (2003-2017). Chaque étude analysait un ou plusieurs critères relatifs à la cicatrisation tendineuse. Ces tendons ont été analysés selon de multiples critères objectifs. Les études rapportées ont été réalisées par des équipes du monde entier. 16 études étaient à la fois contrôlées et randomisées, et 6 contre placebo. 10 études étaient à la fois contrôlées et présentait une évaluation du critère de jugement en aveugle. La qualité méthodologique de certaines études permettait de limiter les biais. Un modèle animal où la lésion survenait naturellement (chien et cheval), sans avoir à la recréer artificiellement, était retrouvé dans 11 études. C'était le meilleur modèle possible.

B. Limite

La diversité des études n'a pas permis de retrouver d'homogénéité dans les tendinopathies à soigner. 4 types d'animaux différents ont été étudiés (rat, lapin, chien, cheval). 6 types de tendons ont été traités (tendon patellaire, rotulien, d'Achille, sous épineux, sus épineux, fléchisseur superficiel du doigt).

Chez le rat et le lapin, le modèle chirurgical était principalement employé. Bien que reproductible, ce modèle ne permettait pas de recréer l'aspect dégénératif propre aux tendinopathies. De même, les tendinopathies créées par injection de collagénase ne reflétaient pas exactement l'aspect dégénératif du tendon. La méthode de randomisation n'était jamais précisée sauf une fois (64). Les durées d'études étaient courtes par rapport à l'évolution naturelle des tendinopathies (3 à 12 mois pour la phase de maturation). 31 études sur 40 étaient soit non contrôlées, soit ne présentaient pas d'évaluation en aveugle. Ces études présentaient donc de nombreux biais.

Sur le plan méthodologique, le recueil des données ainsi que la lecture du texte intégral des articles retenus après lecture des titres et résumés n'ont été réalisés que par une seule personne. Certains articles n'étaient pas accessibles dans leur intégralité.

III. RISQUE de BIAIS

A. Biais de sélection

L'étude des risques de biais a été réalisée par deux lecteurs. L'analyse des biais a permis de mettre en évidence le fait que 18 études sur 41 effectuaient une randomisation entre les différents groupes de l'étude. La dissimulation de l'allocation n'était précisée que dans une seule étude. Pour les autres études, il n'était pas précisé si la personne injectant les cellules était en aveugle ou non. Le risque de biais de sélection était donc élevé ou indéterminé dans la plupart des études rapportées ici. Dans les études sur le rat ou le lapin, l'uniformité des différentes races utilisées (rat sprague dawley ou lapin néo zélandais blanc) permettait de limiter ce biais.

B. Biais de performance

Afin de limiter le biais de performance, il est nécessaire que le sujet étudié soit en aveugle par rapport au traitement reçu. Chez les animaux, il apparaît évident que l'animal testé n'est pas conscient du traitement qu'il reçoit. Il a été décidé de ne pas tenir compte du biais de performance.

C. Biais de détection

Le biais de détection a été analysé. Le fait que l'évaluateur ne sache pas quel traitement a été administré est essentiel. Dans 12 études il a été précisé que les évaluateurs étaient en aveugle, ce qui donne une réelle plus-value à la qualité méthodologique de l'étude.

D. Biais d'attrition

Peu d'études présentaient un risque de biais d'attrition élevé. Il y avait peu de perdus de vue dans les études retenues. Toutefois certaines études n'étaient pas réalisées en intention de traiter et les animaux morts au court du suivi étaient retirés de l'analyse.

E. Biais de détection

Le risque de biais de détection était bas dans toutes les études sauf 3. Les critères de jugements annoncés étaient rapportés dans la partie résultats. Toutefois 3 études concluaient sur des critères composant un score global, sans rapporter le score global en lui-même.

L'étude des différents biais a permis de mettre en évidence la difficulté d'obtenir une étude de haute qualité méthodologique. Toutefois 10 études étaient contrôlées, randomisées avec une évaluation des résultats en aveugle. Ces études ont été classées grade B. De ce fait, notre revue de la littérature comporte 31 études dont la qualité méthodologique était faible (grade C).

A noter que dans la mesure où l'utilisation des cellules souches dans le traitement des tendinopathies est relativement récent, les études mettant en avant des résultats positifs sont plus largement diffusées. Le biais de publication doit être pris en compte.

IV. METHODOLOGIE.

La revue systématique a été effectuée selon les recommandations du Cochrane Handbook for systematic review. Les recherches ont été menées par 2 personnes différentes. Ils ont mis en commun la liste d'articles trouvés dans les 3 bases de données ayant servi à la recherche bibliographique. Les articles à inclure après lecture des titres et résumé ont été discutés. Le kappa de Cohen était de 0.64. Le degré de concordance entre les deux chercheurs était bon (0.61-0.80). Les articles exclus lors de cette première étape l'ont principalement été car ils relevaient uniquement de la biologie fondamentale avec études des voies de signalisation, des protéines impliquées dans la cicatrisation. Ces études étaient uniquement in vitro et n'avaient aucun lien avec la clinique des tendinopathies.

Les revues de la littérature n'ont pas été exclues dans un premier temps afin de pouvoir lire l'ensemble des références bibliographiques.

La lecture intégrale des articles et le recueil des données ont été effectués par une seule personne. Cela peut entraîner un manque d'objectivité dans l'analyse des principaux résultats.

L'évaluation des biais a été réalisée par deux lecteurs indépendants. Après mise en commun des résultats obtenus et discussion un consensus a pu être obtenu. Les résultats obtenus étaient donc objectifs.

V. MODELE ANIMAL

Il n'existe pas de modèle animal parfait, il n'existe pas de consensus sur un modèle reproduisant la tendinopathie de l'homme (1). Bien que ces animaux soient quadrupèdes, ils représentent néanmoins un outil indispensable à la compréhension de la cicatrisation tendineuse et à l'évaluation des traitements. Les animaux de laboratoires les plus utilisées sont le rat et lapin (95).

Le rat présente les avantages suivants : peu cher, facilement manipulable, facilement disponible, examens d'imagerie réalisable. Il présente les inconvénients suivants : tendon de petite taille, caractéristique des mises en tension des tendons différente de l'homme, échographie difficilement réalisable car le tendon est trop fin, potentiel limité pour évaluer des données cliniques. Les considérations éthiques sont à prendre en compte.

Le lapin est également très utilisé. Ces avantages sont : facilement disponible et manipulable, dimension adéquate, peu cher, procédure de chirurgie réalisable et reproductible, possibilité de réalisation de tests biomécaniques, d'imagerie. Ces inconvénients : les caractéristiques de mise en tension des tendons sont différentes de l'homme, sensibles aux infections, tendons trop fins pour la réalisation d'échographie. Les considérations éthiques sont à prendre en compte.

Le chien présente les avantages d'être un modèle de bonnes dimensions, pouvant supporter une immobilisation, pouvant supporter des procédures chirurgicales. En revanche, il n'est pas facilement disponible. Les études portant sur le chien sont chères et peuvent poser des problèmes éthiques. (95)

La pathologie du cheval de course est celle qui se rapproche le plus de celle de l'homme (96). Les tendinopathies survenant naturellement suivent le même mécanisme que chez l'homme. La structure tendineuse du cheval et de l'humain partagent de nombreuses similarités (97). Le tendon fléchisseur superficiel du doigt du cheval est cliniquement et fonctionnellement équivalent au tendon d'Achille chez l'humain (98). La tendinopathie du tendon fléchisseur superficiel du doigt touche 8 à 43 % des chevaux de course (14) et tendinopathie d'Achille touche la moitié des coureurs de moyenne distance . Toutefois le cheval ne représente pas le modèle

adapté par rapport à l'ensemble des patients souffrant de tendinopathies (patient âgé, troubles métaboliques, sensible aux quinolones). Au niveau moléculaire, les cellules équines présentent davantage de similarité avec les cellules humaines que les cellules de rongeurs (98). D'un point de vue clinique l'observation de la boiterie, le changement de comportement et l'analyse du schéma de marche sont plus aisés chez le cheval que chez les animaux de laboratoire (1). Le cheval n'est pas conscient du traitement reçu. Cela limite le biais de certaines études. Les protocoles de rééducation sont précis, progressifs et programmés (16). Le suivi sur plusieurs mois correspond avec ce que l'on voit chez l'humain.

Les études portant chez le cheval sont très chères. Les chevaux sont difficilement manipulables. Les considérations éthiques sont à prendre en compte.

Il nous est apparu intéressant de décrire 3 études réalisées chez le cheval qui se rapprochaient le plus de protocoles pouvant être transposés à l'homme.

Godwin et al. (16) en 2012 ont étudié l'effet de l'injection de cellules souches (BM MSC) chez 112 chevaux pendant 2 ans. La lésion du tendon fléchisseur superficiel du doigt était naturelle. C'était le plus grand effectif et le plus long suivi de notre revue de la littérature. L'effectif élevé et la durée de suivi importante ont fortement fait augmenter la moyenne de ces deux paramètres dans notre étude. Le taux de rechute était de 27,4 % à 2 ans significativement inférieur aux chiffres retrouvés par Dyson et al (39,2 %) (94). Le protocole de rééducation post injection était décrit en détails. Cette étude était largement citée dans les publications étudiant les cellules souches. Toutefois, elle présente le biais majeur d'être non contrôlée.

En 2013, Smith and al. (5) ont étudié l'effet de cellules souches mésenchymateuses (BM MSC) chez 12 chevaux pendant 6 mois. La lésion du tendon fléchisseur superficiel du doigt était naturelle. Les tendons dans le groupe contrôle étaient injectés avec une solution saline. Cette étude était contrôlée, randomisée avec une évaluation en aveugle. Le tendon traité était comparé au tendon sain controlatéral. Les résultats principaux mettaient en évidence des effets positifs des cellules souches sur le plan histologique et échographique. Les tendons traités présentaient des caractéristiques plus proches des tendons sains que les tendons du groupe placebo

En 2013, Renzi and al. (82) ont analysé l'effet des cellules souches dans une étude regroupant 33 chevaux suivis pendant 24 mois. Cette étude était contrôlée, randomisée. La lésion du tendon fléchisseur superficiel du doigt était naturelle. Le

groupe contrôle était traité par onguents vésicatoires, classiquement utilisé. Sur le plan échographique, les tendons étaient régénérés à 24 mois dans le groupe traitement alors qu'était retrouvée une absence d'alignement des fibres ainsi qu'une persistance de plages hypoéchogènes dans le groupe contrôle. Le taux de retour à la compétition était de 68% (13/19) dans le groupe traitement et 25% (3/12) dans le groupe contrôle. Ces résultats étaient non significatifs du fait du trop faible nombre de chevaux par groupe. Cette étude était critiquable. L'évaluation échographique n'a pas été réalisée en aveugle. Il y a eu un 1 perdu de vue, 1 cheval mort par accident, mort non imputable au traitement.

VI. EFFETS SECONDAIRES

Parmi les 41 études, seules deux ont rapporté des effets secondaires (56) (62). Des calcifications ectopiques étaient retrouvées au niveau des tendons traités par cellules souches. Des cas de thrombose veineuse ont été rapportés lors d'injection de cellules souches intraveineuse (81). Lorsque l'injection a été réalisée en intra-lésionnel, il n'y avait pas d'effets néfastes signalés. Il est dommage que seulement 2 études rapportent des effets secondaires dans les protocoles réalisés. Chez l'humain, seule une étude rapporte des événements indésirables tels qu'une douleur transitoire, un œdème ou un épanchement (92). Ces données laissent penser que l'injection de cellules souches est une thérapeutique sans effets secondaire importants ni fréquents.

VII. LIENS AVEC LA MEDECINE GENERALE

Les tendinopathies sont un motif de consultation quotidien pour le médecin généraliste. La réponse thérapeutique à apporter au patient est restreinte. L'évolution naturelle vers la guérison est rassurante pour le patient mais peut être longue à obtenir (1 à 2 ans).

Les tendinopathies représentent 9,2 millions de consultations annuelles en médecine générale en France. Dans le cadre de maladies professionnelles, les arrêts de travail s'accumulent et se prolongent. Les tendinopathies représentent un réel coût financier.

Selon la CPAM des pays de la Loire, le coût moyen pour une entreprise pour une tendinopathie de la coiffe des rotateurs est de 52 759 euros, avec un arrêt de travail

de 298 jours. Dans le cadre d'une épicondylite, le coût est de 18 220 euros associés à un arrêt de travail de 195 jours.

L'activité physique est dorénavant reconnue comme un outil thérapeutique dans le cadre de nombreuses pathologies (maladie cardio-vasculaire, cancer, diabète, obésité). Comme tout traitement, l'activité physique engendre des effets secondaires et notamment les tendinopathies. La pathologie tendineuse risque donc d'augmenter dans les années à venir.

Une fois l'arsenal classique utilisé (AINS, antalgique, kinésithérapie, onde de choc, infiltrations, mésothérapie), le médecin généraliste se retrouve dépourvu de réponse face au patient toujours symptomatique. De plus, l'inactivité engendrée peut avoir un retentissement sur le plan psychologique chez le patient.

Il apparaît donc nécessaire de chercher une nouvelle solution thérapeutique avant toute sanction chirurgicale.

Les résultats prometteurs retrouvés dans le modèle animal laissent penser que les cellules souches pourraient être l'une des solutions. Seulement 4 études ont étudié l'action des cellules souches sur les tendinopathies chez l'humain. Tout reste à faire.

L'utilisation de cellules souches est une technique pointue et coûteuse. Il est nécessaire de déterminer si elles présentent un réel intérêt par rapport à l'évolution naturelle des tendinopathies. Pour cela, de futures études cliniques sur tendons dégénératifs humains, randomisées en double aveugle, multicentriques, avec critère de jugement clinique et d'imagerie devraient être réalisées. L'utilisation des cellules souches pour le traitement des tendinopathies dans la pratique clinique n'est concevable que dans le cadre d'un essai clinique approuvé par une éthique rigoureuse. La sécurité doit être surveillée. Les effets secondaires après injection doivent être relevés.

CONCLUSION

Les tendinopathies constituent un motif fréquent de consultation en médecine générale. Différents tendons peuvent être touchés (tendon épicondylien, coiffe des rotateurs, patellaire, d'Achille). La tendinopathie est un mécanisme dégénératif où le tendon s'use à force de gestes répétés.

Malgré la fréquence de cette pathologie, il n'existe actuellement aucun traitement « gold standard ». L'évolution naturelle est spontanément favorable mais en 6 mois à 2 ans. Le développement du sport dans la société et dans le cadre de règles hygiéno-diététiques laisse penser que l'incidence des tendinopathies sera en hausse dans les années futures.

Il apparaît nécessaire que le médecin généraliste soit mieux « armé » pour répondre aux attentes de ses patients.

Les cellules souches mésenchymateuses sont utilisées dans de nombreux domaines de recherche. Leurs propriétés d'auto-renouvellement et de différenciation offrent des possibilités thérapeutiques en théorie immenses. Toutefois leurs mécanismes d'action ne sont pas encore complètement élucidés.

Dans le cadre des tendinopathies, les cellules souches mésenchymateuses n'ont été que très peu utilisées chez l'homme. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés au modèle animal.

Notre revue de la littérature a retrouvé 41 études sur l'utilisation de cellules souches mésenchymateuses dans le traitement des tendinopathies dans le modèle animal. L'ensemble des études laisse penser que les cellules souches pourraient avoir un effet bénéfique sur la cicatrisation tendineuse sur les plans histologique, biomécanique, échographique, immunohistochimique et clinique.

Bien qu'il n'existe pas de modèle animal parfait, ces résultats encourageants chez l'animal pourraient être bénéfiques pour l'homme. Peu d'effets secondaires ont été rapportés.

De nouvelles études cliniques rigoureuses pourraient être envisagées afin d'évaluer le bénéfice des cellules souches chez l'homme. La quantité de cellules souches à injecter et le temps idéal d'injection sont des paramètres qui restent encore à étudier. Le devenir des cellules souches après injection est également mal connu.

La maîtrise de l'injection de cellules souches au sein des tendons et l'obtention d'un bon rendement après injection pourraient servir dans les autres champs de la médecine où sont utilisées les cellules souches.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lui PPY, Maffulli N, Rolf C, Smith RKW. What are the validated animal models for tendinopathy? *Scand J Med Sci Sports*. 2011 Feb;21(1):3–17.
2. Warden SJ. Animal models for the study of tendinopathy. *Br J Sports Med*. 2007 Apr;41(4):232–40.
3. Rodineau J, Saillant G, Krzentowski R, Monteau D, d'Orsay GG, Blin P. Épidémiologie et prise en charge des tendinites en médecine générale. /data/revues/0762915X/00210003/180/ [Internet]. 2008 Feb 19 [cited 2017 Aug 30]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/86666>
4. Bell KJ, Fulcher ML, Rowlands DS, Kerse N. Impact of autologous blood injections in treatment of mid-portion Achilles tendinopathy: double blind randomised controlled trial. *BMJ*. 2013 Apr 18;346(apr18 2):f2310–f2310.
5. Smith RKW, Werling NJ, Dakin SG, Alam R, Goodship AE, Dudhia J. Beneficial Effects of Autologous Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in Naturally Occurring Tendinopathy. Laird EG, editor. *PLoS ONE*. 2013 Sep 25;8(9):e75697.
6. Charoussat C, Zaoui A, Bellaiche L, Bouyer B. Are Multiple Platelet-Rich Plasma Injections Useful for Treatment of Chronic Patellar Tendinopathy in Athletes? A Prospective Study. *Am J Sports Med*. 2014 Apr 1;42(4):906–11.
7. Dragoo JL, Wasterlain AS, Braun HJ, Nead KT. Platelet-Rich Plasma as a Treatment for Patellar Tendinopathy A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med*. 2014 Mar 1;42(3):610–8.
8. Montalvan B, Le Goux P, Klouche S, Borgel D, Hardy P, Breban M. Inefficacy of ultrasound-guided local injections of autologous conditioned plasma for recent epicondylitis: results of a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial with one-year follow-up. *Rheumatology*. 2016 Feb;55(2):279–85.
9. Boisauvert B, Brousse C, Zaoui A, Montigny JP. Les traitements non chirurgicaux de la tendinopathie des épicondylaires. *Ann Réadapt Médecine Phys*. 2004 août;47(6):346–55.
10. Sauvage A, Nedellec G, Brulard C, Gaumet G, Mesnil P, Fontaine C, et al. Traitement arthroscopique de l'épicondylite latérale : étude prospective à propos de 14 cas. *Chir Main*. 2013 avril;32(2):80–4.
11. Butler DL, Juncosa-Melvin N, Boivin GP, Galloway MT, Shearn JT, Gooch C, et al. Functional tissue engineering for tendon repair: A multidisciplinary strategy using mesenchymal stem cells, bioscaffolds, and mechanical stimulation. *J Orthop Res*. 2008 Jan;26(1):1–9.

12. Verstraelen FU, In den Kleef NJHM, Jansen L, Morrenhof JW. High-energy versus low-energy extracorporeal shock wave therapy for calcifying tendinitis of the shoulder: which is superior? A meta-analysis. *Clin Orthop*. 2014 Sep;472(9):2816–25.
13. Lebaschi A, Deng X-H, Zong J, Cong G-T, Carballo CB, Album ZM, et al. Animal models for rotator cuff repair: A review of animal models for musculoskeletal research. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Nov;1383(1):43–57.
14. Caniglia CJ, Schramme MC, Smith RK. The effect of intralesional injection of bone marrow derived mesenchymal stem cells and bone marrow supernatant on collagen fibril size in a surgical model of equine superficial digital flexor tendonitis: Effect of stem cells on collagen fibril size in tendon injury. *Equine Vet J*. 2012 Sep;44(5):587–93.
15. Thorpe CT, Clegg PD, Birch HL. A review of tendon injury: why is the equine superficial digital flexor tendon most at risk? *Equine Vet J*. 2010 Mar;42(2):174–80.
16. Godwin EE, Young NJ, Dudhia J, Beamish IC, Smith RKW. Implantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells demonstrates improved outcome in horses with overstrain injury of the superficial digital flexor tendon. *Equine Vet J*. 2012 Jan;44(1):25–32.
17. Le Goux P, Montalvan B, Klouche S. Reste-t-il une place pour les injections de PRP dans les tendinopathies ? *La lettre du Rhumatologue*. 2016 Nov. N° 426
18. Dewan AK, Chhabra AB, Khanna AJ, Anderson MW, Brunton LM. MRI of the Elbow: Techniques and Spectrum of Disease. *J Bone Jt Surg Am*. 2013 Jul 17;95(14):e99.
19. Moumas A, Gay A, Legré R. [Autologous fat grafting in the treatment of lateral epicondylitis: preliminary results]. *Chir Main*. 2010 Dec;29(6):373–7.
20. Pattanittum P, Turner T, Green S, Buchbinder R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treating lateral elbow pain in adults. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cited 2016 Jun 30]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003686.pub2>
21. Notarnicola A, Moretti B. The biological effects of extracorporeal shock wave therapy (eswt) on tendon tissue. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2012 Jan;2(1):33–7.
22. Bannuru RR, Flavin NE, Vaysbrot E, Harvey W, McAlindon T. High-energy extracorporeal shock-wave therapy for treating chronic calcific tendinitis of the shoulder: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014 Apr 15;160(8):542–9.
23. Rabago D, Lee KS, Ryan M, Chourasia AO, Sesto ME, Zgierska A, et al. Hypertonic dextrose and morrhuate sodium injections (prolotherapy) for lateral epicondylitis (tennis elbow): results of a single-blind, pilot-level, randomized

- controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil Assoc Acad Physiatr.* 2013 Jul;92(7):587–96.
24. Carayannopoulos A, Borg-Stein J, Sokolof J, Meleger A, Rosenberg D. Prolotherapy Versus Corticosteroid Injections for the Treatment of Lateral Epicondylitis: A Randomized Controlled Trial. *PM&R.* 2011 août;3(8):706–15.
 25. Coombes BK, Bisset L, Brooks P, Khan A, Vicenzino B. Effect of corticosteroid injection, physiotherapy, or both on clinical outcomes in patients with unilateral lateral epicondylalgia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2013 Feb 6;309(5):461–9.
 26. Kearney RS, Parsons N, Metcalfe D, Costa ML. Injection therapies for Achilles tendinopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;5:CD010960.
 27. Krogh TP, Bartels EM, Ellingsen T, Stengaard-Pedersen K, Buchbinder R, Fredberg U, et al. Comparative Effectiveness of Injection Therapies in Lateral Epicondylitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Sports Med.* 2013 Jun 1;41(6):1435–46.
 28. Olausson M, Holmedal O, Lindbaek M, Brage S, Solvang H. Treating lateral epicondylitis with corticosteroid injections or non-electrotherapeutical physiotherapy: a systematic review. *BMJ Open.* 2013 Oct 29;3(10):e003564.
 29. de Vos R-J, Windt J, Weir A. Strong evidence against platelet-rich plasma injections for chronic lateral epicondylar tendinopathy: a systematic review. *Br J Sports Med.* 2014 Jun;48(12):952–6.
 30. Jonge S de, Vos RJ de, Weir A, Schie HTM van, Bierma-Zeinstra SMA, Verhaar JAN, et al. One-Year Follow-up of Platelet-Rich Plasma Treatment in Chronic Achilles Tendinopathy A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am J Sports Med.* 2011 Aug 1;39(8):1623–9.
 31. Lo MY, Safran MR. Surgical treatment of lateral epicondylitis: a systematic review. *Clin Orthop.* 2007 Oct;463:98–106.
 32. Rodriguez-Merchan EC. The treatment of patellar tendinopathy. *J Orthop Traumatol Off J Ital Soc Orthop Traumatol.* 2013 Jun;14(2):77–81.
 33. Carpenter JE, Hankenson KD. Animal models of tendon and ligament injuries for tissue engineering applications. *Biomaterials.* 2004 Apr;25(9):1715–22.
 34. Lin TWTW, Cardenas L, Soslowsky LJJ. Biomechanics of tendon injury and repair. *J Biomech.* 2004 Jun;37(6):865–77.
 35. Voleti PB, Buckley MR, Soslowsky LJ. Tendon Healing: Repair and Regeneration. In: Yarmush ML, editor. *Annual Review of Biomedical Engineering*, Vol 14. Palo Alto: Annual Reviews; 2012. p. 47–71.
 36. Yang G, Rothrauff BB, Tuan RS. Tendon and ligament regeneration and repair: clinical relevance and developmental paradigm. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev.* 2013 Sep;99(3):203–22.

37. Sharma P, Maffulli N. Biology of tendon injury: healing, modeling and remodeling. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2006 Jun;6(2):181–90.
38. Docheva D, Müller SA, Majewski M, Evans CH. Biologics for tendon repair. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015 Apr;84:222–39.
39. Fenwick SA, Hazleman BL, Riley GP. The vasculature and its role in the damaged and healing tendon. *Arthritis Res.* 2002;4(4):252–60.
40. Evans CH. Cytokines and the role they play in the healing of ligaments and tendons. *Sports Med Auckl NZ.* 1999 Aug;28(2):71–6.
41. Sharma P, Maffulli N. Basic biology of tendon injury and healing. *Surg J R Coll Surg Edinb Irel.* 2005 Oct;3(5):309–16.
42. Sharma P, Maffulli N. Tendon injury and tendinopathy: healing and repair. *J Bone Joint Surg Am.* 2005 Jan;87(1):187–202.
43. Kajikawa Y, Morihara T, Watanabe N, Sakamoto H, Matsuda K-I, Kobayashi M, et al. GFP chimeric models exhibited a biphasic pattern of mesenchymal cell invasion in tendon healing. *J Cell Physiol.* 2007 Mar;210(3):684–91.
44. James R, Kesturu G, Balian G, Chhabra AB. Tendon: biology, biomechanics, repair, growth factors, and evolving treatment options. *J Hand Surg.* 2008 Jan;33(1):102–12.
45. Saraux A, Cornec D. Les cellules souches mésenchymateuses : quelle place en rhumatologie ? *La lettre du Rhumatologue.* 2015 Dec. N°417
46. Chen L, Tredget EE, Wu PYG, Wu Y. Paracrine factors of mesenchymal stem cells recruit macrophages and endothelial lineage cells and enhance wound healing. *PloS One.* 2008;3(4):e1886.
47. Bourzac C. Thérapie par les cellules souches mésenchymateuses dans la guérison tendineuse chez le cheval. 2010 [cited 2017 Feb 27]; Available from: <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/3475>
48. Rasmusson I, Ringdén O, Sundberg B, Le Blanc K. Mesenchymal stem cells inhibit lymphocyte proliferation by mitogens and alloantigens by different mechanisms. *Exp Cell Res.* 2005 Apr 15;305(1):33–41.
49. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* [Internet]. 2009 Jul [cited 2017 Feb 6];6(7). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2707599/>
50. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomised Trials. *PLoS Med.* 2010 Mar 24;7(3):e1000251.
51. Hankemeier S, Griensven M van, Ezechieli M, Barkhausen T, Austin M,

- Jagodzinski M, et al. Tissue engineering of tendons and ligaments by human bone marrow stromal cells in a liquid fibrin matrix in immunodeficient rats: Results of a histologic study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2007 Nov 1;127(9):815–21.
52. Nourissat G, Diop A, Maurel N, Salvat C, Dumont S, Pigenet A, et al. Mesenchymal Stem Cell Therapy Regenerates the Native Bone-Tendon Junction after Surgical Repair in a Degenerative Rat Model. Rannou FP, editor. *PLoS ONE.* 2010 Aug 18;5(8):e12248.
53. Okamoto N, Kushida T, Oe K, Umeda M, Ikehara S, Iida H. Treating Achilles tendon rupture in rats with bone-marrow-cell transplantation therapy. *J Bone Joint Surg Am.* 2010 Dec 1;92(17):2776–84.
54. Yao J, Woon CY-L, Behn A, Korotkova T, Park D-Y, Gajendran V, et al. The effect of suture coated with mesenchymal stem cells and bioactive substrate on tendon repair strength in a rat model. *J Hand Surg.* 2012 Aug;37(8):1639–45.
55. Huang T-F, Yew T-L, Chiang E-R, Ma H-L, Hsu C-Y, Hsu S-H, et al. Mesenchymal Stem Cells From a Hypoxic Culture Improve and Engraft Achilles Tendon Repair. *Am J Sports Med.* 2013 May;41(5):1117–25.
56. Pietschmann MF, Frankewycz B, Schmitz P, Docheva D, Sievers B, Jansson V, et al. Comparison of tenocytes and mesenchymal stem cells seeded on biodegradable scaffolds in a full-size tendon defect model. *J Mater Sci Mater Med.* 2013 Jan;24(1):211–20.
57. Selek O. Mesenchymal stem cell application improves tendon healing via anti-apoptotic effect (Animal study). *ACTA Orthop Traumatol Turc.* 2014;48(2):187–95.
58. Schon LC, Gill N, Thorpe M, Davis J, Nadaud J, Kim J, et al. Efficacy of a mesenchymal stem cell loaded surgical mesh for tendon repair in rats. *J Transl Med.* 2014;12(1):110.
59. Urdzikova LM, Sedlacek R, Suchy T, Amemori T, Ruzicka J, Lesny P, et al. Human multipotent mesenchymal stem cells improve healing after collagenase tendon injury in the rat. *Biomed Eng Online.* 2014;13(1):42.
60. Tornero-Esteban P, Hoyas JA, Villafuertes E, Rodríguez-Bobada C, López-Gordillo Y, Rojo FJ, et al. Efficacy of supraspinatus tendon repair using mesenchymal stem cells along with a collagen I scaffold. *J Orthop Surg [Internet].* 2015 Aug 14 [cited 2017 Feb 8];10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4535284/>
61. Omi R, Gingery A, Steinmann SP, Amadio PC, An K-N, Zhao C. Rotator cuff repair augmentation in a rat model that combines a multilayer xenograft tendon scaffold with bone marrow stromal cells. *J Shoulder Elbow Surg.* 2016 Mar;25(3):469–77.
62. Awad HA, Boivin GP, Dressler MR, Smith FN, Young RG, Butler DL. Repair of patellar tendon injuries using a cell–collagen composite. *J Orthop Res.* 2003;21(3):420–431.
63. Kryger GS, Chong AK, Costa M, Pham H, Bates SJ, Chang J. A comparison of

- tenocytes and mesenchymal stem cells for use in flexor tendon tissue engineering. *J Hand Surg.* 2007;32(5):597–605.
64. Chong AKS, Ang AD, Goh JCH, Hui JHP, Lim AYT, Lee EH, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells influence early tendon-healing in a rabbit achilles tendon model. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Jan;89(1):74–81.
65. Omae H, Sun YL, An K-N, Amadio PC, Zhao C. Engineered tendon with decellularized xenotendon slices and bone marrow stromal cells: an in vivo animal study. *J Tissue Eng Regen Med.* 2012 Mar 1;6(3):238–44.
66. Yokoya S, Mochizuki Y, Natsu K, Omae H, Nagata Y, Ochi M. Rotator Cuff Regeneration Using a Bioabsorbable Material With Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in a Rabbit Model. *Am J Sports Med.* 2012 Jun;40(6):1259–68.
67. Uysal CA, Tobita M, Hyakusoku H, Mizuno H. Adipose-derived stem cells enhance primary tendon repair: biomechanical and immunohistochemical evaluation. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS.* 2012 Dec;65(12):1712–9.
68. Vieira MHC, Oliveira RJ, Eça LPM, Pereira ISO, Hermeto LC, Matuo R, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells to treat Achilles tendon injuries. *Genet Mol Res.* 2014;13(4):10434–49.
69. Deng D, Wang W, Wang B, Zhang P, Zhou G, Zhang WJ, et al. Repair of Achilles tendon defect with autologous ASCs engineered tendon in a rabbit model. *Biomaterials.* 2014 Oct;35(31):8801–9.
70. Canapp SO, Canapp DA, Ibrahim V, Carr BJ, Cox C, Barrett JG. The Use of Adipose-Derived Progenitor Cells and Platelet-Rich Plasma Combination for the Treatment of Supraspinatus Tendinopathy in 55 Dogs: A Retrospective Study. *Front Vet Sci.* 2016;3:61.
71. Smith RKW, Korda M, Blunn GW, Goodship AE. Isolation and implantation of autologous equine mesenchymal stem cells from bone marrow into the superficial digital flexor tendon as a potential novel treatment. *Equine Vet J.* 2003 Jan;35(1):99–102.
72. Crovace A, Lacitignola L, De siena R, Rossi G, Francioso E. Cell Therapy for Tendon Repair in Horses: An Experimental Study. *Vet Res Commun.* 2007 Aug;31(S1):281–3.
73. Lacitignola L, Crovace A, Rossi G, Francioso E. Cell therapy for tendinitis, experimental and clinical report. *Vet Res Commun.* 2008 Sep;32(S1):33–8.
74. Del Bue M, Riccò S, Ramoni R, Conti V, Gnudi G, Grolli S. Equine adipose-tissue derived mesenchymal stem cells and platelet concentrates: their association in vitro and in vivo. *Vet Res Commun.* 2008 Sep;32(S1):51–5.
75. Schnabel LV, Lynch ME, van der Meulen MCH, Yeager AE, Kornatowski MA, Nixon AJ. Mesenchymal stem cells and insulin-like growth factor-I gene-enhanced mesenchymal stem cells improve structural aspects of healing in equine flexor digitorum superficialis tendons. *J Orthop Res.* 2009 Oct;27(10):1392–8.

76. Crovace A, Lacitignola L, Rossi G, Francioso E. Histological and Immunohistochemical Evaluation of Autologous Cultured Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells and Bone Marrow Mononucleated Cells in Collagenase-Induced Tendinitis of Equine Superficial Digital Flexor Tendon. *Vet Med Int.* 2010;2010:1–10.
77. de Mattos Carvalho A, Alves ALG, de Oliveira PGG, Cisneros Álvarez LE, Amorim RL, Hussni CA, et al. Use of Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells for Experimental Tendinitis Therapy in Equines. *J Equine Vet Sci.* 2011 Jan;31(1):26–34.
78. Torricelli P, Fini M, Filardo G, Tschon M, Pischedda M, Pacorini A, et al. Regenerative medicine for the treatment of musculoskeletal overuse injuries in competition horses. *Int Orthop.* 2011 Oct;35(10):1569–76.
79. Carvalho AM, Badial PR, Álvarez LEC, Yamada ALM, Borges AS, Deffune E, et al. Equine tendonitis therapy using mesenchymal stem cells and platelet concentrates: a randomized controlled trial. *Stem Cell Res Ther.* 2013;4(4):85.
80. Becerra P, Valdés Vázquez MA, Dudhia J, Fiske-Jackson AR, Neves F, Hartman NG, et al. Distribution of injected technetium(99m)-labeled mesenchymal stem cells in horses with naturally occurring tendinopathy. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* 2013 Jul;31(7):1096–102.
81. Sole A, Spriet M, Padgett KA, Vaughan B, Galuppo LD, Borjesson DL, et al. Distribution and persistence of technetium-99 hexamethyl propylene amine oxime-labelled bone marrow-derived mesenchymal stem cells in experimentally induced tendon lesions after intratendinous injection and regional perfusion of the equine distal limb: Distribution and persistence of regionally perfused MSCs in a tendinopathy model. *Equine Vet J.* 2013 Nov;45(6):726–31.
82. Renzi S, Riccò S, Dotti S, Sesso L, Grolli S, Cornali M, et al. Autologous bone marrow mesenchymal stromal cells for regeneration of injured equine ligaments and tendons: a clinical report. *Res Vet Sci.* 2013 Aug;95(1):272–7.
83. Ricco S, Renzi S, Del Bue M, Conti V, Merli E, Ramoni R, et al. Allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in combination with platelet rich plasma are safe and effective in the therapy of superficial digital flexor tendonitis in the horse. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2013 Mar;26(1 Suppl):61–8.
84. Carvalho AM, Yamada ALM, Golim MA, Álvarez LEC, Hussni CA, Alves ALG. Evaluation of mesenchymal stem cell migration after equine tendonitis therapy. *Equine Vet J.* 2014 Sep;46(5):635–8.
85. Iacono E, Merlo B, Romagnoli N, Rossi B, Ricci F, Spadari A. Equine Bone Marrow and Adipose Tissue Mesenchymal Stem Cells: Cytofluorimetric Characterization, In Vitro Differentiation, and Clinical Application. *J Equine Vet Sci.* 2015 Feb;35(2):130–40.
86. Guercio A, Di Marco P, Casella S, Russotto L, Puglisi F, Majolino C, et al. Mesenchymal Stem Cells Derived From Subcutaneous Fat and Platelet-Rich Plasma Used in Athletic Horses With Lameness of the Superficial Digital Flexor

- Tendon. *J Equine Vet Sci.* 2015 Jan;35(1):19–26.
87. Burk J, Berner D, Brehm W, Hillmann A, Horstmeier C, Josten C, et al. Long-Term Cell Tracking Following Local Injection of Mesenchymal Stromal Cells in the Equine Model of Induced Tendon Disease. *Cell Transplant.* 2016 Dec 13;25(12):2199–211.
88. Scharf A, Holmes SP, Thoresen M, Mumaw J, Stumpf A, Peroni J. MRI-Based Assessment of Intralesional Delivery of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in a Model of Equine Tendonitis. *Stem Cells Int.* 2016;2016:1–13.
89. Ellera Gomes JL, da Silva RC, Silla LMR, Abreu MR, Pellanda R. Conventional rotator cuff repair complemented by the aid of mononuclear autologous stem cells. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA.* 2012 Feb;20(2):373–7.
90. Hernigou P, Flouzat Lachaniette CH, Delambre J, Zilber S, Duffiet P, Chevallier N, et al. Biologic augmentation of rotator cuff repair with mesenchymal stem cells during arthroscopy improves healing and prevents further tears: a case-controlled study. *Int Orthop.* 2014 Sep;38(9):1811–8.
91. Pascual-Garrido C, Rolón A, Makino A. Treatment of chronic patellar tendinopathy with autologous bone marrow stem cells: a 5-year-followup. *Stem Cells Int.* 2012;2012:953510.
92. Lee SY, Kim W, Lim C, Chung SG. Treatment of Lateral Epicondylitis by Using Allogeneic Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells: A Pilot Study. *Stem Cells Dayt Ohio.* 2015 Oct;33(10):2995–3005.
93. Pas HIMFL, Moen MH, Haisma HJ, Winters M. No evidence for the use of stem cell therapy for tendon disorders: a systematic review. *Br J Sports Med.* 2017 Jul 1;51(13):996–1002.
94. Dyson SJ. Medical management of superficial digital flexor tendonitis: a comparative study in 219 horses (1992-2000). *Equine Vet J.* 2004 Jul;36(5):415–9.
95. Bottagisio M, Lovati AB. A review on animal models and treatments for the reconstruction of Achilles and flexor tendons. *J Mater Sci Mater Med [Internet].* 2017 Mar [cited 2017 Mar 23];28(3). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10856-017-5858-y>
96. Denoix J-M. [The horse as an athlete: an animal model of choice for sports medicine: sonographic studies of joint disorders]. *Bull Acad Natl Med.* 2008 Mar;192(3):521-536-540.
97. Spaas JH, Guest DJ, Van de Walle GR. Tendon regeneration in human and equine athletes: Ubi Sumus-Quo Vadimus (where are we and where are we going to)? *Sports Med Auckl NZ.* 2012 Oct 1;42(10):871–90.
98. Patterson-Kane JC, Rich T. Achilles Tendon Injuries in Elite Athletes: Lessons in Pathophysiology from Their Equine Counterparts. *ILAR J.* 2014 Jan 1;55(1):86–99.

ANNEXES

Annexe 1 : Résultats principaux et gradation des études.

Auteur	Résultats principaux	Grade de recommandations
Hankemeier (51)	Histologie : groupe BMSC : présence d'un tissu plus mature, plus dense ; fibres de collagènes mieux organisée et de manière parallèle, meilleure orientation axiale. Pas de formation osseuse ou cartilagineuse ectopique.	C
Nourissat (52)	Taux de guérison significativement plus élevé dans le groupe MSC par rapport au groupe contrôle (groupe chondrocyte : 69%, groupe MSC : 69 % groupe contrôle : 40 %) / Charge de rupture à 45 jours significativement plus élevé dans le groupe MSC par rapport au groupe contrôle (groupe contrôle: 68,7 N, groupe chondrocyte : 80,3 N groupe MSC : 84,6). Pas de différences significatives entre le groupe MSC et le groupe chondrocytes/ Histologie : amélioration du score histologique dans le groupe cellules souches	C
Okamoto (53)	Evaluation macroscopique : à 14 jours après incision, lésion difficilement visible dans les tendons pour les groupes BMC et MSC ; lésion clairement visible dans le groupe non traité. Pas de différences macroscopiques à 28 jours. Testing biomécanique : charge de rupture ultime dans le groupe BMC significativement plus importante que dans les groupes non traités ou MSC à 7 jours (3,8 N vs 0,9 or 2,1) et à 14 jours (10,2 N vs 6,1 or 8,2). Dans le groupe MSC, charge de rupture ultime significativement plus grande que dans le groupe non traité à 7 jours et à 14 jours. A 28 jours et à 35 jours, pas de différences significatives. Immunohistochimie : Plus de collagène de type III dans les groupes BMC et MSC que dans le groupe non traité à 7 jours. Pas de différences entre les groupes pour le collagène de type I.	C
Yao (54)	Présence de cellules marquées au PHK26 à chaque point de contrôle/Les réparations de sutures CS montrent une plus grande force par rapport aux réparations de suture SO à 7 jours (12,6+/-5 N vs 8,6+/- 3,7N, respectivement) et 10 jours (21,2+/-4,9N vs 16,4+/- 4,8N, respectivement). Absence de différences significative à 14 jours et 28 jours.	B

Auteur	Résultats principaux	Grade de recommandation
Huang (55)	Charge de rupture ultime significativement plus élevée dans le groupe hypoxic MSC et normoxic MSC. (5,5 Vs 2,7 Vs 1,7 N/mm ²) par rapport au groupe contrôle. Amélioration de l'évaluation histologique (échelle de Bonnar) pour les groupe hypoxic et normoxic MSC. Présence de MSC au niveau du site de rupture après implantation (immunomarquage BrdU)	C
Pietschmann (56)	<p>Detection d'ossification ectopique dans tous les tendons régénérés. / Morphologie. Aire de section (mm²) PGA : 7,6±2,1 PGA + MSC: 8,9±1,8 PGA+TC: 4,1±0,9 Coll:11,2±1,2 Coll+MSC: 9,6±2,0 Coll+TC: 4,1±1,2 Tendon sain: 2,1±1,0/Histologie. (Score d'inflammation) : PGA: 1,2±0,4 PGA+MSC: 1,3±0,5 PGA+TC: 0,8±0,6 Coll: 0 Coll+MSC: 0,1±0,3 Coll+TC: 0,2±0,4/ Testing Biomécanique. Force de tension(F) PGA : 42,9±8,4 PGA+MSC: 39,4±8,8 PGA+TC: 57,8±10,6 Coll: 51,2±14 Coll+MSC: 44,3±14,7 Coll+TC: 67,2±10,7 Tendon sain: 52,6±7,8/ ossification ectopique dans les tendons traités</p>	B
Selek (57)	<p>Histologie : plus de fibrose et de vascularisation dans le groupe contrôle, de manière non significative./ Immunohistochimie : Ratio du nombre de cellules significativement plus bas dans le groupe traitement (BM MSC) par rapport au groupe contrôle (12±4,30 Vs 28±3,75) avec le marquage immunologique TUNEL-Caspase 3, moins de cellules apoptotiques dans le groupe traitement./ Biomécanique: charge de rupture significativement plus importante dans le groupe traitement (BM MSC) que dans le groupe contrôle, (38,3 N Vs 23,7 N) (p<0,05)</p>	C
Schon (58)	<p>Histologie : A J6 amélioration du score histologique du groupe M+S par rapport au groupe M et au groupe Sut de manière significative; A J14 amélioration du score histologique du groupe M+S par rapport au groupe M et au groupe Sut, mais de manière non significative. Meilleure organisation des fibres de collagène dans le groupe M+S /Immunohistochimie : absence de différences significatives entre les 3 groupes au niveau des taux de collagène I et III. Diminution significative du ratio collagène type III/I dans le groupe M+S par rapport au groupe Sut à 14 jours. Augmentation du taux de collagène I entre J6 et J14 uniquement dans le groupe M+S.</p>	C
Urdzikova (59)	Groupe hMSC: meilleure organisation de la matrice extra cellulaire, expression plus importante de collagène de type I et III. Amélioration de la néovascularisation	B

Tornero-esteban (60)	Charge maximale (N)(moyenne et déviation standard) à 1 mois: groupe suture: 34,84 (6,96) groupe OrthADAPT: 24,16 (15,81) groupe OrthADAPT+ MSC: 25,27 (9,96)/ à 2 mois: groupe suture: 29,77 (10,81) groupe OrthADAPT: 32,59 (15,65) groupe OrthADAPT+ MSC: 27,86 (11,1) / à 3 mois: groupe suture: 20,63 (11,69) groupe OrthADAPT: 31,43 (6,97) groupe OrthADAPT+ MSC: 45,01 (1,84)/ cicatrisation dans le groupe OrthADAPT+ MSC s'accompagne d'une augmentation significative de la charge maximale entre 1 et 3 mois . Cicatrisation obtenue dans le groupe OrthADAPT + MSC est associée à une charge maximal supérieure par rapport au groupe suture, seulement à 3 mois, de manière significatif	C
Omi (61)	Testing biomécanique A 6 semaines : amélioration significative des 2 paramètres étudiés (charge ultime de rupture et rigidité) dans le groupe COMT+ BMSC par rapport au groupe contrôle et groupe COMT/ Histologie: présence de tissu fibreux en développement au niveau de la suture dans le groupe COMT+ BMSC, non retrouvé dans les autres groupes. Tissu organisé et homogène	C
Awad (62)	Réparations tendineuses obtenues à l'aide des composites "MSC-collagen" obtiennent de meilleurs propriétés biomécaniques et histologiques par rapport au cicatrisation naturelle. (Force, résistance au stress, module d'élasticité). Pas de différences significatives sur les propriétés mécaniques en fonction de la quantité de cellules souches dans les composites "MSC-collagen". Calcification ectopique dans 28% des cas	C
Kryger (63)	4 différents types de cellules étudiés (ténocyte, fibroblaste, BM SC, ASC) ont des caractéristiques de croissances similaires et sont implantés de manière viable au sein de tendons décellularisés à 6 semaines. Pas de différences significatives au niveau de la réponse inflammatoire entre les 4 différents types de cellules étudiées	C
Chong (64)	Analyse histologique: pas de différences significatives Immunohistochimie: structure des fibres de collagène de type I plus dense dans le groupe BM MSC. Testing biomécanique: à 3 semaines, le groupe BM MSC présente un module d'élasticité 32% plus haut que le groupe contrôle (88,9 vs 67,2 MPa,). A 6 et 12 semaines, il n'y a pas de différences significatives entre les 2 groupes.	C
Omae (65)	Présence de BMSC viable à 15 jours au sein de fibres de collagènes. Expression génique : taux significativement plus élevé de tenomodulin, collagène de type III, MMP3, MMP13, taux plus bas de collagène de type 1 dans le groupe BMSC par rapport au groupe contrôle	C

Yokoya (66)	Histologie: Meilleur score dans le groupe MSC que dans le groupe PGA à 16 semaines (24,0 +/-2,31 Vs 21,3+/-2,21)/Immunohistochimie: taux de collagène de type I par rapport au type III plus important dans le groupe MSC que dans le groupe PGA/ Bio mécanique: charge de rupture ultime (N) supérieure dans le groupe MSC par rapport groupe PGA de façon significative, respectivement (111,9±9,43 Vs 90±11,3)	C
Uysal (67)	Evaluation biomécanique: charge de rupture plus élevée dans le groupe ASC que dans le groupe contrôle, à 4 semaines, manière significative (p<0,05) (43,6 +/-3,80 kgf vs 29,46+/- 3,66 kgf) /examen histologique: alignement irrégulier des faisceaux de collagènes dans le groupe contrôle ; faisceaux réguliers et longitudinaux dans le groupe ASC /immunohistochimie: taux de collagène de type I, VEGF et FGF significativement plus élevé dans le groupe ASC que dans le groupe contrôle (40,92 vs 24,23; 64,81 vs 43,84; 12,15vs 6,76) unité: mean intensity for green color in pixel.	C
Vieira (68)	Pas de différence significative à 28 jours entre les 3 groupes (groupe CSAT/groupe CSAT+suture/groupe CSAT+ MSC) au niveau du processus inflammatoire. Amélioration significative de l'organisation structurelle dans le groupe CSAT + MSC.	B
Deng (69)	test biomécanique: charge ultime (Mpa) plus élevée dans le groupe ASC par rapport au groupe contrôle. (74,88±8,05 Mpa contre 17,77±1,73). histologie: à 45 semaines, groupe ASC, tendon formé et dégradation du support. Structure similaire à un tendon natif: fibres de collagène parallèle, densité cellulaire comparable. Diminution des fibres de collagènes dans le groupe contrôle à 45 jours, de manière significative (20,43±0,99 Vs 90,92±6,25)	C
Canapp (70)	Au niveau du membre traité : Diminution significative du CSA à 90 jours. Absence de différence significative avec le membre controlatéral. /Au niveau du membre traité: Augmentation significative du TPI % à 90 jours. Absence de différence significative par rapport au membre controlatéral.	C
Smith (71)	Echographie : diminution de l'aire de section transversale du tendon de 10 % à 6 semaines/ Présence de cellules souches au sein de la lésion	C
Crovace (72)	A 21 semaines, les 3 critères échographiques (TLS, FPS, %CSA) étaient significativement supérieurs dans les groupes cellules souches par rapport au groupe placebo	C
Lacitignola (73)	Etape 1: cBMSC et BMMNC montrent une qualité similaire de régénération de la matrice extra cellulaire et significativement supérieure au groupe placebo. (ratio collagène type I/III; orientation des fibres; expression COMP) Etape 2: taux de rechute 35%; taux de retour à la course: 60%	C
Del bue (74)	Groupe Ad MSC : Taux de retour à une activité normale : 87,5 % (14/16)	C

Schnabel (75)	Résultat échographique: pas de différences échographiques entre les tendons traités par cellules souches ou les tendons contrôles. Immunochimie: Expression de collagène de type I et III, de COMP, MMP3, MMP13, similaires dans les groupes cellules souches et contrôle. Score histologique plus bas (plus normal) dans les groupes cellules souches par rapport au groupe contrôle./ Testing biomécanique: absence de différences significatives entre les différents groupes.	B
Crovace (76)	Groupe cBMSCs et BMMNCs: taux plus élevé de COMP et collagène type I. Taux plus faible de collagène de type III. Orientation longitudinale normale des fibres de collagène. Groupe placebo: quantité plus faible de COMP et collagène de type I. Taux élevé de collagène de type III Désorganisation de l'organisation des fibres de collagènes.	B
De Mattos Carvalho (77)	Echographie: absence de différence significative à 150 jours entre les 2 groupes./ Histologie: amélioration des paramètres suivant dans le groupe Ad MSC: densité de fibroblaste, meilleure organisation tissulaire, meilleure organisation des fibres de collagènes/ Immunochimie: taux de collagène de type I plus important dans le groupe Ad MSC et taux de collagène de type III significativement plus important dans le groupe contrôle	B
Torricelli (78)	Groupe BM MSC : Amélioration statistiquement significative du grade de boiterie (0 à 5): de 2 à absence de symptômes (0 à 12 mois)/ Retour à la compétition 11/13 soit 84,6%	C
Godwin (16)	Pas d'effets secondaires du traitement/ taux de récurrence = 27,4 % : moins important comparés aux autres traitements historiques	C
Caniglia (14)	Aucune différence significative entre les membres traités (BM MSC) et les membres contrôles concernant les paramètres évalués. (MAD, CFI, ADD)	C
Carvalho (79)	Echographie: diminution de la taille de la lésion plus importante dans le groupe traités (Ad MSC + PRP) mais de manière non significative./ Histopathologie: score à 16 semaines groupe traité: 14,75±2,98 groupe contrôle: 22,66±2,51. Meilleur Score histologique dans le groupe traité de manière significative /Immunohistochimie: pas de différences significatives au niveau de la présence de collagène de type III ou de facteur VIII	B
Becera (80)	Pourcentage de chevaux présentant des cellules marquées au niveau de la lésion tendineuse : Groupe injection intralesionnelle: 100%/ Groupe perfusion régionale: 75%/ Groupe IV: 8% Pourcentage de CSM marquées présente 24 heures après administration: 24% (groupe injection intratendineuse); 9% (groupe perfusion régionale)	C

Smith (5)	Amélioration statistiquement significative des tendons traités dans le groupe MSC par rapport au groupe injection solution saline : rigidité structurelle moins importante (pas de différence de module d'élasticité), amélioration du score d'organisation histologique, contenu en eau, GAG et activité MMP-13 similaire à un tendon normal	B
Sole (81)	Persistance au sein de lésion à 24 heures (%): il injection: 24±5 ia RLP: 13±6 iv RLP 7±1/ Adhésion au sein de la lésion (%): le taux d'adhésion après il injection est significativement plus élevé par rapport aux voies ia RLP et iv RLP./ Survenue de thromboses veineuses et artériels après perfusion.	C
Renzi (82)	Groupe MSC: 68% retour à la compétition; 28,5 % taux de récurrence/ groupe contrôle: 25 % de retour à la compétition; taux de récurrence non communiqué. Absence de différence significative entre les 2 traitements (probablement dû au trop faible nombre de sujets dans les 2 groupes)	C
Ricco (83)	Groupe Ad MSC :89,5 % de retour au niveau antérieur de compétition/ 10,5 % de récurrence	C
Carvalho (84)	Présence de cellules marquées uniquement au niveau de la lésion du tendon fléchisseur superficiel du doigt traité par implants intralésionel. Absence de cellules marquées au niveau du membre controlatéral	C
Iacono (85)	Absence d'effets secondaires. Absence de différences significatives entre les 2 groupes (eAT et eBM). A 1 an : Pas de lésions détectées à l'échographie, alignement correct des fibres tendineuses et bonne organisation tissulaire. Retour à la course de tous les chevaux étudiés. Taux de retour à la course= 100%	C
Guercio (86)	Groupe Ad MSC+ PRP : à 30 jours, amélioration de l'échogénicité, lésion grade 2 (échelle de Reef) (grade 3 initialement), A 60 jours: lésion grade 1 (échelle de Reef sur alignement des fibres), diminution de la taille de la lésion./ Taux de rechute 2/9 = 22%	C
Burk (87)	Imagerie : présence hyposignal en séquence T1 et T2 au niveau des membres injectés de cellule marquées à 24 semaines. Absence d'hyposignal au niveau des membres injectés avec du sérum. Décroissance significative entre la 12 et 24e semaines. Une partie des cellules marquées sont toujours présentes au niveau du site d'injection à la 24e semaine. Un nombre limité de cellules est redistribué dans la circulation sanguine et se localise au niveau de la lésion controlatérale.	B
Scharf (88)	Les cellules sont visualisées comme des signaux hypointenses chez les 6 sujets. On retrouve une fuite substantielle de cellules marquées en dehors du SDFT.	C

AUTEUR : Nom : NOBRE

Prénom : Robin

Date de Soutenance : 19 septembre 2017

Titre de la Thèse : Utilisation des cellules souches mésenchymateuses dans le traitement des tendinopathies dans le modèle animal : élaboration d'une hypothèse de recherche en médecine générale. Revue systématique de la littérature.

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : médecine générale

DES + spécialité : médecine générale

Mots-clés : tendinopathie - cellules souches mésenchymateuses - animal - bibliographie

Résumé :

Contexte Les tendinopathies constituent un motif fréquent de consultation en médecine générale. Actuellement, aucun traitement médical n'a fait ses preuves. Alors que les cellules souches mésenchymateuses sont peu étudiées chez l'homme, elles sont utilisées dans le modèle animal équin depuis 2003. L'objectif de notre revue systématique était d'évaluer leur bénéfice potentiel dans la cicatrisation tendineuse.

Méthode Une revue systématique de la littérature a été réalisée dans 3 bases de données informatiques (PubMed, Google Scholar, Web Of Science) utilisant les mots-clés « cellules souches mésenchymateuses » et « tendon ». Une évaluation des biais des études incluses a été réalisée.

Résultats Sur 982 références issues de nos de bases de données nous avons retenu 41 études. On en retrouvait 11 sur le rat, 8 sur le lapin, 1 sur le chien et 21 sur le cheval. 31 études présentaient un faible niveau de preuve scientifique (grade C). 10 étaient classées grade B. Dans chaque étude était analysée l'influence des cellules souches sur la cicatrisation tendineuse. Les critères de jugement différaient en fonction des études. En histologie, 13 études sur 18 trouvaient une amélioration significative des tendons traités. En échographie, 5 études sur 9 montraient une meilleure qualité des tendons traités. En immunohistochimie, 9 études sur 13 trouvaient un taux de collagène de type I élevé et un taux de collagène de type III bas dans les tendons traités. En biomécanique, 9 études sur 15 montraient une charge ultime de rupture significativement supérieure dans les tendons traités. Sur le plan clinique, 7 études sur 8 trouvaient des taux de guérison supérieurs et des taux de rechute inférieurs chez des chevaux traités par cellules souches en comparaison aux données épidémiologiques. 5 études s'intéressant à la diffusion et au devenir des cellules souches injectées trouvaient un faible taux de survie (24 % à 24 heures).

Conclusion : Dans le modèle animal, les cellules souches mésenchymateuses semblent apporter un bénéfice sur le plan histologique, échographique, immunohistochimique, biomécanique et clinique dans le traitement des tendinopathies. Ces résultats laissent penser que les cellules souches mésenchymateuses ont du potentiel pour la cicatrisation et la régénération tendineuse chez l'humain.

Composition du Jury :

Président :

Professeur André THEVENON

Assesseurs :

Professeur Christophe BERKHOUT

Docteur Marc BAYEN

Docteur Bernard MONTALVAN

Directeur de thèse :

Docteur Jean-luc TENEDOS