



Article original

Réduction du risque allergique après injection d'aprotinine et traitement des tendinopathies[☆]

Delay of 6 weeks between aprotinin injections for tendinopathy reduces risk of allergic reaction

J. Orchard^{a,*}, A. Massey^b, J. Rimmer^c, J. Hofman^d, R. Brown^e, P. Rochcongar^f

^a University of New South Wales, Sydney, Australie

^b Queen's University Belfast, Royaume-Uni

^c University of Sydney, Sydney, Australie

^d Free University, Pays-Bas

^e Brisbane Orthopaedic and Sports Medicine Centre, Brisbane, Australie

^f Unité de biologie et médecine du sport, CHRU de Rennes-Ponchaillou, 35033 Rennes cedex, France

Reçu le 16 août 2007 ; accepté le 21 octobre 2008

Résumé

Objectifs. – L'aprotinine est un inhibiteur de la collagénase dont l'efficacité a été démontrée dans le traitement des tendinopathies, mais associée à des réactions allergiques systémiques. Cette étude prospective vise à déterminer s'il existe une relation entre la fréquence des injections et le risque de réaction allergique.

Matériels et méthodes. – Nous avons comparé 223 cas de tendinopathies (groupe R) traités par des injections rapprochées (un à deux injections hebdomadaires) à 158 cas (groupe D) correspondant à une injection unique, ou à un délai entre chaque injection supérieur à six semaines. Les effets secondaires et les résultats cliniques ont été analysés par questionnaire avec un taux de réponse de 75 %. Des réactions allergiques systémiques sont survenues pour 7 % des patients du groupe R contre 2 % dans le groupe D (ns). Les injections pratiquées deux à quatre semaines après une première injection s'accompagnent d'un risque significatif plus élevé de réactions allergiques (6 %), comparé aux injections initiales (0,3 %) et aux injections renouvelées à plus de six semaines (0,9 %) ($p < 0,05$). La satisfaction des patients, quant au résultat final du traitement était semblable dans les deux groupes.

Conclusion. – Le risque d'allergie après injection d'aprotinine peut être réduit en limitant au maximum le nombre d'injections et en recommandant un espacement de plus de six semaines entre celles-ci. Les praticiens utilisant les injections d'aprotinine devraient être équipés pour traiter l'éventualité d'un choc anaphylactique.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Aprotinin is a collagenase inhibitor previously shown to be effective for treating tendinopathies but associated with systemic allergic reactions. This historical cohort study aimed to determine whether or not the injection regime used affected the risk of allergic reaction and outcome. It compared 223 tendinopathy cases (group R) generally treated with a rapid series of aprotinin injections spaced one to two weekly and 158 cases (group D) generally given a single injection or a delay in their repeat injection(s) of over 6 weeks. Side effects and outcome measures were documented by questionnaire with a response rate of 75%. Systemic allergic reactions occurred in 7% of group R cases compared with 2% in group

[☆] Ce texte est une traduction de l'article original paru sous les références suivantes : Orchard J, Massey A, Rimmer J, Hofman J, Brown R. Delay of 6 weeks between aprotinin injections for tendinopathy reduces risk of allergic reaction. J Sci Med Sport 2008;11(5):473–80 (doi:10.1016/j.jsams.2007.05.009). Traduction : Pr Pierre Rochcongar. Adresse e-mail : pierre.rochcongar@chu-rennes.fr. Le titre anglais, le résumé anglais et les mots-clés en anglais ont été conservés.

* Auteur correspondant. South Sydney Sports Medicine, 111, Anzac-Parade, Kensington, NSW 2033, Australie.

Adresse e-mail : johnorchard@msn.com.au (J. Orchard).

D (NS). Injections given 2–4 weeks after a previous injection were significantly more likely to lead to allergic reactions (6%) than initial injections (0.3%) and injections given >6 weeks after a previous injection (0.9%) ($p < 0.05$). Overall patient rated satisfaction and outcome measures were similar between groups. In summary the current published regime of multiple aprotinin injections over a period of a few weeks has a fairly high rate of systemic allergic reactions. This can be reduced by minimising repeat injections and recommending a delay of at least 6 weeks between injections. Practitioners using aprotinin must have available facilities to treat anaphylaxis.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Mots clés : Tendinopathie ; Aprotinine ; Réaction allergique ; Tendon d'Achille ; Tendon de la coiffe

Keywords: Tendinopathy; Aprotinin; Allergic reaction; Achilles tendon; Patellar tendon

1. Introduction

Les tendinopathies par hyperutilisation sont fréquentes en pratique sportive. Elles sont aussi retrouvées dans la vie quotidienne ; elles sont difficiles à traiter avec un taux d'échec élevé, une tendance au passage à la chronicité et un risque de récurrence. De nombreux traitements conservateurs ont été proposés, notamment les exercices excentriques [3,28], les applications de patchs nitrés [26,25] ou les injections de polidocanol [2]. Les injections de cortisone sont efficaces vis-à-vis de la douleur à court terme notamment pour certaines atteintes du membre supérieur (coude [29,31,7] et épaule [33]), très peu de publications concernent le traitement par cortisone de tendinopathies rotuliennes [13] ou d'Achille [23] et les effets bénéfiques sont discutables. Les injections de cortisone fragilisent par ailleurs les tendons et augmentent le risque de rupture, c'est pourquoi elles sont souvent contre indiquées pour les tendons des articulations porteuses comme le tendon d'Achille [31,30]. L'aprotinine est une substance utilisée et indiquée pour la prévention des hémorragies majeures en chirurgie [8] et pour la cicatrisation des tissus mous (entrant comme composant de la colle de fibrine [19]). C'est un polypeptide fortement basique à ce jour extrait des poumons de bovins. L'aprotinine est une protéase susceptible de bloquer l'activité de la trypsine [14], la plasmine, la kallikréine et un large spectre de métalloprotéinases [12,20]. Les collagénases et gélatinases ont été retrouvées à une concentration excessive dans les tendinopathies rotuliennes [15] ou d'Achille [18,1], ainsi qu'au niveau des tendons de la coiffe des rotateurs [21]. Récemment il a été démontré que ces inhibiteurs des collagénases jouaient un rôle protecteur sur le stress mécanique engendré sur les tendons [4]. Par ailleurs, il a été démontré in vitro le rôle de l'aprotinine comme inhibiteur de la dégradation du collagène de type I par les ostéoblastes [32].

L'aprotinine a été utilisée avec succès pour le traitement des tendinopathies en France depuis les années 1970 [17,16] et utilisée parallèlement pour le traitement des tendinopathies chroniques en Italie [21], Angleterre [22] et Australie [9]. Deux études randomisées contrôlées en double insu ont été publiées. Une étude concerne les sportifs traités au rythme de deux à quatre injections toutes les deux semaines pour tendinopathies rotuliennes et a montré des résultats statistiquement supérieurs et significatifs, à 12 mois (72 % de bons et d'excellents résultats) comparé au traitement par cortisone (59 %) ou aux injections de sérum physiologique (28 %) [11]. Une étude sur un nombre restreint de patients a pu montrer l'efficacité des injections d'aprotinine pour le traitement du tendon d'Achille mais, sans

toutefois des résultats significatifs à 12 mois, comparé aux injections de sérum physiologique ou d'anesthésique local [9]. Une étude semi-contrôlée a mis en évidence, pour le traitement des tendinopathies d'Achille, des résultats positifs avec l'aprotinine [10]. Trois autres séries de cas cliniques ont été par ailleurs publiées, toutes avec de bons résultats [5,27]. L'effet négatif potentiel majeur lié à l'utilisation de l'aprotinine reste toutefois le risque d'allergie, bien décrit dans des travaux récents en anesthésie [6,34]. Les réactions allergiques peuvent aller d'une simple irritation au choc anaphylactique avec un risque estimé entre 3 et 11 % [34,35]. Ces réactions peuvent être traitées par les anticorps IgE et IgG. En chirurgie cardiovasculaire il a été démontré que la réexposition à l'aprotinine dans les six mois conduit à un risque plus important de choc anaphylactique [35]. Notre travail a consisté à déterminer le risque de réaction allergique systémique aux injections d'aprotinine pour traitement de tendinopathie et à déterminer si la réexposition à l'aprotinine en moins de six semaines était associée à un risque plus important d'allergie.

2. Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective historique réalisée par le premier auteur après avoir colligé l'ensemble des réactions allergiques systémiques associées aux injections d'aprotinine, dans sa pratique clinique quotidienne. Même si ce type d'études rétrospectives n'est pas reconnu comme étant la méthode la plus efficace scientifiquement pour évaluer l'efficacité des traitements, elle n'en représente pas moins un bon moyen d'évaluer les effets secondaires comme l'allergie. L'auteur principal de cet article a utilisé l'aprotinine en injections péri-tendineuses dans les tendinopathies chroniques depuis les années 2000. On a dans un premier temps utilisé le schéma thérapeutique décrit par Capasso [11] avec généralement une injection à un rythme de trois à quatre injections péri-tendineuses réalisées toutes les une à deux semaines. La dose utilisée était de 3 ml de trasyol correspondant à 30 000 unités d'aprotinine, associée à 2 ml d'anesthésique local de lidocaïne à 2 %. Il s'agit donc de la même quantité de liquide injecté (5 ml) que celle proposée par Capasso mais avec une dose inférieure d'agent actif. Un nombre significatif de réactions allergiques systémiques ayant été retrouvé en 2003 et 2004, cela nous a incité à revoir cette première série qui a été stoppée en décembre 2004. Nous avons pu constater que les réactions allergiques étaient très rares lors de l'injection initiale ou lorsque l'injection suivante était réalisée plus de 42 jours après la première [24]. Devant ce constat, dans le but de réduire

ce risque allergique, nous avons tenté de minimiser le risque en étalant le nombre d'injections, mais en maintenant toutefois le traitement vue son efficacité.

L'objectif de cette étude a donc été d'évaluer le moindre risque allergique en diminuant la fréquence des injections. Cela a été rendu possible par une étude rétrospective de patients traités pour une lésion tendineuse de février 2003 à juin 2006, par le premier auteur. La date de début a été choisie en fonction de l'installation d'un nouveau système informatique permettant un suivi exhaustif des patients traités par aprotinine.

Ont été notés le nom et l'adresse des patients, le diagnostic, la durée des symptômes, le niveau de pratique sportive, les doses utilisées et l'éventuelle apparition de phénomènes allergiques.

Un questionnaire standardisé a été proposé dans le but d'évaluer les effets secondaires et les effets cliniques de l'aprotinine [24]. Le questionnaire a été adressé à la dernière adresse connue du patient avec enveloppe timbrée. En cas d'absence de réponse sous un mois un nouveau questionnaire a été adressé. En cas d'absence de réponse sous deux semaines à ce second envoi, le patient a été contacté par téléphone pour répondre aux mêmes questions. Cette enquête a répondu aux principes de la déclaration d'Helsinki. Bien que tous les patients n'aient pas répondu aux questionnaires, aucun de ceux qui avaient répondu n'ont demandé à être exclu de l'étude.

Une réaction allergique systémique à la substance correspondait à des symptômes allergiques multiples (nausées, vomissements, bronchospasme, urticaire, œdème) ou à l'un de ces symptômes avec une réaction locale débutant dans l'heure suivant l'injection.

L'unité de valeur retenue a été le nombre de cas plutôt que le nombre de patients puisque certains patients ont bénéficié d'un traitement bilatéral ou ont été traités pour plusieurs tendinopathies. Les cas ont été divisés en deux cohortes, le groupe R correspondant à des injections rapprochées d'aprotinine, selon le protocole de Capasso et al. [11]. Ces cas incluaient les patients traités avant décembre 2004. Un groupe de comparaison D (délai supérieur à six semaines entre les injections) correspondant aux patients inclus à partir de décembre 2004. N'a pas été retenue une minorité des patients du groupe R ayant bénéficié d'une seule injection ou d'un intervalle important entre deux injections, et dans le groupe D les patients ayant souhaité des injections répétées sous moins de six semaines.

Le risque allergique a été évalué par rapport à la notion d'injection elle-même plutôt qu'aux cas cliniques. L'analyse statistique entre les groupes a été réalisée selon la méthode des tests par paire, avec une probabilité $p < 0,05$.

3. Résultats

Trois cent sept patients ont été traités par 883 injections d'aprotinine au cours de la période, ce qui correspondait à 381 tendinopathies. On retrouve 225 cas dans le groupe R et 156 cas dans le groupe D (Tableau 1) avec un suivi correspondant approximativement à 75 % de patients dans chaque groupe. Le suivi a été assuré pour tous les patients ayant présenté une réaction allergique.

Tableau 1
Comparaison des groupes.

Caractéristiques	Groupe R	Groupe D
Période	Février 2003–novembre 2004 22 mois	Décembre 2004–juin 2006 19 mois
Nombre de patients	178	133
Nombre de cas	223	158
Nombre d'injections	605	278
Nombre d'injections/cas	2,7	1,8
% injections en moins de 2 semaines après la précédente	40	4
% injections à 6 semaines après la précédente	56	24
Âge moyen	38,7	35,9
% hommes	77	70
% sportifs haut niveau	29	15*
% cas tendinopathies achille	46	49
% cas tendinopathies patellaires	21	21
% de suivis	74,4	75,3
Durée du suivi (mois)	12,7	10,3

* $p < 0,01$.

Le délai moyen de suivi à partir de la première injection est de 11 mois. La seule différence significative entre les groupes R et D a été retrouvée dans le groupe R avec un pourcentage plus élevé d'athlètes de haut niveau. Les effets dus à l'injection (réels ou perçus) étaient sensiblement identiques (34 à 38 % des patients) (Tableau 2), avec une majorité d'effets mineurs. L'effet secondaire principal était représenté par une démangeaison au niveau de l'injection apparaissant dans environ 20 % des cas parfois accompagnée d'un érythème. Il faut toutefois signaler que les patients étaient informés avant le traitement de ce risque et en conséquence le symptôme a pu être exagéré par pouvoir de suggestion.

Les effets ressentis par le patient sur la symptomatologie sont sensiblement identiques dans le groupe R où 72 % des patients ont rapporté une amélioration, 27 % n'ont pas constaté de modification des symptômes et 1 % ont déclaré une aggravation, comparé à 82, 16 et 3 % dans le groupe D. Dans le groupe R

Tableau 2
Fréquence des effets secondaires, sans préciser le nombre d'incidents par patients.

Effets	Groupe R (%)	Groupe D (%)
Léger	23 (39)	18 (21)
Sévère	7 (12)	3 (3)
Saignement	1 (1)	0 (0)
Rash	9 (15)	4 (4)
Réaction systémique	7 (11)	2 (2)
Nausées	5 (9)	3 (3)
Sueurs	7 (11)	2 (2)
Douleur post-injection	6 (10)	0 (0)
Céphalées	3 (5)	2 (2)
Lésion du tendon	1 (2)	0 (0)

Tableau 3
Autres traitements (exprimés en pourcentages).

Autres traitements	Groupe R	Groupe D
Renforcement musculaire	72	65
Etirements	65	50
Thérapie manuelle	53	55
Orthèse	27	33
Injection de corticoïdes	23	37*
Patches nitrés	6	55**
Ondes de choc	14	14
Chirurgie	11	8

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Tableau 4
Relation entre le risque allergique et la fréquence des injections.

Délai entre les injections	Nombre de réactions	Injections sans réactions	Taux de réactions (%)
Première	1	362	0,3
1–14 jours	4	251	1,6
15–28 jours	6	99	6,1*
29–42 jours	1	47	2,1
+43 jours	1	111	0,9
Total	12	508	2,4

* $p < 0,05$ entre injection initiale, et injection à plus de 43 jours.

64 % des patients estiment que les injections ont permis de les guérir définitivement ou les ont bien améliorés (contre 68 % dans le groupe D) sans autre complication. Aucun patient n'a estimé avoir été aggravé par les infiltrations. Aucune différence significative n'a été notée entre les groupes concernant les effets de l'injection. Cependant on a noté des différences avec les autres traitements proposés à ces patients, dues à la nature non randomisée de cette étude (Tableau 3). Les patchs nitrés (habituellement proposés par le premier auteur) et les injections de cortisone, habituellement proposées par un autre praticien, ont été plus utilisés dans le groupe D.

On a relevé 13 réactions allergiques systémiques plus fréquemment dans le groupe R après une injection réalisée dans les six semaines suivant la précédente (Tableaux 2–5).

Un des deux cas de réaction systémique dans le groupe D est survenu lors de la première injection et a entraîné deux heures de nausées et de douleurs abdominales. Sept patients, tous du groupe R, ont été traités dans les 30 minutes suivant l'injection d'aprotinine par une injection sous-cutanée d'adrénaline qui a permis de faire totalement disparaître les symptômes. Aucun état clinique n'a suscité une hospitalisation ou une prise en

Tableau 5
Nombre d'injections et pourcentage de réactions allergiques.

Nombre d'injections	Nombre de réactions allergiques	Nombre sans réaction allergique	% de réactions
Première	1	362	0,3
Seconde	4	233	1,7
Troisième	2	142	1,4
Quatrième	2	57	3,5
Cinquième et plus	4	76	5,3

charge médicale secondaire comme une seconde injection d'adrénaline. Nous n'avons relevé aucun cas de bronchospasme avec réactions systémiques généralisées s'accompagnant de signes gastro-intestinaux et vasculaires.

La tendance est un nombre plus faible de réactions allergiques dans le groupe D comparativement au groupe R même si ce résultat n'est pas significatif. Cependant, les injections pratiquées entre le 15^e et le 28^e jours après un premier traitement ont significativement entraîné plus de réactions allergiques systémiques que les injections initiales, et les injections retardées (Tableau 4). Le risque de réactions allergiques augmente avec le nombre d'injections (Tableau 5) bien qu'un patient ait pu bénéficier de 15 injections d'aprotinine sans jamais présenter un quelconque symptôme clinique.

4. Discussion

Ce travail, utilisant l'aprotinine comme traitement des tendinopathies conduit à des résultats cliniques similaires à ceux déjà publiés lors des séries contrôlées [11,10], mais a aussi mis en évidence le risque de réactions allergiques systémiques. Dans le groupe recevant des injections répétées fréquemment, on a retrouvé 7 % des cas (un taux de 2,5 % de réactions par injection, comparé à la première). Lors d'une étude similaire mais différente en ce qui concerne le traitement (immunothérapie ou désensibilisation) le taux de réactions systémiques calculé était retrouvé aux environs de 1 % des injections [37].

Les réactions allergiques aux injections intraveineuses d'aprotinine surviennent par des mécanismes immunologiques conduisant à un taux bas mais approchant toutefois les 3 % quand la réexposition survient dans les trois à six mois [6,34]. Les études contrôlées utilisant l'aprotinine pour traiter les lésions tendineuses [11,9] décrivent très peu de problèmes allergiques (deux patients sur 32 ont présenté une réaction locale dans une étude [11]), bien que ces études prospectives aient rapporté très peu de cas, ce qui limite bien sûr leur impact. Aubin et al. [5] ont rapporté 11 % de complications chez 62 patients. Bien que cet article ne donne pas de détails sur les symptômes constatés, on peut présumer qu'il s'agissait de réactions locales et systémiques. Onze décès par choc anaphylactique ont été rapportés lors de l'utilisation intraveineuse d'aprotinine [6] mais dans ces cas les patients ont reçu de très fortes doses pendant l'intervention chirurgicale et étaient par ailleurs porteurs de complications cardiaques préexistantes.

Les doses chirurgicales sont souvent 20 fois supérieures à celles utilisées pour le traitement des tendons. Cette forte dose, associée à l'injection intraveineuse augmente probablement le risque de choc anaphylactique sévère [38]. L'aprotinine est utilisée dans de nombreuses procédures chirurgicales pour diminuer le saignement particulièrement en chirurgie cardiaque mais aussi dans d'autres spécialités comme l'orthopédie. Comme l'aprotinine est extraite des poumons de bovins, il y a un risque potentiel de réaction allergique. Les anticorps IgE et IgG à l'aprotinine ont été mis en évidence et, par ailleurs, l'aprotinine est un secrétagogue direct des basophiles, des mastocytes qui jouent un rôle de régulation de l'anaphylaxie. Après chirurgie cardiaque, plus de 10 % des patients présentent des anticorps

IgE et IgG 12 mois après. La présence de ces anticorps présente une faible valeur prédictive positive (<20 %) mais une bonne valeur prédictive négative approchant les 100 % [6,34,39]. La combinaison de la faible valeur prédictive et la difficulté à obtenir ces tests ne justifient donc pas cet usage en routine et les tests cutanés n'ont pas été validés. Pour ces raisons, les recommandations pratiques quant à l'utilisation de l'aprotinine suggèrent d'espacer les risques d'exposition à six mois pour la chirurgie et six semaines pour les injections tendineuses, surveiller le patient après injections (30 à 60 minutes) et d'avoir les capacités à traiter l'anaphylaxie. L'utilisation de médication prophylactique antihistaminique associée à des injections locales d'anesthésiques avec adrénaline pourrait probablement réduire le risque d'anaphylaxie bien que ces techniques n'élimineraient pas les risques d'allergie [6]. Le résultat de ces mesures complémentaires pourrait conduire à une réaction allergique plus tardive, nécessitant une observation plus longue du patient.

Ce type d'étude rétrospective n'est pas idéal pour évaluer l'efficacité mais avec un plus grand échantillonnage que les essais précédents, elle permet d'évaluer objectivement le risque allergique. . . Dans cette étude il apparaît que le résultat clinique n'a pas été altéré par le changement de rythme et le moindre nombre d'injections. Cependant certains peuvent affecter les résultats comme par exemple une plus importante proportion de patients dans le groupe D ayant utilisé les patchs nitriques sur la base d'études qui ont déjà fait l'objet de publications récentes [26,25]. Il y a un biais évident dans cette étude par le fait que celle-ci a été conçue par le premier auteur après avoir noté un nombre significatif de réactions allergiques chez des patients appartenant au groupe R. L'analyse de ces quelques cas a conduit à un changement de rythme de traitement pour le groupe D. Certaines différences dans les taux de réaction allergique entre les groupes R et D peuvent être liées à la simple régression du nombre de réactions observées, plus élevées qu'habituellement pour le groupe R. Par ailleurs, il est possible que les patients du groupe D aient été mieux évalués que ceux du groupe R, concernant notamment les antécédents d'anaphylaxie. Il est aussi possible, mais moins probable, que certaines des réactions allergiques aient été liées à l'agent anesthésique local. Malgré l'étude d'un groupe relativement large, il n'a pas été noté de différence significative.

Malgré ces différentes limitations au protocole, il est fort probable que la répétition d'injections fréquentes d'aprotinine augmente le risque d'anaphylaxie comme le confirme la littérature dans le domaine de l'anesthésie [6]. Le taux d'allergie dans cette étude est très proche de ceux déjà publiés bien que les réactions soient moins sévères, ce à quoi on peut s'attendre vu les faibles doses injectées localement, comparé aux injections intraveineuses. Le risque de réaction allergique dans cette étude est supérieur au taux de 0,2 % décrit récemment par Maffulli [36], il est vrai avec une définition plus large de l'allergie. Les cas récemment décrits par Rukin et Maffulli sont certainement des réactions anaphylactiques sévères [36], alors que la majorité des cas décrits dans notre étude peuvent être considérés comme des réactions anaphylactiques faibles ou modérées. Le taux attendu de réaction anaphylactique véritable,

particulièrement pour les injections péri-tendineuses initiales ou différées, est probablement en dessous de 1 % mais supérieur à 0,1 %. À ce stade de l'étude il serait probablement peu éthique et impossible d'engager une large étude prospective pour tester l'hypothèse que les injections fréquentes et répétées conduisent à un risque plus élevé de choc anaphylactique. Les études à venir jugeant de l'efficacité devraient tenir compte des protocoles minimisant au maximum le risque allergique. Il y a eu des tentatives récentes de fabriquer des polypeptides protéines *like* qui pourraient entraîner les mêmes effets cliniques bénéfiques sans atteindre le même taux de réaction allergique [40]. Si ces nouvelles substances peuvent être commercialisées, et conduire à de moindres complications allergiques, l'aprotinine pourrait devenir un traitement référent pour la prise en charge des tendinopathies.

L'aprotinine est donc un traitement prometteur pour le traitement des tendinopathies malgré un faible taux de publications contrôlées. Cette étude met en évidence des résultats comparables aux publications précédentes mais met aussi en évidence le risque d'allergie systémique quand les injections sont répétées en moins de six semaines. Il paraît nécessaire de mieux identifier les patients ayant déjà été exposés à l'aprotinine et d'avoir des possibilités de répondre à la prise en charge de toute réaction allergique. Malgré les bons résultats cliniques et les arguments favorables en faveur de l'utilisation des inhibiteurs de collagénase, étant donné le risque d'allergie systémique, l'aprotinine utilisée dans le traitement des tendinopathies devrait probablement être réservée aux échecs des traitements médicaux habituels.

Références

- [1] Alfredson H, Lorentzon R, Backman S, Backman A, Lerner U. cDNA-arrays and real time quantitative PCR techniques in the investigation of chronic human Achilles tendinopathy. *J Orthop Res* 2003;21:970–5.
- [2] Alfredson H, Ohberg L. Neovascularisation in chronic painful patellar tendinosis promising results after sclerosing neovessels outside the tendon challenge the need for surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2005;13:74–80.
- [3] Alfredson H, Pietila T, Jonsson P, Lorentzon R. Heavy-load eccentric calf-muscle training for the treatment of chronic Achilles tendinosis. *Am J Sports Med* 1998;26:360–6.
- [4] Arnoczky SP, Lavagnino M, Egerbacher M, Caballero O, Gardner K. Matrix metalloproteinase inhibitors prevent a decrease in the mechanical properties of stree-deprived tendons: an in vitro experimental study. *Am J Sports Med* 2007;35:763–9.
- [5] Aubin F, Javaudin L, Rochcongar P. Case report of aprotinin in Achilles tendinopathies with athletes (French). *J Pharm Clin* 1997;16:270–3.
- [6] Beierlein W, Scheule A, Dietrich W, Ziemer G. Forty years of clinical aprotinin use: a review of 124 hypersensitivity reactions. *Ann Thorac Surg* 2005;79:741–8.
- [7] Bisset L, Beller E, Jull G, Brooks P, Darnell R, Vincenzino B. Mobilisation with movement and exercise, corticosteroid injection, or wait and see for tennis elbow: randomised trial. *Br Med J* 2006;333:939.
- [8] Bojanov G, Belani K. Aprotinin an update for the perioperative physician. *Ann Cardiothorac Anaesth* 2005;8:75–80.
- [9] Brown R, Orchard J, Kinchington M, Hooper A, Nalder G. Aprotinin in the management of Achilles tendinopathy: a randomised controlled trial. *Br J Sports Med* 2006;40:275–9.
- [10] Capasso G, Maffulli N, Testa V, Sgambato A. Preliminary results with peritendinous protease inhibitor injections in the management of Achilles tendinitis. *J Sports Traumatol Rel Res* 1993;15:37–40.

- [11] Capasso G, Testa V, Maffulli N, Bifulco G. Aprotinin, corticosteroids and normosaline in the management of patellar tendinopathy in athletes: a prospective randomized study. *Sports Exerc Inj* 1997;3:111–5.
- [12] Chu S, Yang S, Lue K, Hsieh Y, Wu C, Lu K. Regulation of gelatinases expression by cytokines, endotoxin, and pharmacological agents in the human osteoarthritic knee. *Connect Tissue Res* 2005;45:142–50.
- [13] Cook J, Khan K. What is the most appropriate treatment for patellar tendinopathy? In: MacAuley D, Best T, editors. *Evidence-based sports medicine*. London: BMJ Books; 2002. p. 422–42.
- [14] Dollery C. *Therapeutic drugs*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1991.
- [15] Fu S, Chan B, Wang W, Pau H, Chan K, Rolf C. Increased expression of matrix metalloproteinase 1 (MMP1) in 11 patients with patellar tendinosis. *Acta Orthop Scand* 2002;73:658–62.
- [16] Genety J, Pernin E. Utilisation du Zymofren dans le traitement des tendinites chez le sportif. *Cah Med Lyon* 1971;47:135–9.
- [17] Guedj E. La tendinite achilléenne chez jeune sportif. [MD Thesis]; 1973.
- [18] Ireland D, Harrall R, Curry V, Holloway G, Hackney R, Hazleman B, et al. Multiple changes in gene expression in chronic human Achilles tendinopathy. *Matrix Biol* 2001;20:159–69.
- [19] Komurcu M, Akkus O, Basbozkurt M, Gur E, Akkas N. Reduction of restrictive adhesions by local aprotinin application and primary sheath repair in surgically traumatized flexor tendons of the rabbit. *J Hand Surg [Am]* 1997;22:826–32.
- [20] Lee E, Vaughan D, Parikh S, Grodzinsky A, Libby P, Lark M, et al. Regulation of matrix metalloproteinases and plasminogen activator inhibitor-1 synthesis by plasminogen in cultured human vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1996;78:44–9.
- [21] Lo I, Marchuk L, Hollinshead R, Hart D, Frank C. Matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase mRNA levels are specifically altered in torn rotator cuff tendons. *Am J Sports Med* 2004;32:1223–9.
- [22] Maffulli N, Testa V, Capasso G, Sullo A. Calcific insertional Achilles tendinopathy. Reattachment with bone anchors. *Am J Sports Med* 2004;32:174–82.
- [23] McLauchlan G, Handoll H. Interventions for treating acute and chronic Achilles tendonitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD000232.
- [24] Orchard J, Hofman J, Brown R. The risks of local aprotinin injections for treating chronic tendinopathy. *Sport Health* 2005;23:24–8.
- [25] Paoloni J, Appleyard R, Nelson J, Murrell G. Topical nitric oxide application in the treatment of chronic extensor tendinosis at the elbow: a randomized, doubleblinded, placebo-controlled clinical trial. *Am J Sports Med* 2003;31:915–20.
- [26] Paoloni J, Appleyard R, Nelson J, Murrell G. Topical glyceryl trinitrate treatment of chronic noninsertional achilles tendinopathy. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86A:916–22.
- [27] Rochcongar P, Thoribe B, Le Beux P, Jan J. Tendinopathie calcanéenne et sport : place des injections d'aprotinine. *Sci Sports* 2005;20:261–7.
- [28] Roos E, Engstrom M, Lagerquist A, Soderberg B. Clinical improvement after six weeks of eccentric exercise in patients with mid-portion Achilles tendinopathy—a randomized trial with 1-year follow-up. *Scand J Med Sci Sports* 2004;14:286–95.
- [29] Santini A, Frostick S. How should you treat tennis elbow? In: MacAuley D, Best T, editors. *Evidence-based sports medicine*. London: BMJ Books; 2002. p. 351–67.
- [30] Shrier I, Matheson G, Kohl H. Achilles tendonitis: are corticosteroid injections useful or harmful? *Clin J Sport Med* 1996;6:218–9.
- [31] Speed C. Corticosteroid injections in tendon lesions. *Br Med J* 2001;323:382–6.
- [32] Tumber A, Papaioannou S, Breckon J, Meikle M, Reynolds J, Hill P. The effects of serine proteinase inhibitors on bone resorption in vitro. *J Endocrinol* 2003;178:437–47.
- [33] van der Windt D, Koes B. Are corticosteroid injections as effective as physiotherapy for the treatment of a painful shoulder? In: MacAuley D, Best T, editors. *Evidence-based sports medicine*. London: BMJ Books; 2002. p. 289–317.
- [34] Dietrich W, Spath P, Zuhldorf M, Dalichau H, Kirchhoff PG, Kuppe H, et al. Anaphylactic reactions to aprotinin exposure in cardiac surgery. *Anesthesiology* 2001;95:64–71.
- [35] Shirai T, Shimota H, Chida K, Sano S, Takeuchi Y, Yasueda H, et al. Anaphylactic to aprotinin exposure in fibrin sealant. *Intern Med* 2005;44:1088–9.
- [36] Rukin N, Maffulli N. Systemic allergic reactions to aprotinin injection around the Achilles tendon. *J Sci Med Sport* 2006, doi:10.1016/j.jsams.2006.07.007.
- [37] Tinkelman D, Cole WR, Tunno J. Immunotherapy: a 1-year prospective study to evaluate risk factors of systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:8–14.
- [38] Kay A. *Allergy and allergic diseases*. Blackwell Science. 1997.
- [39] Scheule A, Beierlein W, Arnold S, Eckstein F, Albes J, Ziemer G. The significance of performed aprotinin specified antibodies in cardiosurgical patients. *Anesth Analg* 2000;90:262–6.
- [40] Apeler H, Peters J, Schroder W, Schneider K, Lemm G, Hinz V, et al. Expression, purification, biochemical and pharmacological characterization of a recombinant variant. *Arzneimittelforschung* 2004;54:483–97.