

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Efficacité et innocuité de la prolothérapie dans le traitement de la douleur musculosquelettique chronique

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé



Efficacité et innocuité de la prolothérapie dans le traitement de la douleur musculosquelettique chronique

Rédaction

Caroline Collette
Julie Brunet

Collaboration

Brigitte Côté
François Désy
Andrée Fortin

Coordination scientifique

Véronique Gagné

Direction

Catherine Truchon
Élisabeth Pagé

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteures principales

Caroline Collette, Ph. D.
Julie Brunet, Ph. D.

Collaboratrices et collaborateur internes

Brigitte Côté, M. D., FRCPC
François Désy, Ph. D.
Andrée Fortin, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique

Véronique Gagné, M. Sc.

Adjointe à la direction

Élisabeth Pagé, Ph. D., M.B.A.

Directrice

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Repérage de l'information scientifique

Karine Bélanger, M.S.I.
Renaud Lussier, Ph. D., M.S.I.
Bin Chen, techn. docum.

Bureau – Méthodologies et éthique

Hervé Tchala Vignon Zomahoun, Ph. D.

Soutien administratif

Lolita Haddad

Équipe de l'édition

Jean Talbot
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de
Gilles Bordage, révision linguistique
Traductions Alain Gélinas inc., traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024
ISBN 978-2-550-98371-2 (PDF)

Tous droits réservés
© Gouvernement du Québec, 2024

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Efficacité et innocuité de la prolothérapie dans le traitement de la douleur musculosquelettique chronique. État des connaissances rédigé par Caroline Collette et Julie Brunet. Québec, Qc : INESSS;2024. 79 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Lectrices externes

Pour ce rapport, les lectrices externes sont :

D^{re} Mireille Belzile, médecin du sport (consultante), PCN Physio, PCN Côte-de-Beaupré

M^{me} Manon Choinière, professeure titulaire, Département d'anesthésiologie et de médecine de la douleur, Université de Montréal

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

D^r Jean-François Clément, médecin de famille, professeur adjoint, Université de Sherbrooke, Groupe de médecine familiale universitaire Richelieu-Yamaska, Clinique de Médecine du sport et de l'exercice, Université de Sherbrooke

M. Philippe De Grandpré, pharmacien, conférencier en gestion de la douleur

D^{re} Béatrice Deschênes-Saint-Pierre, physiatre, centre de recherche - CHU de Québec - Université de Laval - Axe Médecine régénératrice, Hôpital Enfant-Jésus

D^r Serge Goulet, médecin de famille, professeur agrégé de l'Université de Sherbrooke, Groupe de médecine familiale universitaire Charles-Le Moyne, CISSS de la Montérégie-Centre

D^{re} Manon Poirier, Direction de l'amélioration de l'exercice du Collège des médecins du Québec (CMQ)

Déclaration d'intérêts

D^r Jean-François Clément, **D^{re} Béatrice Deschênes-Saint-Pierre** et **D^r Serge Goulet** ont recours à la prolothérapie.

D^r Jean-François Clément et **D^r Serge Goulet** agissent comme personnes-ressources pour l'Atelier pratique de prolothérapie pour le médecin de première ligne offert par la FMOQ.

M^{me} Manon Choinière a déclaré avoir reçu des honoraires à titre de conférencière de même que pour la révision de demandes de subvention dans le domaine de la douleur. Elle est membre du conseil d'administration de l'Association québécoise de la douleur chronique et reçoit du financement des Instituts de recherche en santé du Canada et du Fonds de recherche du Québec – Santé.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions et les recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ACRONYMES	VII
GLOSSAIRE	IX
INTRODUCTION ET MANDAT.....	1
1 MÉTHODOLOGIE	3
1.1 Questions d'évaluation	3
1.2 Stratégie de repérage de l'information scientifique	3
1.3 Critères de sélection des études	4
1.3.1 Aspects exclus.....	7
1.4 Procédure de sélection des publications	8
1.5 Gestion des références.....	8
1.6 Extraction des données issues de la littérature.....	8
1.7 Analyse et synthèse des données issues de la littérature	8
1.8 Appréciation de la qualité et des limites des publications sélectionnées	9
1.9 Formulation des constats.....	9
1.10 Validation scientifique et assurance qualité	9
2 PROBLÉMATIQUE.....	10
2.1 Troubles musculosquelettiques.....	10
2.1.1 Douleur chronique.....	10
2.1.2 Impact de la douleur musculosquelettique chronique et besoins de santé non comblés	11
2.1.3 Gestion de la douleur musculosquelettique chronique	12
2.1.4 Principaux outils de mesure utilisés dans l'évaluation de la douleur, du niveau de fonctionnalité et de la qualité de vie.....	14
2.2 Description de la prolothérapie.....	18
2.2.1 Mécanisme d'action	18
2.2.2 Champs thérapeutiques et indications cliniques.....	19
2.2.3 Protocoles de prolothérapie.....	19
2.2.4 Statut réglementaire et couverture d'assurance au Québec et ailleurs pour la prolothérapie	20
3 RÉSULTATS	21
3.1 Pratiques cliniques en prolothérapie	21
3.1.1 Résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des documents d'encadrement	26
3.2 Efficacité clinique de la prolothérapie et impact sur la qualité de vie	27
3.2.1 Revues systématiques, revues rapides et de la portée	28
3.2.2 Essais cliniques randomisés (ECR).....	33

3.2.3	Études comparatives avant-après (ECAA).....	48
3.2.4	Études non comparatives (ENC)	51
3.3	Innocuité de la prolothérapie.....	52
3.3.1	Revue systématique, revue rapide et de la portée	53
3.3.2	Essais cliniques randomisés (ECR).....	57
3.3.3	Études comparatives avant-après (ECAA).....	61
	FORCES ET LIMITES	63
	CONSTATS ET CONCLUSION.....	65
	RÉFÉRENCES.....	67

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature (éléments PICOS).....	5
Tableau 2	Description des principaux outils de mesure utilisés dans l'évaluation de la douleur, du niveau fonctionnel et de la qualité de vie dans les études retenues	15
Tableau 3	Données extraites des documents d'encadrement contenant des recommandations ou des positions sur la prolothérapie.....	22
Tableau 4	Résumé de l'évaluation de la qualité méthodologique des ECR sur la fasciite plantaire	36
Tableau 5	Résumé de l'évaluation de la qualité méthodologique des ECR sur l'épicondylite latérale	39
Tableau 6	Résumé de l'évaluation de la qualité méthodologique des ECR sur la tendinopathie et autres troubles musculosquelettiques de l'épaule.....	42
Tableau 7	Résumé de l'évaluation de la qualité méthodologique des ECR sur l'ostéoarthrose du genou, de la main et de la hanche et la bursite anserine (genou).....	45
Tableau 8	Résumé de l'évaluation de la qualité méthodologique des ECAA sur différents troubles musculosquelettiques.....	50
Tableau 9	Effets indésirables rapportés dans les revues scientifiques	54
Tableau 10	Effets indésirables rapportés dans les ECR	58
Tableau 11	Effets indésirables rapportés dans les ECAA.....	62

RÉSUMÉ

Introduction

Différentes affections du système musculosquelettique sont à la source de douleurs chroniques. Ces affections et la douleur qui en découle constituent un problème important de santé publique puisqu'elles entraînent des conséquences non négligeables sur différentes sphères de la vie des personnes atteintes. Cette problématique tend par ailleurs à prendre de l'ampleur avec le vieillissement de la population.

Considérée comme une modalité de la médecine dite régénérative, la prolothérapie est un traitement non chirurgical qui vise à soulager certains types de douleur musculosquelettique chronique ou persistante chez les personnes réfractaires aux traitements conventionnels. La prolothérapie consiste à injecter une solution irritante – souvent le dextrose – dans les articulations ou tissus fibreux.

Même si elle n'est pas couverte par le régime public d'assurance du Québec, cette intervention a gagné en popularité au cours des 10 dernières années et le Collège des médecins du Québec (CMQ) a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la prolothérapie dans le traitement de la douleur musculosquelettique chronique. Le présent travail se veut une mise à jour des données de la littérature depuis la publication, en 2013, d'un rapport qui concluait que, dans l'ensemble, les preuves tirées des essais cliniques randomisés retenus ne permettaient pas de soutenir l'utilisation de la prolothérapie pour les affections musculosquelettiques examinées.

Méthodologie

Une revue rapide¹ des revues systématiques, des essais cliniques randomisés, des études comparatives avant-après et des études non comparatives a été menée pour documenter les paramètres à l'étude, soit l'efficacité, l'impact sur la qualité de vie et l'innocuité de la prolothérapie pour soulager les personnes souffrant d'une douleur musculosquelettique chronique. Une revue narrative de la littérature scientifique et grise a aussi été menée pour recenser des guides de pratique, lignes directrices et autres documents d'encadrement qui font des recommandations ou proposent des positions relatives à la prolothérapie. La littérature scientifique et la littérature grise ont été repérées dans plusieurs bases de données. La sélection des documents a été réalisée selon des critères d'inclusion et d'exclusion prédéfinis (modèle PICOS). Les données extraites ont été analysées et présentées sous forme de synthèse narrative et de tableaux des résultats pour chacune des questions d'évaluation. Les constats ont été

¹ Une revue rapide se définit comme étant une synthèse de littérature rigoureuse et transparente dans laquelle on accélère le processus de réalisation d'une revue systématique traditionnelle en rationalisant ou en omettant diverses étapes afin de produire des données probantes pour la prise de décision dans des délais plus courts [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Demarche/INESSS_Lignes_directrices_revue_rapides_2023.pdf].

formulés en tenant compte de l'évaluation de la qualité méthodologique des études, de la cohérence des résultats issus de ces études et des biais soulevés par les auteurs.

Résultats

Cette revue scientifique a permis de formuler les constats suivants au regard de l'efficacité, de l'impact sur la qualité de vie, de l'innocuité et des pratiques cliniques reconnues relatives à la prolothérapie. Les principales indications visées par les documents retenus sont la fasciite plantaire, l'épicondylite latérale, les tendinopathies de l'épaule, les ostéoarthroses du genou, de la main et de la hanche ainsi que la bursite anserine.

Aucune pratique clinique de prolothérapie pour soulager des personnes souffrant d'une douleur musculosquelettique chronique n'est reconnue par des organisations scientifiques ou des sociétés savantes.

- Aucun des huit documents retenus (lignes directrices ou déclarations de position) faisant mention de la prolothérapie comme intervention destinée à traiter une douleur musculosquelettique chronique ne vise à encadrer spécifiquement l'utilisation de la prolothérapie.
- Les documents d'encadrement retenus ne présentent pas de recommandation/position favorable ou claire sur l'utilisation de la prolothérapie pour réduire la douleur ou améliorer le niveau fonctionnel de personnes souffrant de divers troubles musculosquelettiques. Ces documents s'appuient sur des données de quantité et de qualité limitées ou insuffisantes sur la prolothérapie.

Les preuves sur l'efficacité de la prolothérapie et son impact positif sur la qualité de vie sont insuffisantes pour tirer des conclusions claires.

- Les résultats divergents des 27 revues scientifiques retenues, y compris des méta-analyses, ne permettent pas d'identifier clairement des indications pour lesquelles la prolothérapie pourrait être efficace et rendent impossible une généralisation des résultats, impliquant la nécessité d'évaluer les études primaires individuellement.
- L'analyse des 50 études primaires comparatives démontre une grande hétérogénéité concernant les pratiques de prolothérapie ainsi la méthodologie utilisée et, conséquemment, en ce qui a trait aux résultats sur la douleur et le niveau fonctionnel.
- Des données fiables et objectives concernant l'impact de la prolothérapie sur la qualité de vie des personnes sont rarement rapportées.
- Certains auteurs ont fait ressortir des bénéfices significatifs de la prolothérapie au regard de certaines analyses comparatives, notamment lorsqu'elle est comparée à des injections de solution saline et à des interventions associées à des exercices physiques, mais ces effets ne sont pas reproductibles entre les études et un effet placebo ne peut donc être exclu.

- La majorité des auteurs des études retenues s'entendent pour dire que d'autres études de meilleure qualité sont nécessaires pour confirmer certains résultats positifs préliminaires sur l'efficacité.

L'innocuité de la prolothérapie ne peut être appréciée, car elle n'a pas été étudiée systématiquement et rigoureusement.

- Très peu d'études avaient pour objectif d'examiner la sécurité ou présentaient des données détaillées sur les effets indésirables de la prolothérapie.
- L'effet indésirable le plus couramment rapporté est la douleur transitoire au site d'injection et, de ce fait, la prolothérapie est considérée comme étant une intervention sécuritaire par certains auteurs d'essais cliniques randomisés.
- Il existe toutefois un risque de sous-déclaration des effets indésirables puisqu'aucune méthodologie rigoureuse pour recueillir les données et présenter les résultats d'innocuité n'est décrite dans les études retenues.
- Plusieurs essais cliniques randomisés ne comportaient que des comparateurs sans injection, une approche jugée inappropriée pour évaluer l'innocuité d'une thérapie par injection comme la prolothérapie.

Conclusion

L'examen de la littérature montre qu'aucune pratique clinique de prolothérapie pour soulager des personnes souffrant de douleur musculosquelettique chronique liée aux différents troubles examinés, qui soit soutenue par un niveau de preuve élevé, n'est reconnue par des organismes scientifiques ou sociétés savantes. Globalement, la majorité des études examinées manquent de clarté et de détails méthodologiques importants et les preuves disponibles sur l'efficacité de la prolothérapie reposent sur une diversité de protocoles, comparateurs et méthodes d'évaluation, lesquelles preuves ne sont pas reproductibles entre les études. Les différents résultats examinés ne permettent pas de conclure à l'efficacité clinique de la prolothérapie pour soulager la douleur ou améliorer le niveau fonctionnel des personnes. De plus, peu de données fiables et objectives sont disponibles pour soutenir l'impact de la prolothérapie sur la qualité de vie. Par ailleurs, l'innocuité de la prolothérapie ne peut être établie, faute d'études rigoureuses à ce sujet, bien que les principaux effets indésirables rapportés semblent généralement mineurs. Des études supplémentaires de bonne qualité seront requises pour statuer sur l'efficacité et l'innocuité de cette modalité thérapeutique pour la gestion des douleurs musculosquelettiques chroniques.

SUMMARY

Prolotherapy's efficacy and safety in the treatment of chronic musculoskeletal pain

Introduction

Musculoskeletal system disorders may be the source of chronic pain. These conditions and the resulting pain represent a major public health issue as they have considerable consequences on different aspects of the lives of those affected. The problem is also on the increase as the population ages.

Considered a modality of regenerative medicine, prolotherapy is a non-surgical treatment aimed at alleviating certain types of chronic or persistent musculoskeletal pain in people who are refractory to conventional treatments. Prolotherapy involves injecting an irritant solution - often dextrose - into joints or fibrous tissue.

Although not covered by Quebec's public insurance plan, this intervention has gained in popularity over the past 10 years, and the Collège des médecins du Québec (CMQ) asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to evaluate prolotherapy's efficacy and safety in the treatment of chronic musculoskeletal pain. The present work is intended as an update of the literature since the publication of a 2013 report concluding that, overall, the evidence from the selected randomized clinical trials did not support the use of prolotherapy for the musculoskeletal conditions examined.

Methodology

A rapid review² of systematic reviews, randomized clinical trials, before-and-after comparative studies and non-comparative studies was conducted to document the study parameters, namely the efficacy, impact on quality of life, and safety of prolotherapy for relieving chronic musculoskeletal pain. A narrative review of the scientific and grey literature was also conducted to identify practice guides, guidelines, and other framework documents that make recommendations or propose positions relating to prolotherapy. Scientific and grey literature were identified in several databases. Documents were selected according to predefined inclusion and exclusion criteria (PICOS model). The extracted data were analyzed and presented as narrative synthesis and tables of results for each of the evaluation questions. Findings were formulated considering the evaluation of the methodological quality of the studies, the consistency of the results derived from these studies, and the biases raised by the authors.

² A rapid review is defined as a rigorous and transparent literature synthesis in which the process of conducting a traditional systematic review is accelerated by streamlining or omitting various steps to produce evidence for decision-making in a shorter timeframe.
[\[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Demarche/INESSS_Lignes_directrices_revues_rapides_2023.pdf\]](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Demarche/INESSS_Lignes_directrices_revues_rapides_2023.pdf).

Results

This scientific review led to the following findings regarding efficacy, impact on quality of life, safety, and recognized clinical practices relating to prolotherapy. The main indications covered by the selected literature are plantar fasciitis, lateral epicondylitis, shoulder tendinopathies, osteoarthritis of the knee, hand, and hip, and anserine bursitis.

No clinical practice of prolotherapy to relieve chronic musculoskeletal pain is recognized by scientific organizations or learned societies.

- None of the eight selected documents (guidelines or position statements) mentioning prolotherapy as an intervention to treat chronic musculoskeletal pain aims to specifically frame the use of prolotherapy.
- The framework documents selected do not present a favorable or clear recommendation/position on the use of prolotherapy to reduce pain or improve the functional level of people suffering from various musculoskeletal disorders. These documents are based on data of limited or insufficient quantity and quality on prolotherapy.

Evidence on the effectiveness of prolotherapy and its positive impact on quality of life is insufficient to draw clear conclusions.

- The divergent results of the 27 scientific reviews selected, including meta-analyses, make it impossible to clearly identify indications for which prolotherapy might be effective, and make it impossible to generalize the results, implying the need to evaluate the primary studies individually.
- Analysis of the 50 comparative primary studies shows considerable heterogeneity in prolotherapy practice and methodology, and consequently in pain and functional outcomes.
- Reliable, objective data on the impact of prolotherapy on the quality of life are rarely reported.
- Some authors highlighted significant benefits of prolotherapy in some comparative analyses, particularly when compared to saline injections and interventions associated with physical exercises, but these effects are not reproducible between studies, and a placebo effect cannot be excluded.
- The majority of authors of the included studies agree that further higher-quality studies are needed to confirm some of the preliminary positive efficacy results.

Prolotherapy's safety cannot be evaluated, as it has not been systematically and rigorously studied.

- Very few studies were designed to examine safety or presented detailed data on the adverse effects of prolotherapy.
- The most commonly reported adverse effect is transient pain at the injection site and, as such, prolotherapy is considered a safe intervention by some authors of randomized clinical trials.
- However, there is a risk of under-reporting of adverse events, since no rigorous methodology for collecting data and presenting safety results is described in the studies selected.
- Several randomized clinical trials included only non-injection comparators, an approach deemed inappropriate for assessing the safety of an injection therapy such as prolotherapy.

Conclusion

The literature review shows that no clinical practice of prolotherapy to relieve chronic musculoskeletal pain related to the various disorders examined, which is supported by a high level of evidence, is recognized by scientific bodies or learned societies. Overall, the majority of studies reviewed lack clarity and important methodological details, and the available evidence on the effectiveness of prolotherapy is based on a diversity of protocols, comparators, and evaluation methods, and such evidence is not reproducible between studies. The various results examined do not allow us to conclude that prolotherapy is clinically effective in relieving pain or improving people's functional level. Moreover, few reliable and objective data are available to support the impact of prolotherapy on quality of life. Furthermore, prolotherapy's safety cannot be established in the absence of rigorous studies on the subject, although the main adverse effects reported generally appear to be minor. Further high-quality studies will be required to determine the efficacy and safety of this therapeutic modality for the management of chronic musculoskeletal pain.

SIGLES ET ACRONYMES

AAOM	American Academy of Orthopaedic Medicine (États-Unis)
ACMTS/CADTH	Agence Canadienne des médicaments et des technologies de la santé/ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ACR	American College of Rheumatology
AGREE-II	<i>Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Instrument-II</i>
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AOFAS	<i>American Orthopedic Foot and Ankle Society Score</i>
ASES	<i>American Shoulder Elbow Surgeons Standardized Shoulder Assessment Form</i>
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CIM-11	Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 11 ^e révision (Organisation mondiale de la santé)
CMQ	Collège des médecins du Québec
DASH	<i>Disability of Arm and Shoulder Score</i>
DGAQ	<i>Disease Global Assessment Questionnaire</i>
ECAA	Étude comparative avant-après
ECR	Essai clinique randomisé
ENC	Étude non comparative
ESWT	<i>Extracorporeal shock wave therapy</i>
ETMIS	Évaluation des technologies et modes d'intervention en santé
FAAM	<i>Foot and Ankle Ability Measure</i>
FAOS	<i>Foot and Ankle Outcome Score</i>
FFI	<i>Foot function index</i>
FFI-R	<i>Revised Foot function index</i>
FMOQ	Fédération des médecins omnipraticiens du Québec
GPC	Guide de pratique clinique
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
HHS	<i>Harris Hip Score</i>
HSI	<i>Heel sensitivity index</i>
IASP	International Association for the Study of Pain
ICH	International Council for Harmonisation
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
KOOS	<i>Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score</i>
KPS	<i>Knee pain scale</i>

MEPS	<i>Mayo Elbow Performance Scale</i>
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux (Québec)
NRS	<i>Numeric Rating Scale</i>
PICOS	<i>Population-Intervention-Comparator-Outcome-Study design</i>
PRP	Plasma riche en plaquettes
PRTEE	<i>Patient Rated Tennis Elbow Evaluation Score</i>
PRTEE-P	<i>Patient Rated Tennis Elbow Evaluation Score – Pain</i>
Q-DASH	<i>Quick Disability of the Arm, Shoulder and Hand</i>
RFC	Radiofréquence continue conventionnelle
RFP	Radiofréquence pulsée
RMS	<i>Roles and Maudsley Scale score</i>
RS	Revue systématique
RSMA	Revue systématique avec méta-analyse
SF-36	<i>36-Item Short Form Health Survey</i>
SIS	Service d'information scientifique
TOCr	Thérapie par ondes de choc radiales
WOMAC	<i>Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index</i>
WORC	<i>Western Ontario Rotatory Cuff</i>
VAS	<i>Visual analogue scale</i>

GLOSSAIRE

Ostéoarthrose (arthrose)

Affection dégénérative des articulations qui entraîne des douleurs, des gonflements et des raideurs qui nuisent à la capacité d'une personne à se déplacer comme elle l'entend. L'ostéoarthrose (OA) touche l'ensemble de l'articulation, y compris les tissus qui l'entourent. Elle apparaît le plus souvent aux genoux, aux hanches, à la colonne vertébrale et aux mains (<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/osteoarthritis>).

Bursite ansérine ou tendino-bursite de la patte d'oie

Inflammation aiguë des insertions tendineuses du couturier, du droit interne et du demi-tendineux et des deux bourses séreuses adjacentes caractérisée par une douleur ressentie le long de la face médiale du genou (<https://www.btb.termiumpius.gc.ca/tpv2alpha/alpha-fra.html?lang=fra&srchtxt=tendino-bursite%20de%20la%20patte%20d%27oie&i=1&index=frt#resultrecs>).

Essai à double insu

Essai clinique au cours duquel le sujet et l'investigateur sont tenus dans l'ignorance du traitement administré (<https://vitrinelinguistique.oqlf.gouv.qc.ca/fiche-gdt/fiche/8873411/essai-a-double-insu>).

Essai à simple insu

Essai clinique au cours duquel un des acteurs de la recherche, en général le sujet, est tenu dans l'ignorance du traitement administré (<https://vitrinelinguistique.oqlf.gouv.qc.ca/fiche-gdt/fiche/8873420/essai-a-simple-insu>).

Essai à triple insu

Essai clinique au cours duquel le sujet, l'investigateur ainsi que le chercheur responsable des analyses sont tenus dans l'ignorance du traitement administré (<https://vitrinelinguistique.oqlf.gouv.qc.ca/fiche-gdt/fiche/8873410/essai-a-triple-insu>).

Essai clinique randomisé

Essai portant sur au moins deux interventions, dans lequel les personnes admissibles sont réparties aléatoirement entre le groupe traité et le groupe témoin ([https://htaglossary.net/essai-clinique-randomis%C3%A9-\(ECR\)-\(n.m.\)](https://htaglossary.net/essai-clinique-randomis%C3%A9-(ECR)-(n.m.))).

Essai ouvert

Essai clinique au cours duquel aucun des participants (sujet, investigateur, chercheur responsable des analyses, etc.) n'est tenu dans l'ignorance du traitement administré (<https://vitrinelinguistique.oqlf.gouv.qc.ca/fiche-gdt/fiche/8873403/essai-ouvert>).

Pharmacovigilance

Science et activités liées à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments/vaccins (<https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance>).

Phonophorèse (ou sonophorèse)

Technique d'administration de médicaments utilisant des ultrasons de basse fréquence (quelques dizaines de kilohertz) afin de favoriser la pénétration à travers la peau (<https://vitrinelinguistique.oqlf.gouv.qc.ca/fiche-gdt/fiche/8354099/sonophorese>).

Prolothérapie

Thérapie également connue sous le nom de thérapie de prolifération ou de thérapie régénérative par injection qui consiste à injecter une solution irritante – comme le dextrose – dans une articulation, un ligament ou un tendon pour favoriser la croissance des tissus ([Prolotherapy Definition & Meaning | Merriam-Webster Medical](#); [NICE, 2016]).

Radiofréquence pulsée (RFP)

Modalité thérapeutique qui modifie l'activité électrique du système nerveux central, périphérique ou autonome [Lemasle *et al.*, 2022]. Elle utilise un courant radiofréquence à haute tension en courtes rafales (20 ms); la phase « silencieuse » (480 ms) de la RFP laisse le temps à l'élimination de la chaleur, gardant généralement la cible tissulaire en dessous de 42 °C. Il s'agit d'une variante de la radiofréquence continue conventionnelle (RFC), utilisée depuis le milieu des années 1970, mais la RFP offre l'avantage de contrôler la douleur sans la destruction des tissus et les séquelles douloureuses associées au RFC ([Byrd, D. and Mackey, S. Curr Pain Headache Rep. 2008 January ; 12\(1\): 37–41 DOI : 10.1007/s11916-008-0008-3 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18417022/](#)).

Thérapie (extracorporelle) par ondes de choc radiales (TOCr) (en anglais, *extracorporeal shock wave therapy*, ESWT)

Application transcutanée d'ondes acoustiques à haute énergie pour modifier (ou altérer) les tissus ou favoriser la guérison et la réparation (<https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/physical-medicine-rehabilitation/news/the-evolving-use-of-extracorporeal-shock-wave-therapy-in-managing-musculoskeletal-and-neurological-diagnoses/mac-20527246>).

INTRODUCTION ET MANDAT

Problématique

Les troubles musculosquelettiques se définissent comme des affections de l'appareil locomoteur (CIM-11 : section 15)³ [OMS, 2022]. Ces derniers représentent l'une des premières causes d'incapacité dans le monde et sont devenus un problème important de santé publique [OMS, 2022]. En effet, depuis plusieurs décennies, la prévalence des troubles musculosquelettiques prend de l'ampleur en raison des modifications aux habitudes de vie, du vieillissement de la population et de l'état de chronicisation des conditions [GTCD, 2019; WHO, 2015]. La grande quantité et l'importante diversité des troubles musculosquelettiques ne permettent pas d'estimer avec précision la prévalence globale ainsi que les coûts leur étant associés au Canada [GTCD, 2019].

Les différentes affections du système musculosquelettique peuvent être à la source de douleurs diverses. De plus, les douleurs musculosquelettiques ressenties peuvent être liées à diverses étiologies et être de nature variable dans le temps, pouvant avoir pour effet de complexifier le diagnostic et, conséquemment, les traitements pertinents à prescrire à la personne atteinte.

Les douleurs chroniques dont la présence persiste ou est récurrente depuis plus de trois mois [Treede *et al.*, 2015] entraînent souvent des conséquences importantes sur les activités de la vie quotidienne, le travail, l'utilisation des soins de santé et le bien-être des personnes atteintes [Bonanni *et al.*, 2022; Conradi, 2022; GTCD, 2019]. La perception de la douleur est par ailleurs différente selon les individus et est influencée par divers facteurs psychosociaux (p. ex. émotions, contextes social et environnemental, croyances, etc.) [Campbell *et al.*, 2024; Bonanni *et al.*, 2022; Conradi, 2022; GTCD, 2019].

Considérée comme une modalité de la médecine dite régénérative, la prolothérapie est un traitement non chirurgical qui consiste à injecter une solution irritante – en particulier une solution hyperosmolaire de dextrose/glucose – dans les articulations, les ligaments ou les tendons, ce qui favoriserait la réparation et la croissance des tissus. Utilisée conjointement à d'autres modalités de traitement comme la physiothérapie, elle vise à soulager certains types de douleur musculosquelettique chronique ou persistante engendrée par exemple par des tendinopathies, des ligamentopathies ou de l'ostéoarthrose (OA), chez des personnes réfractaires aux traitements conventionnels (p. ex. l'injection de corticostéroïdes). La prolothérapie n'est actuellement pas couverte par le régime d'assurance maladie du Québec, comme c'est le cas également ailleurs au Canada et dans d'autres pays similaires.

³ OMS (2024). CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidité. 15 Maladies du système musculosquelettique [site Web]. Disponible à : <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/fr#1473673350> (consulté le 27 juin 2024).

Mandat

En 2013, l'INESSS a publié un rapport portant sur l'utilisation de la prolothérapie dans le traitement des affections musculosquelettiques. Celui-ci concluait que, dans l'ensemble, les preuves tirées des essais cliniques randomisés retenus ne permettaient pas de soutenir l'utilisation de la prolothérapie pour les affections musculosquelettiques examinées.

Comme les études sur cette option thérapeutique sont plus abondantes qu'il y a 10 ans et qu'elle a gagné en popularité, le Collège des médecins du Québec (CMQ) a demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) de mettre à jour les données relatives à l'efficacité et à l'innocuité de la prolothérapie dans le traitement de la douleur musculosquelettique chronique.

1 MÉTHODOLOGIE

1.1 Questions d'évaluation

Les questions suivantes ont guidé les travaux d'évaluation de l'INESSS en lien avec la pratique de la prolothérapie dans le traitement de la douleur musculosquelettique chronique.

Question 1 : Quelles sont les pratiques cliniques reconnues de prolothérapie pour soulager des personnes souffrant de douleur musculosquelettique chronique?

Question 2 : Quelle est l'efficacité de la prolothérapie chez les personnes souffrant de douleur musculosquelettique chronique, et pour quelles indications cliniques?

Question 3 : Quel est l'impact de la prolothérapie sur la qualité de vie des personnes souffrant de douleur musculosquelettique chronique?

Question 4 : Quelle est l'innocuité de la prolothérapie chez les personnes souffrant de douleur musculosquelettique chronique?

1.2 Stratégie de repérage de l'information scientifique

Une stratégie de recherche de la littérature scientifique a été élaborée par une conseillère en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec la professionnelle scientifique responsable du dossier. La conseillère en information scientifique (K.B.) a documenté ce processus. La recherche documentaire a été limitée aux documents publiés entre 2012 et mars 2024 et les résultats ont été limités aux documents publiés en anglais ou en français.

Deux recherches documentaires distinctes ont été réalisées pour répondre aux questions d'évaluation. Une première recherche a permis de repérer les revues systématiques (RS) et la littérature grise pour les questions portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'intervention (Q2 et Q4) avec pour objectifs d'identifier les indications cliniques et les résultats d'intérêt étudiés, de cerner les enjeux liés à la littérature existante, de consolider les critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature et d'évaluer la possibilité que certaines de ces revues puissent servir d'assises pour répondre à l'une ou l'autre des questions. Une deuxième recherche a été effectuée au cours du projet afin de repérer des études primaires pour les questions portant sur l'efficacité et l'innocuité (Q2 et Q4), mais également pour la question concernant l'impact sur la qualité de vie (Q3).

Littérature scientifique

La recherche de la littérature scientifique a été effectuée dans les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase et EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database, Cochrane Central Register of Controlled Trials) le 7 septembre 2023 (première recherche) et le 23 octobre 2023 (deuxième recherche) en tenant compte des

concepts suivants : prolothérapie, injection de glucose ou de dextrose, douleur musculosquelettique, efficacité, innocuité, qualité de vie.

Élaborées d'abord dans MEDLINE, les stratégies ont fait l'objet d'une révision par un second conseiller en information scientifique (R.L.) et ont été par la suite adaptées pour chacune des bases de données consultées. Une mise à jour des deux recherches a été effectuée en mars 2024 avec une surveillance manuelle jusqu'à la fin du projet. Les deux recherches de la littérature scientifique excluaient des types de publication comme les éditoriaux, les commentaires et les résumés de conférence ainsi que les références spécifiques aux études animales. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées pour trouver d'autres publications pertinentes. Les stratégies de recherche de la littérature scientifique sont détaillées à l'[annexe A](#) du document *Annexes complémentaires*.

Littérature grise

Une recherche de la littérature grise a été réalisée par la conseillère en information scientifique (K.B.) et complétée par une seconde recherche réalisée par les membres de l'équipe de projet. Les sites Web gouvernementaux, de santé publique, d'associations scientifiques et d'organisations qui ont publié des rapports d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS), des guides de pratique clinique (GPC), des lignes directrices, des déclarations de consensus ou de position ou d'autres documents d'encadrement s'intéressant à la gestion des troubles musculosquelettiques et qui pourraient avoir considéré la prolothérapie ont été consultés. Des sites Web d'organisations de pays dont le réseau de la santé et les pratiques cliniques ont des similitudes avec ceux du Québec (p. ex. États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande, France, Angleterre, Écosse) et de réseaux nationaux et internationaux qui utilisent la prolothérapie dans le traitement des douleurs musculosquelettiques chroniques ont également été examinés. Enfin, les moteurs de recherche Tripdatabase, Guideline Central, Google et Google Scholar ont été interrogés. Une liste des sites consultés est présentée à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*.

1.3 Critères de sélection des études

L'annexe B du document *Annexes complémentaires* présente le processus de sélection des études sous forme de diagramme de flux à l'aide de l'outil PRISMA (figures B-1 et B-2). Les critères de sélection détaillés sont présentés au [tableau 1](#). Ils reposent sur le modèle PICOS auquel d'autres éléments sont ajoutés, comme la période de recherche et le type de publication.

Pratiques cliniques reconnues de prolothérapie pour soulager des personnes souffrant de douleur musculosquelettique chronique (question 1)

Pour identifier les pratiques cliniques reconnues de la prolothérapie, les publications priorisées étaient les GPC, les guides de bonnes pratiques, les lignes directrices, les

consensus d'experts, les déclarations ou énoncés de positions sur la gestion des personnes souffrant de douleur musculosquelettique chronique.

Efficacité et impact sur la qualité de vie de la prolothérapie (questions 2 et 3)

Pour répondre aux questions 2 et 3, les publications priorisées incluent les rapports d'ETMIS, les RS, les essais cliniques randomisés (ECR) et les études comparatives avant-après (ECAA) non randomisées. Les études non comparatives (ENC) avec différents devis qui traitent de l'efficacité de la prolothérapie pour la gestion de la douleur musculosquelettique chronique ont aussi été répertoriées à des fins de transparence, mais n'ont pas servi à l'élaboration des constats.

Innocuité de la prolothérapie (question 4)

Pour répondre à la question 4, les publications priorisées incluent les rapports d'ETMIS, les RS, les ECR et les ECAA.

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature (éléments PICOS)

	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
P – Population (patient/usager/maladie/ condition) d'intérêt	Personnes âgées de 18 ans et plus avec un trouble musculosquelettique entraînant une douleur pouvant être considérée comme chronique	▪ Personnes âgées de moins de 18 ans* ▪ Personnes avec une douleur de moins de 3 mois liée à un trouble musculosquelettique ▪ Personnes avec douleurs ou troubles lombaires, cervicaux, pelviens, respiratoires, hypermobilité, fibromyalgie et douleur myofasciale chronique, maux de tête ▪ Personnes avec douleur neuropathique : syndrome du tunnel carpien, piégeage du nerf radial, neuropathie ulnaire, syndrome du défilé thoracique neurogène, affection neuropathique ▪ Personnes avec douleur liée à un cancer, à des maladies auto-immunes (p. ex. arthrite inflammatoire, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite, etc.) ou au syndrome de Tietze ▪ Personnes avec des douleurs temporomandibulaires[†] ▪ Personnes ayant subi une chirurgie au site concerné dans l'année précédente

	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
I - Intervention d'intérêt	Injection de dextrose/glucose combinée ou non à un anesthésiant (p. ex. procaïne, lidocaïne), à une solution saline (solution de NaCl) ou à de l'eau	■ Dextrose combiné ou non à du morrhuate de sodium ou à du phénol ou à du manganèse, ou à des CS, ou à du sang autologue ou à des hormones de croissance (somatropine), ou à de la diathermie à ondes courtes ■ Injections de dextrose intramusculaires ou dans un nerf
C - Comparateur d'intérêt	■ Soins habituels, traitements conservateurs, thérapies conservatrices (p. ex. physiothérapie, application de glace, orthèse, etc.) ■ Placebo (substance inactive, p. ex. solution saline) ■ Contrôle actif – Injections de CS naturels ou synthétiques (acétonide de triamcinolone, acétate de méthylprednisolone), d'agents de viscosupplémentation (acide hyaluronique et ses dérivés), de PRP, de toxine botulique, de sérum autologue, d'érythropoïétine, d'oxygène-ozone – Exercice physique (p. ex. physiothérapie, programme d'exercices, thérapie physique) – Thérapie par ondes de choc radiales – Phonophorèse – Radiofréquence pulsée ■ Sham (même procédure d'injection que l'intervention, mais sans l'agent qui est censé être thérapeutique, p. ex. aiguille sèche)	■ Chirurgie ■ Prolothérapie, autres concentrations ou autres sites d'injection que l'intervention de prolothérapie évaluée ■ Prolothérapie dans un nerf ■ Prolothérapie + exercices ■ Injections d'agents sclérosants (p. ex. polidocanol) ■ CS oraux ou opioïdes oraux ou en timbre
O (Outcomes) - Types de résultats d'intérêt	<u>Recommandations d'indications ou de contre-indications de la prolothérapie</u> <u>Efficacité</u> ■ Réduction de la douleur ■ Amélioration du niveau fonctionnel : – force – raideur ou amplitude des mouvements – dextérité – vitesse – œdème – inconfort <u>Qualité de vie</u>	s.o.

	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
	- Qualité de vie mesurée avec un outil de mesure ou une échelle objective ou subjective <u>Innocuité</u> - Effets indésirables graves (létaux ou susceptibles de mettre la vie en danger ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité importante ou durable) - Effets indésirables (p. ex. infections, raideur, problème cutané, allergie, céphalée, démangeaison, œdème, douleur liée à la procédure)	
S (Study Design) – Devis d'étude	RS[†] (avec ou sans méta-analyse), revues de la portée et revues rapides, études primaires (ECR, études comparatives, cas-témoins et séries de cas et études qualitatives)	- Revue narratives - Revue des revues - Rapport de cas - Études in vitro et sur les animaux
Type de publication	- Rapports, articles scientifiques, chapitre de livre - Documents d'encadrement, rapports d'évaluation des technologies de la santé (ETS et ETMIS) - GPC et lignes directrices	- Résumés de congrès/colloques - Éditoriaux - Commentaires - Protocole ou étude en cours - Articles non indexés dans les bases de données retenues
Période de recherche	2012 à 2024	

* Ce qui excluait d'office toutes les conditions qui sont propres à la population pédiatrique comme la maladie d'Osgood-Schlatter et le syndrome d'Ehlers-Danlos.

† À noter que les douleurs temporomandibulaires sont déjà prises en charge par les dentistes et autres spécialistes dentaires ayant une formation supplémentaire en problèmes temporomandibulaires.

‡ Toutes les revues retenues devaient inclure une majorité d'études primaires qui répondaient aux critères de sélection.

Sigles et acronymes : CS : corticostéroïdes; ECR : essais cliniques randomisés; ETS : évaluation des technologies en santé; ETMIS : évaluation des technologies et modes d'intervention en santé; GPC : guide de pratique clinique; NaCl : chlorure de sodium; PICOS : *Population-Intervention-Comparator-Outcome-Study design*; PRP : plasma riche en plaquettes; RS : revue systématique; s.o. : sans objet.

1.3.1 Aspects exclus

La définition de la prolothérapie étant très variable dans la littérature, toute solution injectée dans les ligaments, tendons ou articulations qui n'inclut pas de dextrose/glucose (ou autre sucre similaire) n'a pas été considérée comme l'intervention évaluée dans ce projet. Ainsi, les injections d'acide hyaluronique ou de plasma riche en plaquettes (PRP), par exemple, ont été uniquement retenues comme comparateurs, si cela était jugé pertinent.

À la lumière d'échanges avec des informateurs clés et des informations colligées durant la revue exploratoire, certaines indications de prolothérapie observées dans la littérature pour des douleurs liées à la lombalgie, à la cervicalgie, à l'hypermobilité, au syndrome du canal carpien, aux troubles temporomandibulaires ou au syndrome de fibromyalgie et à

la douleur myofasciale chronique n'ont pas été considérées dans ce document puisque certaines douleurs peuvent être d'origine neurologique auxquelles s'ajoute la coexistence de facteurs de risque ou causals d'ordre psychosocial, complexifiant la condition. Des traitements réputés efficaces et sécuritaires semblent disponibles pour traiter la douleur associée à certaines de ces conditions, notamment pour les douleurs lombaires [Hegmann *et al.*, 2021; Kaiser Permanente, 2021].

1.4 Procédure de sélection des publications

La sélection de la littérature a été faite en deux étapes par un évaluateur : un premier tri permettant de retenir les études ou documents pertinents à partir des titres et résumés et un second tri effectué suivant une lecture complète des documents. Les titres et les résumés évalués ont été réévalués de façon indépendante par un deuxième examinateur (10 %), ainsi que la sélection finale (25 %). Les raisons de l'exclusion des études non retenues sont présentées à l'[annexe C](#) du document *Annexes complémentaires*.

1.5 Gestion des références

La gestion des publications a été effectuée à l'aide du logiciel EndNote. Les professionnels du service d'information scientifique (SIS) ont fourni à l'équipe de projet un fichier EndNote contenant les résultats du repérage d'information, auquel l'équipe de projet a ajouté toutes publications repérées manuellement. Un fichier EndNote et un fichier Excel ont été utilisés pour la sélection initiale des études et pour consigner les décisions d'exclusion sur la base des titres et résumés. Tous les fichiers EndNote, Excel et les publications (PDF) liés au projet ont été enregistrés dans un dossier du répertoire des projets scientifiques de la Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé et gérés par les membres de l'équipe de projet en plus d'être rendus accessibles aux personnes autorisées.

1.6 Extraction des données issues de la littérature

L'extraction des données a été effectuée par une professionnelle scientifique (C.C.) à l'aide de tableaux d'extraction Excel préétablis élaborés à partir des questions d'évaluation et des éléments PICOS. Le tableau d'extraction a été préalablement testé pour en assurer la reproductibilité. Des ajustements ont été apportés en fonction du type des documents retenus.

1.7 Analyse et synthèse des données issues de la littérature

Les données extraites ont été présentées sous forme de synthèse narrative et de tableaux des résultats pour chacune des questions d'évaluation. Au moins 10 % des données extraites ont fait l'objet d'une contre-vérification par une seconde professionnelle scientifique (C.C. ou J.B.).

1.8 Appréciation de la qualité et des limites des publications sélectionnées

L'évaluation de la qualité des documents d'encadrement a été réalisée avec la grille AGREE-II (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Instrument-II*) par une professionnelle scientifique (J.B.) (annexe E, tableau E-1 du document *Annexes complémentaires*).

L'évaluation de la qualité des ECR et des ECAA a été réalisée avec l'outil MMAT (*Mixed Methods Appraisal Tool*) par une professionnelle scientifique en santé (J.B.) (annexe E, tableaux E-2 à E-6 du document *Annexes complémentaires*).

Pour tous les autres documents retenus (revues scientifiques, ENC), les risques de biais et les limites des études sélectionnées ont été rapportés de façon narrative, sans évaluation systématique de la qualité à l'aide d'outils validés.

1.9 Formulation des constats

Les constats sur les questions d'évaluation ont été formulés en tenant compte de la cohérence des résultats qui sont ressortis des différents devis d'études, du nombre et de la qualité méthodologique des études.

1.10 Validation scientifique et assurance qualité

La validation scientifique et l'assurance qualité du présent rapport ont été effectuées par des lecteurs internes et deux lectrices externes. Ces dernières ont été choisies parce qu'elles n'avaient pas participé aux autres étapes des travaux et qu'elles possédaient une expertise en gestion de la douleur musculosquelettique chronique.

2 PROBLÉMATIQUE

2.1 Troubles musculosquelettiques

Les troubles musculosquelettiques ou affections ostéo-articulaires se définissent comme des affections de l'appareil locomoteur touchant à la fois les os, les articulations, les muscles, les ligaments et les tendons (CIM-11, section 15) [OMS, 2022; Gbaya *et al.*, 2011]. Il existe plusieurs types de troubles affectant un nombre important de personnes [OMS, 2022]. Par exemple, la tendinite et l'épicondylite latérale sont des causes fréquentes des douleurs aux tendons; les entorses constituent la cause la plus fréquente de douleur ligamentaire, alors que la douleur articulaire peut être liée ou non à l'arthrite ou à l'OA. Une douleur sous le talon est souvent causée par la fasciite (ou fasciopathie) plantaire [Caratun *et al.*, 2018]. La prévalence de ces atteintes est difficile à évaluer et varie selon les populations et les contextes de vie, mais prend de l'ampleur en raison notamment du vieillissement de la population et des modifications aux habitudes de vie [GTCD, 2019]. Ces affections peuvent être soudaines et de courte durée, mais peuvent aussi devenir une pathologie se maintenant dans le temps, entraînant parfois un handicap permanent [OMS, 2022].

2.1.1 Douleur chronique

Selon l'International Association for the Study of Pain (IASP⁴), trois mécanismes sous-tendent la douleur :

- nociceptive : douleur normalement ressentie lors d'une lésion aux tissus non nerveux causée par l'activation des nocicepteurs du système nerveux somatique périphérique;
- neuropathique : douleur occasionnée par une lésion ou une condition pathologique touchant le système nerveux somatique;
- nociplastique : douleur engendrée par une altération de la perception des nocicepteurs sans qu'il y ait de lésion réelle ou pressentie aux tissus ou au système nerveux somatique.

Dans sa forme aiguë, la douleur est fréquemment nociceptive; cependant, elle peut présenter une composante neuropathique. Dans la douleur chronique, les mécanismes neuropathiques et/ou nociplastiques sont souvent impliqués, mais la composante nociceptive peut aussi être présente [GTCD, 2019]. À ces mécanismes peut s'ajouter le phénomène de sensibilisation centrale qui est une réactivité accrue des nocicepteurs du système nerveux central comparativement à leur seuil normal de réponse (IASP⁵).

La douleur chronique peut être de nature primaire, à savoir sans cause déterminée ou persistant suivant la guérison complète de la lésion, ou secondaire lorsqu'il s'agit d'un

⁴ International Association for the Study of Pain (IASP) (2021). Terminology. Pain terms and definitions [site Web]. Disponible à : <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/> (consulté le 14 juin 2024).

⁵ *Ibid.*

symptôme d'une condition sous-jacente [Bonanni *et al.*, 2022; GTCD, 2021]. Le caractère chronique d'une douleur signifie une présence persistante ou récurrente depuis plus de trois mois [GTCD, 2019; Treede *et al.*, 2015].

Des critères diagnostiques standardisés pour la douleur chronique (MG30) sont inclus dans la version 11 de la Classification internationale des maladies (CIM-11⁶) et font de la douleur une condition en soi. La douleur musculosquelettique chronique primaire (MG30.02) est un sous-diagnostic de la douleur chronique primaire et est de nature multifactorielle (facteurs biologiques, psychologiques, sociaux) ([GTCD, 2019]; CIM-11). D'autres diagnostics peuvent être à la source de douleurs musculosquelettiques chroniques regroupées sous le vocable douleur musculosquelettique chronique secondaire (MG30.3), dont les causes peuvent être locales ou systémiques notamment (p. ex. une arthrose; CIM-11). La cause de la douleur peut par ailleurs être éloignée du site où elle est ressentie [Muaka Dituba, 2012] ou encore non corrélée à une lésion, observable ou non [Conradi, 2022].

2.1.2 Impact de la douleur musculosquelettique chronique et besoins de santé non comblés

En raison de la nature subjective de la douleur, de l'influence de facteurs divers dans son développement et sa persistance, auxquelles peut s'ajouter l'existence de comorbidités diverses complexifiant la condition des personnes, la douleur chronique ressentie s'avère souvent difficile à gérer, voire mal gérée [GTCD, 2019].

Des besoins de santé non comblés ont été énumérés par différents auteurs pour les personnes vivant des douleurs musculosquelettiques chroniques [Bonanni *et al.*, 2022; OMS, 2022; El-Tallawy *et al.*, 2021] :

- accès entravé aux soins et services diversifiés pouvant être requis pour une réponse adaptée aux besoins;
- évaluation inadéquate de la condition des personnes;
- non-considération des impacts fonctionnels de la douleur;
- non-remboursement de certaines thérapies – notamment celles de nature non médicale (p. ex. physiothérapie);
- qualité de vie et de bien-être sous-optimale (détresse émotionnelle, stigmatisation, incapacités fonctionnelles, y compris de mobilité).

⁶ CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidité [site Web]. Disponible à : <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/fr> (consulté le 16 avril 2024).

Les impacts des troubles musculosquelettiques et de la douleur engendrée peuvent se faire sentir à différents niveaux, tant pour la personne touchée que pour la collectivité [Bonanni *et al.*, 2022; OMS, 2022; El-Tallawy *et al.*, 2021; GTCD, 2019] :

- incapacités des personnes de vaquer aux activités quotidiennes, familiales ou sociales et de travailler, entraînant conséquemment des répercussions financières;
- utilisation importante des soins et services d'un système de santé;
- diminution de la productivité des personnes atteintes et conséquences économiques à l'échelle sociétale.

2.1.3 Gestion de la douleur musculosquelettique chronique

La gestion de la douleur musculosquelettique chronique peut s'avérer complexe en raison des divers facteurs contributifs (médicaux, biopsychosociaux et autres) qui peuvent influencer la perception de la douleur. De plus, les mécanismes sous-tendant la douleur perçue par les personnes (nociceptif, neuropathique, nociplastique) sont d'intérêt pour orienter le plan de traitement [Bonanni *et al.*, 2022]. Ainsi, la gestion des personnes présentant une douleur musculosquelettique chronique requiert une évaluation détaillée qui comprend non seulement un regard sur la gravité (ou l'intensité) de la douleur, mais aussi ses impacts, notamment sur le plan fonctionnel [Bonanni *et al.*, 2022; El-Tallawy *et al.*, 2021; MSSS, 2021].

L'approche de traitement optimale en est ainsi une qui est multidisciplinaire (voire interdisciplinaire) et multimodale [Bonanni *et al.*, 2022; El-Tallawy *et al.*, 2021]. La douleur étant une condition en elle-même, sa gestion doit être faite de façon indépendante de celle de la condition pathologique sous-jacente [Bonanni *et al.*, 2022; MSSS, 2021]. À défaut de pouvoir contrôler la douleur, une diminution des incapacités et des conséquences négatives de la douleur est ciblée [El-Tallawy *et al.*, 2021]. Aux interventions pharmacologiques, médicales et physiques doivent se greffer des interventions psychologiques ainsi que de l'enseignement au patient pour assurer une autogestion adaptée [El-Tallawy *et al.*, 2021; GTCD, 2019].

Le plan de soins des personnes aux prises avec une douleur chronique doit être individualisé, tenant compte de leurs besoins et de leur accessibilité à différents services [Henrard *et al.*, 2017].

Dans le cadre des présents travaux, diverses conditions musculosquelettiques pouvant entraîner une douleur chronique ont été considérées en fonction de la littérature recensée sur la prolothérapie. La gestion de ces conditions peut varier et certaines spécificités selon la condition sont brièvement présentées ci-après.

L'OA est irréversible, mais des traitements peuvent réduire la douleur et aider à mieux bouger. Des recommandations de diverses sources mentionnent :

- l'exercice et la perte de poids pour les personnes en surpoids ou obèses pour l'OA du genou et de la hanche [NICE, 2023; Kolasinski *et al.*, 2020];

- l'orthèse de main pour l'OA articulaire du premier carpo-métacarpien [Kolasinski *et al.*, 2020];
- les médicaments contre la douleur liée à l'OA (acétaminophène, anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS] en vente libre, tels que l'ibuprofène et le naproxène sodique, AINS oraux plus puissants disponibles sur ordonnance et AINS sous forme de gel, appliqué sur la peau au-dessus de l'articulation touchée; duloxétine, médicament de deuxième intention qui peut être utilisé dans le traitement de l'OA du genou lorsque l'acétaminophène ou les AINS ne se sont pas montrés efficaces⁷);
- l'injection intraarticulaire de glucocorticoïde pour l'OA du genou, envisagée pour les douleurs persistantes [Kolasinski *et al.*, 2020].

La plupart des personnes atteintes de fasciite plantaire s'amélioreront en 9 à 12 mois avec des traitements conservateurs non chirurgicaux incluant le repos des activités qui aggravent la douleur, l'application de glace sur la zone douloureuse et des exercices d'étirement [HMS, 2023; Mayo Clinic, 2023]. La thérapie physique et l'utilisation d'appareils spéciaux (attelles de nuit, orthèses, bottes de marche, etc.) peuvent également soulager les symptômes, tout comme la prise d'AINS en vente libre [HMS, 2023].

L'American College of Foot and Ankle Surgeons [Schneider *et al.*, 2018] a pris position sur le fait qu'un traitement approprié pour la fasciite plantaire nécessite une compréhension suffisante de la chronicité des symptômes et juge que les traitements suivants sont appropriés :

- le support biomécanique;
- les étirements;
- les injections de corticostéroïdes.

Pour les troubles du coude (épicondylite latérale), l'American College of Occupational and Environmental Medicine [Hegmann *et al.*, 2018] recommande les éléments de gestion suivants :

- un examen physique approfondi puisque la douleur pourrait provenir du cou, de l'épaule ou de la poitrine;
- des traitements conservateurs non chirurgicaux incluant le repos des activités qui aggravent la douleur, l'application de glace et de chaleur, des exercices adaptés, la prise d'AINS en vente libre ou d'acétaminophène, et les équipements adaptatifs;

⁷ Société de l'arthrite du Canada (2024). Guide des médicaments. Duloxétine [site Web]. Disponible à : <https://arthritis.ca/traitement/medicaments/guide-des-medicaments/medications/duloxetine#:~:text=La%20dulox%C3%A9tine%20est%20un%20m%C3%A9dicament,s%20e%20sont%20pas%20montr%C3%A9s%20efficaces> (consulté le 18 avril 2024).

- les AINS sous forme topique (niveau de preuve B – modérément recommandé);
- les injections de corticostéroïdes dans certains cas, si les autres traitements n'ont pas fonctionné (niveau de preuve C – recommandé).

Pour les troubles de l'épaule, l'American Academy of Family Physicians [Burbank *et al.*, 2008] mentionne que l'efficacité des traitements dépend de la précision du diagnostic :

- la modification des activités, particulièrement pour les atteintes de la coiffe des rotateurs et les capsulites, et la prise de médicaments analgésiques (acétaminophène et AINS) sont les traitements initiaux dans la plupart des cas;
- si cela n'apporte pas d'amélioration, la thérapie physique (chaleur, glace, ultrasons, étirements, exercices de renforcement) qui se concentre sur le diagnostic précis est indiquée surtout pour les troubles de la coiffe des rotateurs;
- des injections de corticostéroïdes combinées à un anesthésiant local peuvent être utilisées seules ou en combinaison avec la thérapie physique, bien qu'il y ait peu de preuves pour en soutenir ou réfuter l'utilisation.

Les personnes souffrant d'une douleur musculosquelettique chronique qui n'est pas soulagée par une gestion conventionnelle après quelques mois se tournent de plus en plus vers d'autres types de traitements.

Parmi ces interventions, les punctures physiothérapiques à l'aiguille sèche sont complémentaires à la physiothérapie et servent à désactiver les points gâchettes (*trigger point*) myofasciaux [FCPQ, 2016]. Les injections de dextrose, de PRP, d'acide hyaluronique, de toxine botulique, d'érythropoïétine, de sang autologue, d'oxygène-ozone, la thérapie extracorporelle par ondes de choc radiales (TOCr), les radiofréquences pulsées ou l'acupuncture sont parfois essayées avant que la personne ne soit orientée vers une chirurgie. Les preuves d'efficacité de certains de ces traitements sont souvent insuffisantes pour que des associations scientifiques ou sociétés savantes formulent une recommandation favorable pour les indications mentionnées ci-dessus [Lapner *et al.*, 2022; Schneider *et al.*, 2018].

2.1.4 Principaux outils de mesure utilisés dans l'évaluation de la douleur, du niveau de fonctionnalité et de la qualité de vie

Plusieurs outils de mesure utilisés pour différents aspects de l'évaluation de la douleur et du niveau de fonctionnalité existent, et ce, pour différentes conditions de santé, et certains d'entre eux ont été utilisés dans les études considérées dans le présent document. Quelques études repérées dans le cadre du présent projet ont également fait l'évaluation de la qualité de vie liée à la santé (QVLS), et deux questionnaires ont été utilisés à cet effet. Le [tableau 2](#) montre une description sommaire des différents outils utilisés dans les études retenues.

Tableau 2 Description des principaux outils de mesure utilisés dans l'évaluation de la douleur, du niveau fonctionnel et de la qualité de vie dans les études retenues

Outil	Description	Référence
Évaluation de la douleur		
Échelle numérique d'intensité de la douleur (en anglais, <i>Numerical Rating Scale – NRS</i>)	Mesure subjective qui évalue l'intensité de la douleur à l'aide d'une échelle entre 0 (absence de douleur) et 10 (la pire douleur imaginable). La personne est invitée à choisir le chiffre correspondant à l'intensité de sa douleur au cours des 24 dernières heures (ou des 7 derniers jours). Score unidimensionnel qui mesure l'intensité de la douleur. Une amélioration d'au moins 2 points sur l'échelle de 0 à 10 est considérée comme une DMCI.	[El-Tallawy <i>et al.</i> , 2021; Alghadir <i>et al.</i> , 2018; Haefeli et Elfering, 2006]
<i>Visual analog scale – VAS</i> (échelle visuelle analogique – EVA, en français)	Mesure subjective qui évalue, à l'aide d'une ligne de 100 mm, le niveau de douleur sur une échelle allant de 0, qui signifie « aucune douleur », à 100, qui signifie « la pire douleur imaginable ». La personne est invitée à faire un trait sur la ligne indiquant l'intensité de la douleur au cours des 24 dernières heures (ou des 7 derniers jours). Score unidimensionnel qui mesure l'intensité de la douleur. Une amélioration d'au moins 20 mm au score EVA est considérée comme une DMCI.	[El-Tallawy <i>et al.</i> , 2021; Alghadir <i>et al.</i> , 2018; Haefeli et Elfering, 2006; Crossley <i>et al.</i> , 2004] https://www.physio-pedia.com/Visual_Analogue_Scale
Évaluation du niveau fonctionnel		
Dynamomètre	Outil de mesure de la force musculaire, en particulier de la force de préhension sans douleur et de la force de préhension maximale.	[Bobos <i>et al.</i> , 2020; Roberts <i>et al.</i> , 2011; Smidt <i>et al.</i> , 2002] https://www.physio-pedia.com/Lateral_Epicondyle_Tendinopathy_Toolkit:_Section_C_-_Outcome_Measures
Goniomètre	Instrument qui mesure l'amplitude (active) des mouvements dans une articulation particulière, p. ex. en flexion avant, abduction, rotation interne et rotation externe de l'épaule.	https://www.physio-pedia.com/Goniometry#:~:text=Validity%20and%20Reliability,-There%20is%20some&text=Reliability%20depends%20on%20the%20joint,estimation%20especially%20with%20inexperienced%20examiners. https://www.nature.com/articles/s41598-023-48344-6
Évaluation de la douleur et du niveau fonctionnel		
<i>Disability of the Arm, Shoulder, and Hand</i> (DASH) ou <i>Quick-DASH</i> (Q-DASH)	DASH : questionnaire autoadministré qui mesure la capacité d'une personne à effectuer certaines activités à l'aide de ses membres supérieurs. Il contient 30 questions dont les réponses se situent sur une échelle de Likert à 5 points. Q-DASH est la version courte du DASH et comporte 11 questions. Le score aux deux tests varie de 0 (aucune incapacité) à 100 (incapacité la plus grave).	https://www.physio-pedia.com/DASH_Outcome_Measure https://strokeengine.ca/en/assessments/disabilities-of-the-arm-shoulder-and-hand-dash/

Outil	Description	Référence
<i>Foot Function Index (FFI)</i>	Questionnaire autoadministré qui mesure l'impact de la pathologie du pied sur la fonctionnalité. Le questionnaire comporte 23 questions réparties en 3 domaines : douleur, incapacité et limitation d'activité. Chaque question est notée sur une échelle de 0 (absence de douleur ou d'incapacité) à 10 (pire douleur imaginable ou incapacité grave).	https://www.physio-pedia.com/Foot_Function_Index_(FFI) https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/foot-function-index
<i>Shoulder Pain and Disability Index (SPADI)</i>	Questionnaire qui évalue la douleur (5 questions) et l'incapacité (8 questions) spécifiques à l'épaule. Chaque question est totalisée et convertie en un score sur 100 – un score plus élevé indique un degré plus élevé d'incapacité.	https://www.physio-pedia.com/Shoulder_Pain_and_Disability_Index_(SPADI) https://www.physiotutors.com/questionnaires/shoulder-pain-disability-index-spadi/
<i>Western Ontario McMaster Universities osteoarthritis (WOMAC) Index</i>	Questionnaire autoadministré utilisé dans l'évaluation de l'OA du genou et de la hanche composé de 24 items qui comporte 3 sous-échelles. Les réponses aux questions du test sont notées sur une échelle de 0 à 4; des scores plus élevés indiquent une douleur, une raideur et des limitations fonctionnelles plus graves.	https://www.physio-pedia.com/WOMAC_Osteoarthritis_Index https://www.womac.com/ Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index RehabMeasures Database (sralab.org)
<i>Western Ontario Rotator Cuff (WORC) Index</i>	Questionnaire autoadministré spécifique à une atteinte de la coiffe des rotateurs, qui se compose de 21 questions sur les domaines suivants : symptômes physiques, sports/loisirs, travail, bien-être social et émotionnel. Chaque question est notée sur une échelle de 100 mm avec un score total de 0 à 2100, un score plus élevé indiquant une détérioration de la fonctionnalité et une moins bonne qualité de vie.	https://www.physio-pedia.com/Western_Ontario_Rotator_Cuff_(WORC)_Index https://www.fullphysio.com/outils-cliniques-et-therapeutiques/worc-western-ontario-rotator-cuff-index#:~:text=Le%20WORC%20a%20d%C3%A9montr%C3%A9%20une,(%C3%A9l%C3%A9ment%20de%20la%20sensibilit%C3%A9)
<i>Patient-Rated Tennis Elbow Evaluation (PRTEE)</i>	Questionnaire autorapporté, spécifique aux troubles du coude, composé de 5 items de douleur et de 10 items d'incapacité fonctionnelle sur des échelles d'évaluation numérique de 0 à 10 points. Une diminution du score PRTEE d'au moins 9 points est considérée comme un changement minimal détectable alors qu'une diminution d'au moins 11 points est considérée comme une DMCI.	https://www.physio-pedia.com/Lateral_Epicondyle_Tendinopathy_Toolkit:_Section_C_-_Outcome_Measures
Qualité de vie		
EQ-5D-5L	EQ-5D-5L se compose du système descriptif des états de santé (EQ-5D) et de l'échelle visuelle analogique EQ (EQ VAS). EQ-5D comporte 5 domaines : mobilité, soins personnels, activités habituelles, douleur/inconfort et anxiété/dépression. EQ VAS : évaluation par un individu de sa qualité de vie globale actuelle liée à la santé sur une échelle allant de la meilleure santé imaginable (100) à la pire santé imaginable (0). Une amélioration du score EQ-5D entre 0,037 et 0,069 est considérée comme une DMCI sur le EQ-5D-5L.	https://euroqol.org/ https://experts.mcmaster.ca/display/publication1071945

Outil	Description	Référence
<i>Short Form-36 health survey</i> (SF-36)	Questionnaire sur la qualité de vie liée à la santé autoadministré qui comprend 8 échelles, lesquelles mesurent l'état de santé général, le fonctionnement physique, le rôle physique, la douleur corporelle, la vitalité, le rôle émotionnel, le fonctionnement social et la santé mentale. Les sous-échelles vont de 0 à 100, les scores les plus élevés indiquant un meilleur état de santé.	https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html https://www.physio-pedia.com/36-Item_Short_Form_Survey_(SF-36)

Sigles et acronymes : DASH : *Disability of the Arm, Shoulder and Hand*; DMCI : différence minimale cliniquement importante; EVA : échelle visuelle analogique; FFI : *Foot Function Index*; IC : intervalle de confiance; MCS : *mental component summary*; NRS : *Numerical Rating Scale*; OA : ostéoarthrose; PRTEE : *Patient-Rated Tennis Elbow Evaluation*; Q-DASH : *Quick-DASH*; SF-36 : *Short Form-36*; SPADI : *Shoulder Pain and Disability Index*; VAS : *visual analogue scale*; WOMAC : *Western Ontario McMaster Universities osteoarthritis index*; WORC : *Western Ontario Rotator Cuff*.

2.2 Description de la prolothérapie

Le développement de la prolothérapie est attribué au D^r George Hackett qui, dans les années 1950, a proposé l'injection de solutions proliférantes – plus spécifiquement composées de sulfate de zinc, de phénol et de pontocaïne – dans les articulations, les ligaments ou les tendons endommagés [Rabago et Nourani, 2017; Hackett *et al.*, 1958]. Le D^r Gustave A. Hemwall, étudiant du D^r Hackett et principal promoteur de la prolothérapie jusqu'à la fin des années 90, a plus tard réalisé que l'injection d'une simple solution de dextrose hypertonique pouvait être utilisée comme agent proliférant [Hauser *et al.*, 2011]. La composition de la solution injectée et les techniques d'administration – qui ont évolué au fil du temps – varieraient selon la condition et sa gravité et selon les préférences du professionnel de la santé [CADTH, 2014]. À ce jour, trois grands types de solutions dites proliférantes ont été utilisées, seules ou en combinaison [DeChellis et Cortazzo, 2011] :

- celles engendrant un choc osmotique composées de dextrose ou de glucose avec une solution saline;
- celles considérées comme des irritants chimiques (généralement le phénol, combiné au dextrose et à la glycérine);
- celles dites activateurs chimiotactiques (morrhuate de sodium, généralement combiné à d'autres substances).

Des irritants mécaniques ont aussi été considérés, notamment la poudre de pierre ponce [Banks, 1991].

L'objectif de la prolothérapie est de favoriser le renforcement des ligaments, des tendons et autres tissus conjonctifs dans l'optique de stabiliser l'articulation [Hsu *et al.*, 2023; RACGP, 2018].

Afin de répondre aux questions d'évaluation, seule la littérature sur la prolothérapie contenant une solution hyperosmolaire de dextrose ou de glucose combinée ou non à un anesthésiant, à de l'eau saline ou à de l'eau a été ici considérée. Le terme prolothérapie dans le texte réfère donc à la prolothérapie au dextrose qui engendre un choc osmotique, puisqu'il s'agit de la solution couramment utilisée en pratique clinique québécoise.

2.2.1 Mécanisme d'action

L'hypothèse proposée quant au mécanisme d'action est que la prolothérapie entraînerait une irritation et une inflammation localisées; une cascade inflammatoire en résulterait, favorisant ainsi la guérison en permettant de stimuler la croissance cellulaire, de réparer les tissus environnants et ainsi de diminuer la douleur [Hsu *et al.*, 2023; Hauser *et al.*, 2011]. À ce jour, cette hypothèse n'a pas encore été prouvée [Chutumstid *et al.*, 2023; Fong *et al.*, 2023].

La prolothérapie se distingue des injections de PRP et des agents de viscosupplémentation (p. ex. dérivés d'acide hyaluronique) par l'absence d'agents biologiques [Hsu *et al.*, 2023; Bedi *et al.*, 2020] et par son mécanisme présumé de réparation tissulaire [Frenkel, 2014; DeChellis et Cortazzo, 2011].

2.2.2 Champs thérapeutiques et indications cliniques

La prolothérapie vise à soulager les douleurs liées à deux champs thérapeutiques principaux, soit les troubles arthrosiques et les troubles des tissus fibreux (tendons, ligaments, fascia ou aponévroses).

La prolothérapie est fréquemment utilisée dans les douleurs liées à l'OA du genou et de la main, à la tendinopathie de la coiffe des rotateurs, à l'épicondylite, à la tendinopathie d'Achille et à la fasciite plantaire [Hsu *et al.*, 2023].

D'autres indications ont aussi fait l'objet de publications sur la prolothérapie, notamment la lombalgie, la cervicalgie, l'hypermobilité, le syndrome du canal carpien, le syndrome de fibromyalgie et le trouble temporomandibulaire. Ces indications sont toutefois exclues du présent rapport.

2.2.3 Protocoles de prolothérapie

La prolothérapie peut être administrée de différentes manières, mais il existerait deux techniques de référence dans la littérature, soit la technique Hackett et la technique Lyftgot. La méthode traditionnelle de Hackett consiste à injecter une solution dans la jonction fibro-osseuse des ligaments ou des tendons, alors que la méthode périneurale de Lyftgot consiste à injecter du dextrose dans les tissus sous-cutanés pour induire la guérison [Lyftgot, 2007; Hackett, 1953].

Par ailleurs, il n'existe aucun protocole standardisé de prolothérapie et les approches diffèrent généralement selon la composition de la solution injectée (concentration de dextrose et présence d'agents anesthésiants, de solution saline ou d'eau), le volume, la fréquence des injections, ainsi que l'utilisation de co-interventions [Hsu *et al.*, 2023; Dagenais *et al.*, 2008]. Il existe également beaucoup d'hétérogénéité en ce qui concerne les sites tissulaires injectés (intra, péri, extra articulaire, ligamentaire, etc.), les méthodes (échoguidée ou par palpation), le nombre d'injections effectuées en une seule session et le nombre total de sessions.

2.2.4 Statut réglementaire et couverture d'assurance au Québec et ailleurs pour la prolothérapie

Le principal ingrédient de la prolothérapie, le dextrose, a reçu une approbation de Santé Canada pour être injecté sous forme de dextrose USP 5 % et 10 % comme source d'eau et de calories pour le rétablissement hydroélectrolytique et sous forme concentrée à 50 % pour le traitement de l'hypoglycémie d'origine insulinaire afin de redresser la glycémie par injection intraveineuse⁸. Aucune approbation de Santé Canada pour l'administration de dextrose injectable n'a cependant été trouvée pour une utilisation dans les articulations, ligaments et autres tissus fibreux.

Contrairement à la pratique courante d'injection de corticostéroïdes pour la douleur musculosquelettique chronique, la prolothérapie n'est pas couverte par le régime public du Québec (RAMQ). L'intervention ne semble pas couverte publiquement dans d'autres provinces canadiennes ou pays ayant un système de santé comparable au nôtre. Aux États-Unis, l'assureur public Medicare ne couvre pas les coûts associés à la prolothérapie, mais certaines compagnies d'assurances privées approuvées par Medicare pour offrir des plans de type Advantage pourraient accepter de le faire [Medicare, 2024]. Selon Rabago et ses collaborateurs [2015], la plupart des personnes paient de leur poche, bien que certains puissent se faire rembourser par leurs assurances privées suivant une autorisation préalable; la procédure de prolothérapie coûterait environ 200 \$ US par séance d'injection.

⁸ <https://pmph.hpfb-dgpcsa.ca/dhpc/resource/18824>.

3 RÉSULTATS

3.1 Pratiques cliniques en prolothérapie

Afin de répondre à la question sur les pratiques cliniques reconnues de prolothérapie pour soulager des personnes souffrant de douleur musculosquelettique chronique, la recherche approfondie de la littérature scientifique et de la littérature grise a permis de repérer quelques documents d'encadrement (lignes directrices, déclarations de position) qui font des recommandations ou ont des positions sur la prolothérapie parmi diverses interventions thérapeutiques ([tableau 3](#)).

La revue de la littérature n'a cependant pas permis de repérer de GPC ou autres documents d'encadrement spécifiques à la prolothérapie et la presque totalité des 8 documents répertoriés mentionnaient la prolothérapie dans le traitement de certains troubles musculosquelettiques sans toutefois définir l'intervention ni détailler la composition de la solution injectée.

Tableau 3 Données extraites des documents d'encadrement contenant des recommandations ou des positions sur la prolothérapie

Auteur/organisme, année (Pays)	Type de document	Objectif (type de revue et méthode)	Indication (n ^{bre} d'études traitant de prolothérapie)	Recommandation/énoncé de position	Méthodologie d'évaluation du niveau de preuve
Sconfienza <i>et al.</i> [2022a] pour ESSR (plusieurs pays européens)	Déclaration de consensus	Rapporter les déclarations fondées sur des preuves pour les indications cliniques de procédures interventionnelles musculosquelettiques guidées par l'imagerie du pied et de la cheville (examen de la littérature et méthode Delphi)	Tendinite au talon d'Achille (1 étude) Lésions ostéochondrales du talus (1 étude)	Lorsque guidée par échographie, la prolothérapie pour la tendinite au talon d'Achille serait sans danger et réalisable, mais les preuves provenant d'ECR sont insuffisantes pour la recommander face aux thérapies conservatrices (preuve de niveau 1; 100 % d'accord). La prolothérapie est une méthode sûre pour traiter des lésions ostéochondrales du talus avec des résultats prometteurs, mais les preuves d'efficacité sont limitées (preuve de niveau 4; 100 % d'accord).	<i>Oxford Center for evidence-based medicine levels of evidence</i> (niveaux 1 à 5) Le consensus était considéré comme fort si plus de 95 % des experts étaient d'accord avec la déclaration ou large si cette proportion était de plus de 80 % mais inférieure à 95 %. Les résultats du consensus basé sur la méthode Delphi ont été utilisés pour rédiger le document qui a été partagé avec tous les membres du panel pour approbation finale.
Sconfienza <i>et al.</i> [2022b] pour ESSR (plusieurs pays européens)	Déclaration de consensus	Réviser la littérature existante et mettre en lumière certaines controverses associées à des procédures interventionnelles pour le genou, notamment le rôle du guidage par imagerie, ainsi qu'à l'efficacité des médicaments injectés en routine et faire des déclarations fondées sur les preuves d'indications cliniques. (examen de la littérature et méthode Delphi)	OA du genou (1 étude) et tendinopathie rotulienne (3 études)	L'injection de médecine régénérative (dont la prolothérapie) guidée par échographie, pour l'OA du genou, a été rapportée comme présentant un bénéfice clinique en soulageant la douleur et en améliorant la fonctionnalité, mais il manque d'ECR (preuve de niveau 3; 100 % d'accord). Des traitements échoguidés (dont la prolothérapie) se sont révélés sûrs pour traiter la tendinopathie rotulienne, mais aucune étude ne les a comparés; la supériorité clinique d'un traitement sur un autre doit donc être clarifiée	<i>Oxford Center for evidence-based medicine levels of evidence</i> (niveaux 1 à 5) Le consensus était considéré comme fort si plus de 95 % des experts étaient d'accord avec la déclaration ou large si cette proportion était de plus de 80 % mais inférieure à 95 %. Les résultats du consensus basé sur la méthode Delphi ont été utilisés pour rédiger le document qui a été partagé avec tous les membres du panel pour approbation finale.

Auteur/organisme, année (Pays)	Type de document	Objectif (type de revue et méthode)	Indication (n ^{bre} d'études traitant de prolothérapie)	Recommandation/énoncé de position	Méthodologie d'évaluation du niveau de preuve
				(preuve de niveau 3; 100 % d'accord).	
Sconfienza <i>et al.</i> [2020] pour ESSR (plusieurs pays européens)	Déclaration de consensus	Rapporter les résultats d'une revue des données probantes de la littérature par la méthode Delphi sur les procédures interventionnelles guidées par l'image sur l'épaule avec des déclarations sur les indications cliniques. (examen de la littérature et méthode Delphi)	Tendinopathie du supra-épineux (épaule) (3 études)	La prolothérapie échoguidée pour la tendinopathie du supra-épineux peut réduire la douleur et améliorer la fonctionnalité mieux que le placebo ou la physiothérapie (preuve de niveau 2; 91,1 % d'accord).	<i>Oxford Center for evidence-based medicine levels of evidence</i> (niveaux 1 à 5) Le consensus était considéré comme fort lorsque plus de 95 % des experts étaient d'accord avec la déclaration ou large si cette proportion était de plus de 80 % mais inférieure à 95 %. Les résultats du consensus basé sur la méthode Delphi ont été utilisés pour rédiger le document qui a été partagé avec tous les membres du panel pour approbation finale.
Kolasinski <i>et al.</i> [2020] pour ACR (États-Unis)	Lignes directrices	Élaborer des lignes directrices fondées sur des données probantes pour la prise en charge de l'OA dans le cadre d'une collaboration entre l'ACR et l'Arthritis Foundation, mettant à jour les recommandations de l'ACR de 2012 pour la prise en charge de l'OA de la main, de la hanche et du genou. (RS – mise à jour le 1 ^{er} août 2018 – et consultation d'experts et d'usagers)	OA du genou (2 études), de la hanche (0) et de la main (0)	La prolothérapie est déconseillée chez les personnes souffrant d'OA du genou et/ou de la hanche (faible et très faible niveau de preuve; recommandations conditionnelles contre l'intervention). (aucune recommandation pour l'OA de la main)	Méthode GRADE Dans GRADE, les recommandations peuvent être fortes ou conditionnelles. En général, les recommandations fortes se limitent à des preuves de qualité élevée ou modérée. Des preuves de faible qualité nécessitent presque invariablement une recommandation faible.
Bannuru <i>et al.</i> [2019] pour OARSI (international)	Lignes directrices	Mettre à jour les lignes directrices antérieures de l'OARSI en élaborant des recommandations de traitements axées sur le patient pour les personnes	OA du genou (1 étude), de la hanche (0), de la main (0) et/ou polyarticulaire (n.d.)	La prolothérapie est fortement déconseillée chez les personnes souffrant d'OA du genou, de la hanche ou d'OA polyarticulaire (preuve de faible qualité).	Méthode GRADE Les interventions de niveau 5 ont été fortement déconseillées, ce qui indique qu'il n'existe aucun scénario clinique dans lequel ces traitements seraient

Auteur/organisme, année (Pays)	Type de document	Objectif (type de revue et méthode)	Indication (n ^{bre} d'études traitant de prolothérapie)	Recommandation/énoncé de position	Méthodologie d'évaluation du niveau de preuve
		souffrant d'OA du genou, de la hanche ou d'OA polyarticulaire. (RS – mise à jour le 12 juillet 2018 – et consensus d'experts)			jugés appropriés pour les personnes atteintes d'OA.
Hegmann <i>et al.</i> [2018] pour ACOEM (États-Unis)	Lignes directrices	Mettre à jour les directives de traitements sur les troubles du coude grâce à des processus de révision commencés en 2006 en mettant en évidence certaines des preuves et recommandations développées. (RS – consensus d'experts)	Épicondylite latérale (1 étude)	Aucune recommandation pour ou contre la prolothérapie pour l'épicondylite latérale chronique (preuves insuffisantes).	Méthodologie spécifique à l'ACOEM [Harris <i>et al.</i> , 2017]. Toutes les études ont été évaluées sur le plan de la qualité. Les études de qualité élevée et modérée ont été incluses dans les tableaux de données probantes et le niveau de preuve (A, B ou C) a ensuite été déterminé par le nombre d'études de qualité élevée ou modérée disponibles. Les essais de qualité élevée ou modérée étaient nécessaires à l'élaboration d'orientations thérapeutiques. Les essais de faible qualité ont été exclus en tant que preuves de qualité.
RACGP [2018] (Australie)	Lignes directrices	Présenter les données probantes les plus récentes sur les interventions visant l'OA, autres que l'arthroplastie de la hanche et du genou, et éclairer l'élaboration de recommandations pour les médecins généralistes travaillant dans les soins de santé australiens. (RS des RS et ECR, janvier 2005 à août 2017 – divergence résolue par	OA du genou (1 étude) et de la hanche (1 étude)*	La prolothérapie est déconseillée chez les personnes souffrant d'OA du genou ou de la hanche (faible qualité de preuve; recommandations conditionnelles contre l'intervention).	Conserve uniquement les études de niveau 1 (preuves obtenues à partir d'un examen systématique des études de niveau 2) et de niveau 2 (preuves obtenues à partir d'au moins un ECR correctement conçu) selon la hiérarchie des preuves du National Health and Medical Research Council (NHMRC) + méthode GRADE (une recommandation conditionnelle indique une incertitude quant à

Auteur/organisme, année (Pays)	Type de document	Objectif (type de revue et méthode)	Indication (n ^{bre} d'études traitant de prolothérapie)	Recommandation/énoncé de position	Méthodologie d'évaluation du niveau de preuve
		consensus au sein du groupe de travail)			l'équilibre des avantages et des inconvénients).
Schneider [2018] ACFAS (États-Unis)	Déclaration de consensus	Présenter les outils de diagnostic et les options de traitements les plus courants pour la douleur sous-calcanéenne au talon, et discuter de la pertinence de chacun. (revue de littérature formelle, mais non systématique – méthode Delphi modifiée)	Fasciite plantaire (n.d.)	Le panel est parvenu à un consensus sur le fait que la déclaration selon laquelle « <i>d'autres techniques d'injection (dont la prolothérapie) sont sûres et efficaces dans le traitement de la fasciite plantaire</i> » était incertaine – ni appropriée ni inappropriée (études de faible qualité seulement).	Pas de méthode validée d'évaluation du niveau de preuve. Une méthode Delphi modifiée a été utilisée pour parvenir à un consensus. Les membres du panel devaient déterminer la pertinence des questions posées – notées de 1 (extrêmement inappropriée) à 9 (extrêmement appropriée) à l'aide d'une échelle de Likert. Dans les cas pour lesquels un accord a été obtenu, les résultats ont été regroupés de 1 à 3 (inapproprié), 4 à 6 (incertain) ou 7 à 9 (approprié).

* Cela est erroné, car l'étude de Rabago porte uniquement sur le genou.

Sigles et acronymes : ACFAS : American College of Foot and Ankle Surgeons; ACOEM : American College of Occupational and Environmental Medicine; ACR : American College of Rheumatology; ECR: essai clinique randomisé; ESSR : European Society of Musculoskeletal Radiology; n.d. : non disponible; NHMRC : National Health and Medical Research Council; OA : ostéoarthrose; OARSI : Osteoarthritis research society international; RACGP : Royal Australian College of General Practitioners Ltd; RS : revue systématique.

3.1.1 Résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des documents d'encadrement

L'évaluation de la qualité des 8 publications retenues (lignes directrices et énoncés de position) a été réalisée avec la grille AGREE-II (annexe E, tableau E-1 du document *Annexes complémentaires*). Globalement, la qualité méthodologique de 3 des 4 lignes directrices répertoriées qui ont basé leur développement sur la méthode GRADE⁹ a été jugée très bonne [Kolasinski *et al.*, 2020; Bannuru *et al.*, 2019; RACGP, 2018]. La qualité méthodologique des 5 autres documents a été estimée moyenne. L'applicabilité des recommandations/positions (domaine 5) a reçu des scores plus faibles que pour les autres domaines, et ce, pour tous les documents évalués.

Points saillants – Pratiques cliniques

Aucun document portant spécifiquement sur l'encadrement de l'utilisation de la prolothérapie n'a été trouvé.

Huit documents d'encadrement, dont la qualité a été jugée de moyenne à très bonne, contenant des recommandations ou positions sur la prolothérapie comme option de traitement ont été retenus dans la littérature.

Bien que, dans 4 de ces documents, il soit mentionné qu'une revue systématique de la littérature a été effectuée et que les 4 autres semblent avoir mené une revue approfondie, aucune des études sur la prolothérapie considérées n'avait été publiée dans les 5 années précédant la publication du document d'encadrement et les recommandations tirées se basaient généralement sur un nombre très limité d'études (souvent 1 seule).

En général, aucune supériorité clinique de la prolothérapie comme option de traitement n'a été observée.

Certains documents d'encadrement pour quelques indications modulent leurs constats en mentionnant un effet potentiel positif ou équivalent à celui d'autres options examinées, mais la méthodologie d'évaluation de la prolothérapie comme option de traitement n'était pas clairement spécifiée et la littérature citée était incomplète et souvent désuète.

⁹ <https://ccf.cochrane.org/ressources/grade> (consulté le 2 avril 2024).

3.2 Efficacité clinique de la prolothérapie et impact sur la qualité de vie

Les documents issus de la recherche de la littérature scientifique qui répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion (éléments PICOS) décrits précédemment ont été classifiés par devis (RS, ECR, ECAA, ENC). Les études recensées portaient sur différentes indications et ont ainsi été regroupées en grandes catégories de problèmes musculosquelettiques (p. ex. tendinopathies) en fonction du site anatomique affecté (pied, coude, épaule) ou selon la pathologie (OA du genou, de la main et de la hanche et bursite anserine).

Plusieurs revues systématiques, revues rapides et revues de la portée publiées depuis 2012 avaient comme objectif principal d'évaluer l'efficacité de la prolothérapie pour soulager les douleurs musculosquelettiques chroniques. Ainsi, 27 revues scientifiques ont été retenues, mais comme elles contenaient des études hétérogènes et ne portaient pas toutes sur une indication spécifique, l'analyse d'études primaires a aussi été jugée indispensable pour tenter de répondre plus précisément aux questions d'évaluation sur l'efficacité et la qualité de vie.

Du point de vue des organismes en évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS), l'évaluation de l'efficacité d'une intervention consiste à comparer les résultats cliniques à court, à moyen et à long terme conciliés de façon prospective auprès d'une population soumise à l'intervention à ceux d'une population non soumise à cette intervention. Au total, 50 études comparatives évaluant l'efficacité de la prolothérapie ont été retenues dans la littérature, soit 41 ECR et 9 études comparatives avant-après (ECAA), dont 2 prospectives et 7 rétrospectives. L'efficacité considérée porte non seulement sur la gestion de la douleur, mais aussi sur l'impact sur le niveau de fonctionnalité.

Les études comparatives retenues comportaient de nombreuses analyses intragroupes pour la prolothérapie et les comparateurs. Dans les principaux résultats présentés en annexe et dans la synthèse des résultats, les analyses intergroupes constituaient la priorité pour se positionner sur l'efficacité (prolothérapie vs comparateurs). Les analyses intragroupes, comme le précisent les auteurs des études, ne peuvent servir à évaluer l'efficacité d'une intervention que si elles comprennent minimalement 3 mesures avant l'intervention et 3 après l'intervention, ce qui n'est jamais le cas dans les études retenues [Higgins *et al.*, 2019; Cochrane Effective Practice and Organisation of Care, 2017].

Comme la question d'évaluation vise à estimer l'efficacité de la prolothérapie chez les personnes souffrant de douleur musculosquelettique chronique et à déterminer pour quelles indications cliniques cette intervention serait efficace, toutes les études qui, sans nécessairement avoir pour objectif spécifique de démontrer l'efficacité, pouvaient permettre de constater s'il existe une valeur ajoutée à la prolothérapie par rapport à d'autres interventions ont été considérées. Il en est de même pour les études examinant l'impact de la prolothérapie sur la qualité de vie. Ainsi, 12 études non comparatives (ENC) avec des données prospectives et/ou des données rétrospectives et un essai clinique ouvert ont aussi été retenus. *Ces études ne permettent pas d'apprécier*

l'efficacité de la prolothérapie en raison de l'absence de données comparatives adéquates, mais elles sont présentées à titre d'information et ne font l'objet que d'une description sommaire.

3.2.1 Revues systématiques, revues rapides et de la portée

Au total, 27 revues scientifiques publiées depuis 2012 ont été retenues selon les critères d'inclusion du modèle PICOS décrits précédemment, dont 17 RS avec méta-analyse (RSMA), 8 RS sans méta-analyse, une revue de la portée et une revue rapide. Les données principales ont été extraites et sont présentées au tableau D-1 (annexe D du document *Annexes complémentaires*), classifiées par indication selon le site anatomique affecté ou la pathologie, suivies de celles provenant des revues qui ont retenu des études portant sur plusieurs indications confondues.

La qualité méthodologique des revues scientifiques n'a pas été évaluée à l'aide d'outils validés puisqu'elle reflète la qualité des études qu'elles répertorient et que les études primaires récentes font l'objet d'une analyse détaillée dans la prochaine section.

Les principales limites associées aux revues scientifiques et soulevées par les auteurs sont liées à l'hétérogénéité des caractéristiques des participants, des définitions de la douleur chronique, des groupes comparateurs, des devis des études, des protocoles d'injection (site, nombre, fréquence, etc.), des concentrations de dextrose, de la durée de suivi (habituellement courte) et des outils utilisés pour l'évaluation des résultats. Plus des trois quarts des auteurs des revues reconnaissent que des ECR de haute qualité sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de la prolothérapie. De plus, la majorité des études primaires incluses dans les revues retenues proviennent de pays dont l'indice de développement humain¹⁰ est inférieur à celui du Canada; les résultats ne sont ainsi pas (ou difficilement) généralisables aux populations nord-américaines, et les services de santé et pratiques cliniques sont non transposables au contexte québécois.

Les indications considérées dans les revues scientifiques retenues font l'objet de synthèses narratives qui présentent les principaux résultats, suivies des limites spécifiques à chacune des indications.

3.2.1.1 Fasciite plantaire

Quatre RSMA récentes qui incluent de six à huit études ont été retenues pour l'évaluation de l'efficacité de la prolothérapie dans le traitement de la fasciite ou fasciopathie plantaire [Ahadi *et al.*, 2023; Chutumstid *et al.*, 2023; Fong *et al.*, 2023; Lai *et al.*, 2021]. Sur un total de 9 études primaires incluses dans les 4 revues, 4 d'entre elles se retrouvent dans l'ensemble des revues retenues, et 8 sur 9 se retrouvent dans au moins 3 d'entre elles (annexe D, tableau D-2 du document *Annexes complémentaires*).

¹⁰ <https://reliefweb.int/report/world/rapport-sur-le-developpement-humain-2023-2024>.

Les auteurs de 2 revues positionnent la prolothérapie comme une intervention plus efficace pour soulager la douleur et améliorer le niveau fonctionnel que l'injection de solution saline ou la thérapie par l'exercice seul à court ou moyen terme [Chutumstid *et al.*, 2023; Fong *et al.*, 2023]. Trois auteurs concluent que la prolothérapie est supérieure à différents comparateurs ou jugée efficace dans le traitement de la fasciite plantaire [Ahadi *et al.*, 2023; Chutumstid *et al.*, 2023; Lai *et al.*, 2021] et deux auteurs mentionnent que l'efficacité de la prolothérapie est inférieure à celle des injections de corticostéroïdes à court terme [Fong *et al.*, 2023; Lai *et al.*, 2021].

Dans l'ensemble, les preuves d'efficacité de la prolothérapie pour la réduction de la douleur ou l'amélioration du niveau fonctionnel des personnes atteintes de fasciite plantaire tirées des 4 revues scientifiques retenues demeurent faibles, bien qu'il existe certains résultats isolés de non-infériorité en comparaison avec d'autres traitements effractifs (p. ex. injections de corticostéroïdes ou de PRP). En plus des limites mentionnées à la [section 3.2.1](#), plusieurs autres ont été évoquées par les auteurs des revues, soit un nombre limité d'études incluses concernant l'efficacité de la prolothérapie pour la fasciite plantaire, un nombre de participants insuffisant dans la plupart des sous-groupes pour obtenir des résultats concluants et peu de suivis à long terme. Aucune des revues sur la fasciite plantaire n'a rapporté de données concernant l'impact de la prolothérapie sur la qualité de vie.

3.2.1.2 Tendinose latérale du coude ou épicondylite latérale

Deux RSMA ont été retenues pour l'évaluation de l'efficacité de la prolothérapie pour la tendinose latérale du coude ou l'épicondylite latérale [Arias-Vázquez *et al.*, 2022a; Zhu *et al.*, 2022]. Sur un total de 10 études primaires incluses dans les 2 revues, 7 se retrouvent dans les 2 revues qui comportent respectivement un total de 7 et 8 études (annexe D, tableau D-3 du document *Annexes complémentaires*).

Les auteurs de l'une des méta-analyses positionnent la prolothérapie comme une intervention efficace pour réduire la douleur à moyen et long terme, ainsi que pour améliorer le niveau fonctionnel chez les individus atteints d'épicondylite latérale [Arias-Vázquez *et al.*, 2022a]. Les auteurs de l'autre méta-analyse positionnent la prolothérapie comme une intervention supérieure aux contrôles actifs pour réduire la douleur et améliorer le niveau fonctionnel chez les individus atteints de tendinose latérale du coude [Zhu *et al.*, 2022].

Globalement, les preuves d'efficacité pour la réduction de la douleur et l'amélioration du niveau fonctionnel par la prolothérapie des personnes atteintes de tendinose latérale du coude tirées des 2 méta-analyses demeurent faibles, tous les comparateurs confondus (plus de 15). En plus des limites mentionnées à la [section 3.2.1](#), un risque de biais élevé des études incluses a été évoqué dans les 2 revues. Aucune des revues n'a rapporté de données concernant l'impact de la prolothérapie sur la qualité de vie.

3.2.1.3 Tendinopathie de la coiffe des rotateurs

Trois revues scientifiques ont été retenues pour l'évaluation de l'efficacité de la prolothérapie pour la tendinopathie de la coiffe des rotateurs, soit deux RSMA [Zhang *et al.*, 2024; Arias-Vázquez *et al.*, 2021] et une RS [Catapano *et al.*, 2020]. Sur un total de 9 études primaires incluses dans les 3 revues, la totalité des études primaires (5) dans la RS de Catapano et ses collaborateurs [2020] et 5 des 6 études primaires dans la RSMA de Zhang et ses collaborateurs [2024] se retrouvent dans la revue d'Arias-Vazquez et ses collaborateurs [2021], qui en inclut 8 au total (annexe D, tableau D-4 du document *Annexes complémentaires*).

Selon les auteurs des 2 méta-analyses, la prolothérapie améliorerait la douleur et le niveau fonctionnel par rapport au traitement de contrôle (placebo) ou à l'exercice (au suivi à long terme) [Zhang *et al.*, 2024; Arias-Vázquez *et al.*, 2021]. Les auteurs de la RS concluent à des preuves contradictoires d'efficacité de la prolothérapie pour la douleur et le niveau fonctionnel des personnes atteintes de tendinopathie de la coiffe des rotateurs et considèrent cette intervention comme potentiellement efficace à cause de l'hétérogénéité des protocoles [Catapano *et al.*, 2020].

L'analyse de l'ensemble des données présentées dans ces 3 revues ne permet pas de tirer de conclusion sur l'efficacité de la prolothérapie pour une tendinopathie de la coiffe des rotateurs. En plus des limites mentionnées à la [section 3.2.1](#), un risque de biais élevé des études incluses, dont un biais de sélection, a été évoqué dans les 2 méta-analyses, ainsi que le nombre insuffisant d'études et de participants dans chacun des groupes. Aucune des revues n'a rapporté de données concernant l'impact de la prolothérapie sur la qualité de vie.

3.2.1.4 Ostéoarthrose du genou

Pour l'évaluation de l'efficacité de la prolothérapie pour l'OA du genou, 9 revues ont été retenues, dont 5 RSMA et 4 RS qui incluent de 4 à 14 études [Arias-Vázquez *et al.*, 2022b; Chen *et al.*, 2022; Cortez *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2022; Wee *et al.*, 2021; Arias-Vázquez *et al.*, 2019; Hassan *et al.*, 2018; Hassan *et al.*, 2017; Sit *et al.*, 2016]. Sur un total de 27 études primaires incluses dans les 9 revues, 5 études primaires se retrouvent dans plus de 50 % des revues scientifiques (annexe D, tableau D-5 du document *Annexes complémentaires*).

Selon les auteurs de 2 revues, il n'est pas possible, avec les données disponibles, de dire si la prolothérapie est meilleure ou pire que n'importe lequel des comparateurs utilisés dans les études [Cortez *et al.*, 2022; Wee *et al.*, 2021]. Selon les auteurs de 2 revues, la prolothérapie pourrait avoir des effets plus bénéfiques sur la douleur et le niveau fonctionnel que l'injection d'un placebo (saline) ou l'exercice [Chen *et al.*, 2022; Sit *et al.*, 2016]. Selon Chen et ses collaborateurs [2022], la prolothérapie pourrait aussi avoir des effets plus bénéfiques sur la qualité de vie pendant le suivi global que l'injection d'un placebo ou l'exercice. Selon les auteurs de 2 revues, la prolothérapie semble être une intervention efficace pour diminuer la douleur et améliorer le niveau fonctionnel des personnes atteintes d'OA du genou, avec une efficacité comparable à celle de l'injection

de différents comparateurs (acide hyaluronique, anesthésiques locaux, ozone) ou d'autres traitements actifs (radiofréquence pulsée) [Arias-Vázquez *et al.*, 2022b; Arias-Vázquez *et al.*, 2019]. Enfin, les auteurs de 3 revues mentionnent un effet bénéfique de la prolothérapie sur la douleur et le niveau fonctionnel, sans distinction selon le comparateur [Wang *et al.*, 2022; Hassan *et al.*, 2018; Hassan *et al.*, 2017].

Dans l'ensemble, les preuves d'efficacité de la prolothérapie pour la réduction de la douleur et l'amélioration du niveau fonctionnel des personnes atteintes d'OA du genou tirées des 9 revues scientifiques demeurent faibles en raison des limites évoquées précédemment à la [section 3.2.1](#), du faible nombre d'études incluses et du nombre insuffisant de participants dans chacun des groupes, ce qui entraîne des méta-analyses avec des sous-groupes portant sur peu d'études et d'une faible puissance statistique. Des résultats sur la qualité de vie qui semblaient favorables à la prolothérapie ont été rapportés dans une seule revue où l'appréciation était subjective, sans utilisation mentionnée d'un outil d'évaluation [Chen *et al.*, 2022].

3.2.1.5 Ostéoarthrose multi-indications

Pour évaluer les effets de la prolothérapie sur l'OA de façon générale, 3 revues dont 1 RSMA et 2 RS qui incluent de 6 à 14 études ont été retenues [Waluyo *et al.*, 2023; Krstičević *et al.*, 2017; Hung *et al.*, 2016]. Sur un total de 14 études primaires incluses dans les 3 revues, 3 études primaires se retrouvent dans les 3 revues scientifiques et 7 études primaires se retrouvent dans au moins 2 des revues (annexe D, tableau D-6 du document *Annexes complémentaires*).

Selon 2 revues, la prolothérapie montre des avantages potentiels contre la douleur et sur le résultat du niveau fonctionnel des personnes atteintes d'OA, mais les nombreuses limites des essais disponibles rendent les auteurs peu confiants dans les preuves sur le bénéfice de la prolothérapie pour l'OA [Waluyo *et al.*, 2023; Krstičević *et al.*, 2017]. Selon la méta-analyse de Hung et ses collaborateurs [2016], la prolothérapie était plus efficace que l'injection d'anesthésiques locaux et que l'exercice physique, sans différence que cela concerne l'OA de la main ou celle du genou.

Dans l'ensemble, les preuves d'efficacité de la prolothérapie pour réduire la douleur et améliorer le niveau fonctionnel des personnes atteintes d'OA (genou, main, hanche) tirées des 3 revues scientifiques demeurent faibles en raison des limites évoquées précédemment à la [section 3.2.1](#), et plus spécifiquement du nombre limité d'ECR concernant l'efficacité de la prolothérapie pour l'OA autre que celle du genou (comme celle de la main ou de la hanche), des données manquantes dans certaines études incluses, du faible nombre de participants et des risques considérables de biais. Aucune des trois revues retenues n'a rapporté de données concernant l'impact de la prolothérapie sur la qualité de vie.

3.2.1.6 Revues multi-indications

Six revues scientifiques traitant de la prolothérapie pour de multiples indications ont été retenues dont trois RSMA [Bae *et al.*, 2021; Chung *et al.*, 2020; Sanderson et Bryant, 2015b; 2015a], une RS [Hauser *et al.*, 2016], une revue de la portée [Tognolo *et al.*, 2022] et une revue rapide [CADTH, 2014]. Ces six revues ont inclus au moins une étude sur des indications qui font partie des critères d'exclusion du présent projet, soit la douleur lombaire, l'hypermobilité temporomandibulaire et la maladie d'Osgood-Schlatter. Les résultats de ces indications n'ont pas été extraits ni considérés.

La méta-analyse de Bae et ses collaborateurs [2021] semble indiquer un effet net positif de la prolothérapie, surtout en comparaison avec une solution saline ou des exercices. Celle de Chung et ses collaborateurs [2020] soulève des incohérences entre les résultats considérés individuellement et ceux issus de la méta-analyse. De plus, Sanderson et ses collaborateurs [2015b] ainsi que Chung et ses collaborateurs [2020] soulignent le manque de preuve du bénéfice clinique de la prolothérapie.

Dans la revue systématique de Hauser et ses collaborateurs [2016], les auteurs arrivent à la conclusion que, malgré l'hétérogénéité des études et des résultats examinés, dans l'ensemble la prolothérapie s'avère efficace et doit être envisagée comme traitement de la douleur et du dysfonctionnement associés aux affections musculosquelettiques chroniques, en particulier les tendinopathies et l'OA.

La revue de la portée de Tognolo et ses collaborateurs [2022] montre, malgré l'hétérogénéité de la prolothérapie, des protocoles et des techniques d'injection, un avantage du traitement par prolothérapie pour améliorer les symptômes douloureux et restaurer la fonctionnalité chez les personnes atteintes de tendinopathie qui ne répondent pas au traitement conservateur de première intention. Cette revue présente des résultats positifs très sommaires de qualité de vie pour la prolothérapie en comparaison avec le fait d'attendre pour obtenir un traitement conventionnel (liste d'attente) à 16 semaines post-traitement.

Pour la revue rapide de l'Agence des médicaments du Canada [CADTH, 2014], les auteurs concluent que les données probantes issues d'études jugées de qualité limitée semblent indiquer que la prolothérapie pour la prise en charge des affections musculosquelettiques, notamment les tendinopathies et l'OA, peut soulager la douleur et améliorer le niveau fonctionnel par rapport aux injections de solution saline, à l'exercice seul ou à la situation de base avant le traitement de prolothérapie. Cependant, les auteurs mentionnent qu'il manque d'études à plus long terme avec des échantillons de plus grande taille, des techniques/procédures optimisées et cohérentes et des mesures de résultats validées. Des preuves sur l'efficacité de la prolothérapie par rapport aux injections de corticostéroïdes seraient aussi nécessaires. Des données sur la qualité de vie provenant d'une étude tendent à montrer un effet positif de la prolothérapie en comparaison avec l'injection de solution saline ou l'exercice, à tous les temps de suivi.

Globalement, les trois RSMA ne peuvent servir à identifier des indications précises pour lesquelles la prolothérapie aurait démontré une efficacité significative pour réduire la douleur, améliorer le niveau fonctionnel ou la qualité de vie étant donné l'hétérogénéité des études primaires incluses et des indications évaluées. Les trois autres revues soulignent certains bénéfices de la prolothérapie, surtout en comparaison avec les injections de solution saline et l'exercice physique, pour les tendinopathies et l'OA.

Dans l'ensemble, les preuves d'efficacité de la prolothérapie pour réduire la douleur et améliorer le niveau fonctionnel et la qualité de vie dans les revues multi-indications sont peu reproductibles en raison des limites évoquées à la [section 3.2.1](#).

Points saillants – Efficacité clinique et impact sur la qualité de vie – Revues scientifiques

Dans plusieurs revues examinées, la population incluse était difficile à vérifier précisément puisqu'elles ne mentionnaient pas la présence de douleur chronique, mais plutôt la présence d'un trouble musculosquelettique chronique sous-entendant une douleur chronique.

La définition de la douleur chronique était variable entre les revues qui en faisaient mention et les groupes comparateurs différaient d'une revue à l'autre.

Étant donné l'hétérogénéité des études primaires incluses dans chaque revue scientifique :

- les méta-analyses ne peuvent servir à identifier des indications précises pour lesquelles la prolothérapie aurait démontré une efficacité significative pour réduire la douleur, améliorer le niveau fonctionnel ou la qualité de vie;
- les résultats des revues sans méta-analyse ne sont pas généralisables.

3.2.2 Essais cliniques randomisés (ECR)

Quarante et un ECR publiés entre 2013 et 2023 ont été retenus en lien avec la prolothérapie selon les critères d'inclusion du modèle PICOS décrits précédemment. Les conditions pour lesquelles de l'information a été trouvée sont les suivantes : la fasciite plantaire (7 ECR), les épicondylites latérales (5), les tendinopathies de la coiffe des rotateurs et autres problèmes de l'épaule (12), l'OA dans différentes articulations (genou, main et hanche; 16) et la bursite anserine (1). Les données extraites des ECR sont présentées dans des tableaux classifiés par indications (annexe D, tableaux D-7 à D-10 du document *Annexes complémentaires*).

3.2.2.1 Considérations générales et limites fréquentes

La plupart des ECR (31/41) ont été réalisés dans des pays dont les systèmes de santé diffèrent de celui du Québec (Turquie, Iran, Taiwan, notamment) et incluent généralement un petit nombre de participants (entre 12 et 158) qui sont majoritairement des femmes (26/39)¹¹. Les critères d'inclusion des participants n'étaient pas toujours basés sur la présence d'une douleur chronique dont la durée est définie, mais plutôt sur la présence d'un diagnostic clinique. La pratique de la prolothérapie est très variable, notamment pour la composition de la solution injectée, la concentration de dextrose et le volume injecté, l'utilisation de l'échographie ou la palpation pour guider l'injection, le nombre de séances et l'intervalle entre elles. Ces détails de la pratique de la prolothérapie ne sont pas toujours bien décrits. L'effet potentiellement confondant de co-interventions, comme la mise en pratique d'exercices physiques, des interventions en physiothérapie ou de la thérapie physique, n'est pas considéré adéquatement dans les études et pose une limite à l'évaluation de l'efficacité de la prolothérapie, complexifiant la possibilité de tirer des conclusions claires à partir des résultats présentés. Les comparateurs sont très variés, qu'il s'agisse de contrôles actifs ou inactifs. La qualité de vie a quant à elle été rarement évaluée adéquatement.

Certaines limites additionnelles ont aussi été soulevées par les auteurs ou ont été fréquemment observées lors de l'évaluation individuelle de chaque ECR :

- absence d'un groupe témoin placebo (saline ± lidocaïne ou lidocaïne seule) dans 30 des 41 ECR (73 %);
- courte période de suivi pour une douleur chronique (≥ 3 mois) où la majorité des ECR (24/41; 59 %) terminaient leur suivi à 3 mois ou moins post-intervention;
- facteurs confondants non considérés (abandons, profession du participant, programme d'exercices prescrit, utilisation d'anesthésiant, effet placebo des injections, possibilité de rémission spontanée, etc.).

3.2.2.2 Fasciite plantaire

Sept ECR, soit deux à simple insu [Ersen *et al.*, 2018; Kim et Lee, 2014], trois à double insu [Karakilic *et al.*, 2023; Kesikburun *et al.*, 2022; Mansiz-Kaplan *et al.*, 2020] et deux ouverts [Asheghan *et al.*, 2021; Uğurlar *et al.*, 2018], évaluant l'efficacité de la prolothérapie pour gérer la douleur liée à la fasciite plantaire chronique ont été retenus dans la littérature. Les études proviennent de la Turquie (5), de l'Iran (1) et de la Corée du Sud (1).

Le nombre de participants, d'âge variable, se situe entre 21 et 158 et la durée de suivi varie entre 12 semaines et 36 mois.

¹¹ Deux ECR ne présentent pas le sexe des participants.

Pour ces ECR, la pratique de la prolothérapie est très hétérogène, notamment en ce qui concerne la concentration totale de dextrose (entre 5 et 30 %), le volume total injecté, la présence ou non d'un anesthésiant (généralement la lidocaïne), l'ajout de chlorure de sodium (NaCl ou solution saline à 0,9 % – spécifié dans 2 études seulement), les sites d'injection, le nombre de séances (2 à 6) et l'intervalle entre les séances (1 semaine à 1 mois). Par ailleurs, la technique d'infiltration est généralement échoguidée (6 études) ou par palpation (1 étude).

Les études incluent les comparateurs suivants :

- l'utilisation de la thérapie par ondes de choc radiales (TOCr) [Kesikburun *et al.*, 2022; Asheghan *et al.*, 2021; Uğurlar *et al.*, 2018];
- les injections de corticostéroïdes avec anesthésiant [Karakilic *et al.*, 2023; Uğurlar *et al.*, 2018];
- les injections de PRP [Uğurlar *et al.*, 2018; Kim et Lee, 2014];
- les injections de solution saline (NaCl à 0,9 %) avec anesthésiant [Mansiz-Kaplan *et al.*, 2020];
- l'utilisation de la phonophorèse combinée à du gel de prednisolone [Karakilic *et al.*, 2023];
- la mise en pratique de programmes d'exercices et d'étirements [Ersen *et al.*, 2018].

Le nombre de séances pour les interventions comparatives injectables est généralement équivalent à ce qui est observé pour le groupe expérimental.

La douleur ressentie est majoritairement évaluée par l'outil VAS, mais d'autres outils sont également utilisés (souvent en combinaison avec le VAS; p. ex. le *Heel Sensitivity Index* [HSI], le *(Revised) Foot Function Index* FFI(-R), le *Foot and Ankle Outcome Score* (FAOS) et le *Roles and Maudsley Scale* [RMS] score).

Le niveau fonctionnel est le plus souvent évalué par l'outil FFI(-R), mais d'autres outils sont également utilisés (FAOS, FAAM [*Foot and Ankle Ability Measure*], RMS).

En comparaison avec des injections de solution saline, l'étude de Mansiz-Kaplan et ses collaborateurs [2020] montre que les améliorations de la douleur et du niveau fonctionnel des personnes qui reçoivent la prolothérapie sont statistiquement plus élevées que celles qui reçoivent des injections de solution saline à 7 et 15 semaines. Par rapport au groupe qui a reçu un programme d'exercices et d'étirements, Ersen et ses collaborateurs [2018] rapportent que le groupe recevant la prolothérapie a eu des améliorations statistiquement significatives de la douleur selon les scores VAS et FAOS jusqu'à 1 an post-injection.

Par ailleurs, lorsqu'un groupe qui reçoit de la prolothérapie est comparé à un autre qui reçoit des injections de corticostéroïdes avec anesthésiant, deux études montrent qu'il n'y a aucune différence statistique entre les participants quant à leur amélioration de la douleur (scores VAS) et du niveau fonctionnel (scores FFI[-R]) [Karakilic *et al.*, 2023; Uğurlar *et al.*, 2018].

En comparaison avec le groupe qui a eu des injections de PRP, le groupe qui a reçu la prolothérapie ne présentait aucune différence statistique quant à la douleur et au niveau fonctionnel [Uğurlar *et al.*, 2018; Kim et Lee, 2014]. Il en va de même lorsque les personnes qui reçoivent la prolothérapie sont comparées à celles qui ont recours à la TOCr [Kesikburun *et al.*, 2022; Asheghan *et al.*, 2021; Uğurlar *et al.*, 2018] ou à de la phonophorèse combinée à du gel de prednisolone [Karakilic *et al.*, 2023].

La qualité de vie, évaluée dans un seul ECR par l'outil SF-36 (*36-Item Short Form Health Survey*), serait améliorée de façon statistiquement significative par la prolothérapie par rapport au niveau de base (prétraitement), sans différence avec les comparateurs [Karakilic *et al.*, 2023].

L'évaluation de la qualité méthodologique par l'outil MMAT est présentée à l'annexe E, tableau E-2 du document *Annexes complémentaires*. Un protocole enregistré de l'étude permettant de vérifier la cohérence de la publication a été trouvé pour 2 des 7 ECR [Asheghan *et al.*, 2021; Mansiz-Kaplan *et al.*, 2020].

Tableau 4 Résumé de l'évaluation de la qualité méthodologique des ECR sur la fasciite plantaire

Critères de qualité méthodologique	Sommaire des résultats
<i>Est-ce que les questions de recherche sont claires?</i>	Les 7 ECR sur la fasciite plantaire avaient comme objectif d'évaluer spécifiquement l'efficacité de la prolothérapie ou son effet sur la douleur ou le niveau fonctionnel.
<i>Est-ce que les données collectées permettent de répondre aux questions de recherche?</i>	Les données des 7 ECR permettent de répondre en partie aux objectifs des études.
<i>La répartition au hasard des participants (randomisation) est-elle effectuée de manière appropriée?</i>	Pour les 7 ECR, les détails manquaient concernant le processus de randomisation, particulièrement pour ce qui est du masquage de l'assignation ou de la dissimulation de la séquence et de la préparation des thérapies injectables.
<i>Les groupes sont-ils comparables au début de l'étude (avant l'intervention)?</i>	Les groupes étaient comparables au début de l'étude, avant l'intervention dans les 7 ECR.
<i>Les données sur les effets (outcomes) sont-elles complètes?</i>	Les données sur les résultats ne semblaient complètes que pour 3 des 7 ECR [Kesikburun <i>et al.</i> , 2022; Uğurlar <i>et al.</i> , 2018; Kim et Lee, 2014].
<i>Est-ce que l'évaluation est effectuée à l'aveugle (les évaluateurs ne savent pas qui reçoit quel traitement)?</i>	L'évaluation des données était réalisée à l'aveugle dans moins de 50 % des études [Karakilic <i>et al.</i> , 2023; Kesikburun <i>et al.</i> , 2022; Mansiz-Kaplan <i>et al.</i> , 2020].
<i>Les participants ont-ils reçu l'intervention qui leur a été assignée?</i>	Dans 6 ECR, les participants ont reçu l'intervention qui leur a été assignée et ce n'était pas clair dans l'étude de Karakilic et ses collaborateurs [2023].

En bref, sur la base des ECR recensés, qui présentaient des limites méthodologiques non négligeables, l'effet de la prolothérapie sur le soulagement de la douleur et l'amélioration du niveau fonctionnel de personnes avec une fasciite plantaire pourrait être positif comparativement aux injections de solution saline (1 étude [Mansiz-Kaplan *et al.*, 2020]) ou à la pratique de certains exercices ou étirements (1 étude [Ersen *et al.*, 2018]).

Par ailleurs, cet effet serait analogue à celui des injections de corticostéroïdes (2 études [Karakilic *et al.*, 2023; Uğurlar *et al.*, 2018]), de PRP (2 études [Uğurlar *et al.*, 2018; Kim et Lee, 2014]), à l'utilisation de TOCr (3 études [Kesikburun *et al.*, 2022; Asheghan *et al.*, 2021; Uğurlar *et al.*, 2018]) ou à l'utilisation de la phonophorèse combinée à du gel de prednisolone (1 étude [Karakilic *et al.*, 2023]).

3.2.2.3 Épicondylites latérales

Cinq EC, soit deux à simple insu [Apaydin *et al.*, 2020; Ahadi *et al.*, 2019], deux à double insu [Ciftci *et al.*, 2023; Bayat *et al.*, 2019] et un à triple insu [Akca *et al.*, 2020], évaluant l'efficacité de la prolothérapie pour gérer la douleur liée à la l'épicondylite latérale ont été retenus. Ces études proviennent de la Turquie (3) et de l'Iran (2). Le nombre de participants, dont la moyenne d'âge est souvent dans la quarantaine, se situe entre 28 et 60 et la durée de suivi varie entre 8 semaines et 3 mois.

La pratique de la prolothérapie est très hétérogène, notamment en ce qui concerne la concentration totale de dextrose (entre 5 et 30 %), le volume total injecté, la présence ou non d'un anesthésiant (lidocaïne), l'ajout de chlorure de sodium (NaCl ou solution saline à 0,9 %), les sites d'injection, le nombre de séances (1 à 3) et l'intervalle entre les séances (3 à 4 semaines). Par ailleurs, la technique d'infiltration peut être échoguidée (2 études) ou par palpation (3 études).

Les études incluent les comparateurs suivants :

- les injections de solution saline (NaCl à 0,9 %) [Ciftci *et al.*, 2023; Akca *et al.*, 2020];
- les injections de corticostéroïdes (acétate de méthylprednisolone) avec lidocaïne [Bayat *et al.*, 2019];
- les injections d'acide hyaluronique (prostrolane) [Apaydin *et al.*, 2020];
- les injections de dextrose avec une concentration différente de celles de l'intervention principale [Ciftci *et al.*, 2023];
- l'utilisation de la TOCr [Ahadi *et al.*, 2019].

Le nombre de séances pour les interventions comparatives avec injections est généralement équivalent à ce qui est observé dans le groupe expérimental (3 des 5 études [Ciftci *et al.*, 2023; Akca *et al.*, 2020; Bayat *et al.*, 2019]).

Le niveau de douleur est majoritairement évalué par l'outil VAS, mais le *Patient Rated Tennis Elbow Evaluation Score-Pain* (PRTEE-P) et le *Quick Disability of the Arm, Shoulder and Hand* (Q-DASH ou DASH) sont également utilisés en addition au VAS. Un algomètre est aussi utilisé pour évaluer les seuils de pression à la douleur.

Le niveau fonctionnel est le plus souvent évalué par l'outil Q-DASH ou DASH, mais d'autres outils comme le PRTEE et le *Disease Global Assessment Questionnaire* (DGAQ) sont employés. Le dynamomètre est aussi utilisé pour évaluer la force de préhension dans la majorité des études (4/5).

La qualité de vie n'a pas été évaluée dans les études retenues.

Lorsque la prolothérapie est comparée aux injections de solution saline, les résultats provenant de 2 études sont contradictoires : l'une d'entre elles [Ciftci *et al.*, 2023] montre que le groupe qui a eu la prolothérapie a amélioré statistiquement sa douleur et son niveau fonctionnel (à 3 et 12 semaines) par rapport à celui qui a reçu le placebo, alors que la seconde [Akçay *et al.*, 2020] n'a fait ressortir aucune différence statistiquement significative entre les groupes.

Comparativement aux injections de corticostéroïdes, l'étude de Bayat et ses collaborateurs [2019] montre une amélioration statistiquement significative de la douleur et du niveau fonctionnel dans le groupe recevant la prolothérapie par rapport à celui recevant le comparateur à 3 mois post-traitement, mais non à 1 mois.

En comparaison avec les injections d'acide hyaluronique, la prolothérapie offre aux personnes qui l'ont reçue une amélioration statistiquement significative de la douleur et du niveau fonctionnel comparativement à celles qui ont reçu des injections de comparaison lors d'un suivi à 12 semaines [Apaydin *et al.*, 2020].

Enfin, l'utilisation de la TOCr a eu un effet statistiquement positif sur la douleur et le niveau fonctionnel des participants par rapport à ceux qui ont reçu la prolothérapie [Ahadi *et al.*, 2019].

En plus des limites communes à toutes les indications, les limites suivantes sont rapportées par les auteurs : ajout d'un anesthésiant à la prolothérapie, faible puissance statistique et aucune mesure objective telle que la force de préhension, le seuil de douleur à la pression ou des modalités d'imagerie.

L'évaluation de la qualité méthodologique par l'outil MMAT est présentée à l'annexe E, tableau E-3 du document *Annexes complémentaires*. Un protocole enregistré de l'étude permettant de vérifier la cohérence de la publication a été trouvé pour 2 des 5 ECR [Apaydin *et al.*, 2020; Bayat *et al.*, 2019].

Tableau 5 Résumé de l'évaluation de la qualité méthodologique des ECR sur l'épicondylite latérale

Critères de qualité méthodologique	Sommaire des résultats
<i>Est-ce que les questions de recherche sont claires?</i>	3 des 5 ECR avaient comme objectif d'évaluer spécifiquement l'efficacité de la prolothérapie ou son effet sur la douleur ou le niveau fonctionnel, alors que 2 ECR avaient un objectif plus évasif de comparer les effets de la prolothérapie à ceux d'une autre thérapie [Akçay <i>et al.</i> , 2020; Apaydin <i>et al.</i> , 2020].
<i>Est-ce que les données collectées permettent de répondre aux questions de recherche?</i>	Les données des 5 ECR sur l'épicondylite latérale permettent de répondre en partie aux objectifs des études.
<i>La répartition au hasard des participants (randomisation) est-elle effectuée de manière appropriée?</i>	Pour 4 des 5 ECR, les détails manquaient concernant le processus de randomisation [Akçay <i>et al.</i> , 2020; Apaydin <i>et al.</i> , 2020; Ahadi <i>et al.</i> , 2019; Bayat <i>et al.</i> , 2019], particulièrement pour ce qui est du masquage de l'assignation ou de la dissimulation de la séquence et de la préparation des thérapies injectables.
<i>Les groupes sont-ils comparables au début de l'étude (avant l'intervention)?</i>	Les groupes étaient comparables au début de l'étude, avant l'intervention (sauf pour l'ECR de Bayat et ses collaborateurs [2019]).
<i>Les données sur les effets (outcomes) sont-elles complètes?</i>	Les données sur les résultats semblaient complètes pour 2 des 5 ECR seulement [Ciftci <i>et al.</i> , 2023; Apaydin <i>et al.</i> , 2020].
<i>Est-ce que l'évaluation est effectuée à l'aveugle (les évaluateurs ne savent pas qui reçoit quel traitement)?</i>	L'évaluation des données était réalisée à l'aveugle dans les 5 ECR.
<i>Les participants ont-ils reçu l'intervention qui leur a été assignée?</i>	Dans 3 ECR sur 5, il était clair que les participants avaient reçu l'intervention qui leur avait été assignée [Ciftci <i>et al.</i> , 2023; Akçay <i>et al.</i> , 2020; Apaydin <i>et al.</i> , 2020].

En bref, sur la base des ECR recensés, qui présentaient des limites méthodologiques non négligeables, l'effet de la prolothérapie sur le soulagement de la douleur et l'amélioration du niveau fonctionnel de personnes avec une épicondylite latérale pourrait être positif comparativement à des injections d'acide hyaluronique (1 étude [Apaydin *et al.*, 2020]) ou de corticostéroïdes (1 étude [Bayat *et al.*, 2019]), et être inférieur par rapport à l'utilisation de la TOCr (1 étude [Ahadi *et al.*, 2019]). Les effets de la prolothérapie par rapport aux injections de solution saline, quant à eux, ne sont pas clairs, des divergences existant entre les résultats des deux études les ayant considérées comme comparateur [Ciftci *et al.*, 2023; Akçay *et al.*, 2020].

3.2.2.4 Tendinopathies et autres troubles musculosquelettiques de l'épaule

Douze ECR, soit sept à double insu [Abd Karim *et al.*, 2023; Lin *et al.*, 2023; Lin *et al.*, 2022a; Sari et Eroglu, 2020; Lin *et al.*, 2019; Cole *et al.*, 2018; Bertrand *et al.*, 2016] et cinq ouverts [Chang *et al.*, 2021; Mofrad *et al.*, 2021; Nasiri *et al.*, 2021; George *et al.*, 2018; Seven *et al.*, 2017], évaluant l'efficacité de la prolothérapie pour gérer la douleur liée à différents troubles à l'épaule ont été repérés dans la littérature. Les troubles examinés sont la tendinopathie/tendinose (chronique) du supra-épineux (4 études), la bursite sous-acromiale chronique (1 étude), la tendinopathie chronique de la coiffe des

rotateurs sans (4 études) et avec bursite (1 étude), les lésions de la coiffe des rotateurs (1 étude), la tendinose focale du supra-épineux (1 étude). Les études proviennent de l'Iran (2), de la Turquie (2), de Taiwan (4), de la Malaisie (2), du Canada (1 [Bertrand *et al.*, 2016]) et de l'Australie (1). Le nombre de participants, dont la moyenne d'âge est souvent dans la cinquantaine, se situe entre 12 et 120 et la durée de suivi varie entre 6 semaines et 1 an.

La pratique de la prolothérapie est très hétérogène, notamment en ce qui concerne la concentration totale de dextrose (entre 5 et 25 %), le volume total injecté, la présence ou non d'un anesthésiant (lignocaïne, lidocaïne ou xylocaïne), l'ajout de chlorure de sodium (NaCl ou solution saline à 0,9 %) ou d'eau bactériostatique, les sites d'injection, le nombre de séances (1 à 6) et l'intervalle entre les séances (1 semaine à 1 mois). Par ailleurs, la technique d'infiltration peut être échoguidée (11 études) ou par palpation (1 étude canadienne).

Les études incluent les comparateurs suivants :

- les injections de solution saline – avec ou sans anesthésiant [Lin *et al.*, 2022a; Chang *et al.*, 2021; Sari et Eroglu, 2020; Lin *et al.*, 2019; Bertrand *et al.*, 2016];
- les injections de corticostéroïdes parfois combinées à de la solution saline [Lin *et al.*, 2023; Nasiri *et al.*, 2021; Sari et Eroglu, 2020; Cole *et al.*, 2018];
- des traitements en physiothérapie (p. ex. chaleur, stimulation électrique, ultrasons pulsés, exercices) [Mofrad *et al.*, 2021; George *et al.*, 2018; Seven *et al.*, 2017];
- les injections de PRP [Abd Karim *et al.*, 2023; Sari et Eroglu, 2020].

Le nombre de séances (1 séance dans 7 études) pour les interventions comparatives injectables est généralement équivalent à ce qui est observé pour le groupe expérimental.

La douleur est majoritairement évaluée par l'outil VAS et le *Shoulder Pain and Disability Index* (SPADI), mais d'autres outils sont également utilisés (le *Numeric Rating Scale* [NRS], l'*American Shoulder Elbow Surgeons Standardized Shoulder Assessment Form* [ASES], le DASH, l'indice *Western Ontario Rotatory Cuff* [WORC] et une échelle de Likert).

Le niveau fonctionnel est le plus souvent évalué par le SPADI et un goniomètre pour mesurer l'amplitude (active) des mouvements de l'épaule, mais d'autres outils comme l'indice WORC, le dynamomètre pour mesurer la force musculaire, le DASH et l'ASES sont employés.

Lorsque la prolothérapie est comparée aux injections de solution saline, les résultats provenant de 2 études montrent que les participants ayant eu de la prolothérapie présentent des améliorations statistiquement significatives de la douleur et du niveau fonctionnel uniquement à 2 semaines post-traitement [Lin *et al.*, 2022a; Lin *et al.*, 2019], alors que les résultats de 2 autres études ne rapportent aucune différence statistiquement significatives entre les 2 types d'injections [Chang *et al.*, 2021; Sari et Eroglu, 2020]. Une cinquième étude (canadienne [Bertrand *et al.*, 2016]) rapporte, quant

à elle, un effet positif de la prolothérapie sur la douleur lorsque l'injection de comparaison est superficielle, mais sans différence avec la solution saline lorsqu'elle est injectée dans les enthèses.

Comparativement à des programmes de physiothérapie (comprenant une diversité d'interventions, selon l'étude), seule l'étude de Seven et ses collaborateurs [2017] a montré une amélioration statistiquement significative de la douleur et du niveau fonctionnel (notamment) des participants qui ont reçu la prolothérapie, alors que 2 autres études n'ont montré aucune différence de l'effet positif entre les interventions à 3 mois post-traitement [Mofrad *et al.*, 2021; George *et al.*, 2018].

Lorsque la prolothérapie est comparée aux injections de corticostéroïdes, 3 études ne montrent aucune différence dans les effets des deux types d'intervention [Nasiri *et al.*, 2021; Sari et Eroglu, 2020; Cole *et al.*, 2018] et une quatrième met en lumière des résultats en faveur du comparateur [Lin *et al.*, 2023].

Par rapport aux injections de PRP, 2 études [Abd Karim *et al.*, 2023; Sari et Eroglu, 2020] montrent une amélioration comparable de la douleur et du niveau fonctionnel entre les groupes qui ont reçu la prolothérapie et ceux qui ont eu le PRP, allant jusqu'à 24 semaines post-traitement.

La qualité de vie – qui a été uniquement évaluée dans une étude par l'indice WORC – serait statistiquement supérieure dans le groupe de prolothérapie par rapport au groupe ayant reçu les injections de corticostéroïdes à 3 semaines post-traitement, sans différence toutefois avec les injections de PRP et de solution saline [Sari et Eroglu, 2020].

En plus des limites communes à toutes les indications, les limites suivantes sont rapportées par les auteurs : protocole d'intervention (p. ex. une seule séance de prolothérapie, résultats d'injections bursales non généralisables à des injections intratendineuses), douleur non évaluée immédiatement après l'injection, faible adhésion aux traitements, aucune mesure objective.

L'évaluation de la qualité méthodologique par l'outil MMAT est présentée à l'annexe E, tableau E-4 du document *Annexes complémentaires*. Un protocole enregistré de l'étude permettant de vérifier la cohérence de la publication a été trouvé pour 6 des 12 ECR [Abd Karim *et al.*, 2023; Lin *et al.*, 2023; Lin *et al.*, 2022a; Chang *et al.*, 2021; Mofrad *et al.*, 2021; Nasiri *et al.*, 2021].

Tableau 6 Résumé de l'évaluation de la qualité méthodologique des ECR sur la tendinopathie et autres troubles musculosquelettiques de l'épaule

Critères de qualité méthodologique	Sommaire des résultats
<i>Est-ce que les questions de recherche sont claires?</i>	8 des 12 ECR avaient comme objectif d'évaluer spécifiquement l'efficacité de la prolothérapie ou son effet sur la douleur ou le niveau fonctionnel, alors que les 4 autres avaient un objectif plus évasif de comparer les effets de la prolothérapie à ceux d'une autre thérapie [Mofrad <i>et al.</i> , 2021; Lin <i>et al.</i> , 2019; Cole <i>et al.</i> , 2018] ou de présenter les résultats de la prolothérapie dans le traitement de l'épaule [Seven <i>et al.</i> , 2017].
<i>Est-ce que les données collectées permettent de répondre aux questions de recherche?</i>	Les données des 12 ECR permettent de répondre en partie aux objectifs des études.
<i>La répartition au hasard des participants (randomisation) est-elle effectuée de manière appropriée?</i>	Pour 5 des 12 ECR, le processus de randomisation était bien décrit [Abd Karim <i>et al.</i> , 2023; Lin <i>et al.</i> , 2023; Lin <i>et al.</i> , 2022a; Chang <i>et al.</i> , 2021; Lin <i>et al.</i> , 2019], alors que pour 7 ECR, les détails manquaient, particulièrement pour ce qui est du masquage de l'assignation ou de la dissimulation de la séquence et de la préparation des thérapies injectables.
<i>Les groupes sont-ils comparables au début de l'étude (avant l'intervention)?</i>	Les groupes étaient comparables au début de l'étude, avant l'intervention, sauf pour 4 des 12 ECR [Mofrad <i>et al.</i> , 2021; Sari et Eroglu, 2020; Lin <i>et al.</i> , 2019; George <i>et al.</i> , 2018].
<i>Les données sur les effets (outcomes) sont-elles complètes?</i>	Les données sur les résultats semblaient complètes pour 6 des 12 ECR [Abd Karim <i>et al.</i> , 2023; Lin <i>et al.</i> , 2023; Lin <i>et al.</i> , 2022a; Chang <i>et al.</i> , 2021; Sari et Eroglu, 2020; Lin <i>et al.</i> , 2019].
<i>Est-ce que l'évaluation est effectuée à l'aveugle (les évaluateurs ne savent pas qui reçoit quel traitement)?</i>	Il manquait d'information pour savoir si l'évaluation des données était réalisée à l'aveugle dans 2 des 12 ECR [Mofrad <i>et al.</i> , 2021; George <i>et al.</i> , 2018].
<i>Les participants ont-ils reçu l'intervention qui leur a été assignée?</i>	Il manquait d'information pour savoir si les participants avaient reçu l'intervention qui leur avait été assignée dans 2 des 12 ECR [Cole <i>et al.</i> , 2018; George <i>et al.</i> , 2018]. Dans 3 ECR, des participants n'avaient pas reçu l'intervention assignée [Chang <i>et al.</i> , 2021; Seven <i>et al.</i> , 2017; Bertrand <i>et al.</i> , 2016].

En bref, sur la base des ECR recensés, qui présentaient des limites méthodologiques non négligeables, l'effet de la prolothérapie sur le soulagement de la douleur et l'amélioration du niveau fonctionnel de personnes présentant une tendinopathie et d'autres troubles musculosquelettiques de l'épaule pourrait être positif lorsque l'intervention est comparée à des injections de solution saline (3 études, dont 1 donnant des résultats divergents, uniquement sur le soulagement de la douleur et selon la technique d'injection [Chang *et al.*, 2021; Sari et Eroglu, 2020; Bertrand *et al.*, 2016]). L'effet de la prolothérapie sur la douleur et le niveau fonctionnel serait comparable à celui de la physiothérapie [Mofrad *et al.*, 2021; George *et al.*, 2018], une seule étude ayant relevé une amélioration associée aux injections de dextrose [Seven *et al.*, 2017]. L'effet de la prolothérapie serait également comparable à celui des injections de

corticostéroïdes [Nasiri *et al.*, 2021; Sari et Eroglu, 2020; Cole *et al.*, 2018], ces dernières pouvant être associées à une amélioration statistiquement significative par rapport à la prolothérapie [Lin *et al.*, 2023]. Enfin, l'effet de la prolothérapie et celui du PRP pourraient être similaires [Abd Karim *et al.*, 2023; Sari et Eroglu, 2020].

3.2.2.5 Ostéoarthroses du genou, de la main et de la hanche et bursite ansérine (genou)

Dix-sept ECR, soit deux essais à simple insu [Ustun et Çağlar, 2023; Eroğlu *et al.*, 2016], sept à double insu [Babaei-Ghazani *et al.*, 2023; Bayat *et al.*, 2023; Waluyo *et al.*, 2021; Rahimzadeh *et al.*, 2018; Jahangiri *et al.*, 2014; Rahimzadeh *et al.*, 2014; Rabago *et al.*, 2013], 1 à triple insu [Sit *et al.*, 2020] et sept essais ouverts [Yildiz *et al.*, 2023; Gül *et al.*, 2020; Pishgahi *et al.*, 2020; Rezasoltani *et al.*, 2020; Sert *et al.*, 2020; Hosseini *et al.*, 2019; Hashemi *et al.*, 2015], évaluant l'efficacité de la prolothérapie pour gérer la douleur liée à l'OA du genou (14 études), de la main (1 étude [Ustun et Çağlar, 2023]) et de la hanche (1 étude [Gül *et al.*, 2020]) ainsi qu'à la bursite ansérine du genou (1 étude [Babaei-Ghazani *et al.*, 2023]) ont été repérés dans la littérature. Les études proviennent de l'Iran (9), de la Turquie (5), de l'Indonésie (1), de la Chine (1) et des États-Unis (1). Le nombre de participants, d'âge variable, se situe entre 41 et 112 et la durée de suivi varie entre 8 semaines et 1 an.

La pratique de la prolothérapie est très hétérogène, notamment en ce qui concerne la concentration totale de dextrose (5 à 50 %), le volume total injecté, la présence ou non d'un anesthésiant (lidocaïne, xylocaïne ou ropivacaïne), l'ajout de chlorure de sodium (NaCl ou solution saline à 0,9 %) ou d'eau bactériostatique/stérile, les sites d'injection, le nombre de séances (1 à 6) et l'intervalle entre les séances (1 semaine à 1 mois). Par ailleurs, la technique d'infiltration peut être échoguidée (8 études) ou par palpation (9 études).

Les études incluent les comparateurs suivants :

- les injections de solution saline – avec ou sans lidocaïne [Sert *et al.*, 2020; Sit *et al.*, 2020; Eroğlu *et al.*, 2016; Jahangiri *et al.*, 2014; Rabago *et al.*, 2013];
- les injections de corticostéroïdes – avec ou sans lidocaïne [Babaei-Ghazani *et al.*, 2023; Bayat *et al.*, 2023; Jahangiri *et al.*, 2014];
- les injections d'acide hyaluronique – avec ou sans lidocaïne [Waluyo *et al.*, 2021; Rezasoltani *et al.*, 2020; Hosseini *et al.*, 2019];
- les injections de PRP [Pishgahi *et al.*, 2020; Rahimzadeh *et al.*, 2018; Eroğlu *et al.*, 2016];
- les injections d'oxygène-ozone avec lidocaïne [Babaei-Ghazani *et al.*, 2023; Hashemi *et al.*, 2015];
- la thérapie physique ou la physiothérapie (thérapie par la chaleur, programme d'exercices à domicile, stimulation électrique transcutanée des nerfs et

radiofréquence pulsée) [Yildiz *et al.*, 2023; Gül *et al.*, 2020; Rezasoltani *et al.*, 2020; Sert *et al.*, 2020; Rabago *et al.*, 2013];

- divers autres comparateurs (utilisation de paraffine [Ustun et Çağlar, 2023] ou de la radiofréquence pulsée seule [Rahimzadeh *et al.*, 2014]; injections de sérum autologue conditionné [Pishgahi *et al.*, 2020], de toxines botuliques [Rezasoltani *et al.*, 2020], d'érythroprotéine avec ropivacaïne [Rahimzadeh *et al.*, 2014]).

Le nombre de séances pour les interventions comparatives injectables est généralement équivalent à ce qui est observé pour le groupe expérimental.

La douleur est majoritairement évaluée par l'outil VAS, mais d'autres outils de mesure sont également utilisés (le NRS, le *Knee Pain Scale* [KPS], le *Harris Hip Score* [HHS], le *Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score* [KOOS]). Le WOMAC est l'outil le plus utilisé pour évaluer la douleur et le niveau fonctionnel. Mais d'autres outils ont quelques fois servi à évaluer le niveau fonctionnel, notamment un goniomètre pour tester l'amplitude des mouvements du genou, des tests de marche, isocinétiques, de biomarqueurs, de force de pincement (jauge hydraulique), de force de préhension (dynamomètre à main). Le *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI) et le HHS ont également été utilisés. La qualité de vie a été évaluée dans 3 ECR par le SF-36 (1) [Sert *et al.*, 2020], le KOOS (1) [Rezasoltani *et al.*, 2020] et le EQ-5D-5L (1) [Sit *et al.*, 2020].

Lorsqu'elle est comparée aux injections de solution saline dans le traitement de l'OA du genou, la prolothérapie ne montre aucun effet statistiquement significatif sur la douleur et le niveau fonctionnel et/ou la raideur selon 2 études [Eroğlu *et al.*, 2016; Jahangiri *et al.*, 2014], pour l'une jusqu'à 6 mois post-traitement [Eroğlu *et al.*, 2016], pour l'autre à 1 mois post-traitement (une amélioration statistiquement significative est toutefois observée au suivi de 2 mois [Jahangiri *et al.*, 2014]). Une amélioration statistiquement significative des 2 mêmes aspects, en faveur de la prolothérapie, est par ailleurs rapportée dans 3 autres études, à différents temps de mesure [Sert *et al.*, 2020; Sit *et al.*, 2020; Rabago *et al.*, 2013]. La qualité de vie est tantôt statistiquement supérieure (à 52 semaines) [Sit *et al.*, 2020], tantôt similaire entre les personnes ayant reçu la prolothérapie et celles qui ont reçu la solution saline (avant 52 semaines) [Sert *et al.*, 2020; Sit *et al.*, 2020].

Comparativement à des programmes de physiothérapie (comprenant une diversité d'interventions, selon l'étude), la prolothérapie a en général des effets statistiquement meilleurs sur la douleur et/ou le niveau fonctionnel dans 4 études [Yildiz *et al.*, 2023; Gül *et al.*, 2020; Sert *et al.*, 2020; Rabago *et al.*, 2013], alors que l'étude de Rezasoltani et ses collaborateurs [2020] ne rapporte aucune différence statistique dans les scores KOOS (niveau fonctionnel, douleur et qualité de vie).

Lorsqu'elle est comparée aux injections de corticostéroïdes, la prolothérapie entraîne une amélioration statistiquement significative de la douleur, du niveau fonctionnel et/ou de la raideur selon 2 études [Bayat *et al.*, 2023; Jahangiri *et al.*, 2014]; l'une d'entre elles montre que cet effet statistiquement favorable de la prolothérapie ne se voit qu'à 3 mois (effets similaires sur le niveau fonctionnel et la raideur avant 3 mois) [Bayat *et al.*, 2023].

Par rapport aux injections de PRP, l'amélioration de la douleur, du niveau fonctionnel et/ou de la raideur semble davantage en faveur de celles-ci plutôt que de la prolothérapie dans au moins 1 étude [Rahimzadeh *et al.*, 2018], alors qu'elle apparaît statistiquement similaire entre les 2 groupes dans 2 études [Pishgahi *et al.*, 2020; Eroğlu *et al.*, 2016]. Selon l'outil de mesure utilisé, l'étude de Pishgahi et ses collaborateurs [2020] indique toutefois un effet statistiquement favorable au PRP.

Comparativement aux injections d'acide hyaluronique, certains auteurs relèvent un effet positif de la prolothérapie sur la douleur, le niveau fonctionnel/la raideur et la qualité de vie [Rezasoltani *et al.*, 2020], alors que d'autres montrent qu'à l'inverse, les résultats favorables sont davantage associés aux injections d'acide hyaluronique [Hosseini *et al.*, 2019]. Une autre étude [Waluyo *et al.*, 2021] rapporte un effet statistiquement favorable de la prolothérapie sur la douleur selon le score NRS à 12 semaines post-traitement, mais aucune différence statistique lorsque les scores du WOMAC (de douleur, de raideur, du niveau fonctionnel et total) sont examinés.

Pour la bursite ansérine, en comparaison avec les injections de corticostéroïdes ou d'oxygène-ozone, l'étude de Babaei-Ghazani et ses collaborateurs [2023] rapporte des effets statistiquement comparables ou meilleurs de la prolothérapie sur la douleur, le niveau fonctionnel et la raideur.

L'évaluation de la qualité méthodologique par l'outil MMAT est présentée à l'annexe E, tableau E-5 du document *Annexes complémentaires*. Un protocole enregistré de l'étude permettant de vérifier la cohérence de la publication a été trouvé pour 12 des 17 ECR [Babaei-Ghazani *et al.*, 2023; Bayat *et al.*, 2023; Ustun et Çağlar, 2023; Yildiz *et al.*, 2023; Waluyo *et al.*, 2021; Pishgahi *et al.*, 2020; Rezasoltani *et al.*, 2020; Sit *et al.*, 2020; Hosseini *et al.*, 2019; Rahimzadeh *et al.*, 2018; Jahangiri *et al.*, 2014; Rahimzadeh *et al.*, 2014].

Tableau 7 Résumé de l'évaluation de la qualité méthodologique des ECR sur l'ostéoarthrose du genou, de la main et de la hanche et la bursite ansérine (genou)

Critères de qualité méthodologique	Sommaire des résultats
<i>Est-ce que les questions de recherche sont claires?</i>	14 des 17 ECR sur différentes régions d'OA et la bursite ansérine avaient comme objectif d'évaluer spécifiquement l'efficacité de la prolothérapie ou son effet sur la douleur ou le niveau fonctionnel, alors que deux autres avaient un objectif plus évasif de comparer les effets de la prolothérapie à ceux d'une autre thérapie [Babaei-Ghazani <i>et al.</i> , 2023; Jahangiri <i>et al.</i> , 2014] et un ECR tentait de comparer les effets de la prolothérapie et d'une autre thérapie sur la réparation du cartilage dans l'OA du genou [Waluyo <i>et al.</i> , 2021].
<i>Est-ce que les données collectées permettent de répondre aux questions de recherche?</i>	Les données des 17 ECR permettent de répondre en partie aux objectifs des études.
<i>La répartition au hasard des participants (randomisation) est-elle effectuée de manière appropriée?</i>	Pour 3 des 17 ECR, le processus de randomisation était effectué de manière appropriée [Sit <i>et al.</i> , 2020; Hosseini <i>et al.</i> , 2019; Jahangiri <i>et al.</i> , 2014] alors que, pour les 14 autres, les détails manquaient concernant le processus de randomisation,

Critères de qualité méthodologique	Sommaire des résultats
	particulièrement pour ce qui est du masquage de l'assignation ou de la dissimulation de la séquence et de la préparation des thérapies injectables.
Les groupes sont-ils comparables au début de l'étude (avant l'intervention)?	Les groupes étaient comparables au début de l'étude, avant l'intervention, sauf dans 7 ECR [Ustun et Çağlar, 2023; Waluyo <i>et al.</i> , 2021; Rezasoltani <i>et al.</i> , 2020; Sert <i>et al.</i> , 2020; Sit <i>et al.</i> , 2020; Hosseini <i>et al.</i> , 2019; Jahangiri <i>et al.</i> , 2014].
Les données sur les effets (outcomes) sont-elles complètes?	Pour 3 des 17 ECR, les données sur les résultats étaient complètes [Babaei-Ghazani <i>et al.</i> , 2023; Pishgahi <i>et al.</i> , 2020; Sit <i>et al.</i> , 2020].
Est-ce que l'évaluation est effectuée à l'aveugle (les évaluateurs ne savent pas qui reçoit quel traitement)?	Dans 9 des 17 ECR, l'évaluation des données était effectuée à l'aveugle [Babaei-Ghazani <i>et al.</i> , 2023; Bayat <i>et al.</i> , 2023; Ustun et Çağlar, 2023; Sit <i>et al.</i> , 2020; Rahimzadeh <i>et al.</i> , 2018; Eroğlu <i>et al.</i> , 2016; Jahangiri <i>et al.</i> , 2014; Rahimzadeh <i>et al.</i> , 2014; Rabago <i>et al.</i> , 2013].
Les participants ont-ils reçu l'intervention qui leur a été assignée?	Dans 6 des 17 ECR, il était clair que les participants avaient reçu l'intervention qui leur avait été assignée [Babaei-Ghazani <i>et al.</i> , 2023; Ustun et Çağlar, 2023; Yildiz <i>et al.</i> , 2023; Rezasoltani <i>et al.</i> , 2020; Sert <i>et al.</i> , 2020; Eroğlu <i>et al.</i> , 2016].

En bref, sur la base des ECR recensés, qui présentaient des limites méthodologiques non négligeables, l'effet de la prolothérapie sur le soulagement de la douleur et l'amélioration du niveau fonctionnel et/ou de la raideur de personnes avec une OA pourrait être positif comparativement aux injections de solution saline [Sert *et al.*, 2020; Sit *et al.*, 2020; Rabago *et al.*, 2013], aux interventions de physiothérapie (comprendant une diversité d'interventions, selon l'étude) [Yildiz *et al.*, 2023; Gül *et al.*, 2020; Sert *et al.*, 2020; Rabago *et al.*, 2013] et aux injections de corticostéroïdes ([Bayat *et al.*, 2023] – du moins à moyen terme [Jahangiri *et al.*, 2014]), bien que certaines études ne rapportent aucune différence entre les interventions ([Eroğlu *et al.*, 2016; Jahangiri *et al.*, 2014] – du moins à court terme [Rezasoltani *et al.*, 2020]). L'effet de la prolothérapie sur la douleur, le niveau fonctionnel et/ou la raideur pourrait être comparable à celui d'injections de PRP [Pishgahi *et al.*, 2020; Eroğlu *et al.*, 2016], l'effet positif étant davantage en faveur de ces dernières dans l'étude de Rahimzadeh et ses collaborateurs [2018]. L'effet de la prolothérapie comparativement aux injections d'acide hyaluronique est divergent, semblant parfois améliorer davantage la douleur, le niveau fonctionnel et/ou la raideur (voire la qualité de vie [Rezasoltani *et al.*, 2020]), l'outil utilisé pouvant avoir un impact sur la mesure de l'amélioration de la douleur [Waluyo *et al.*, 2021], alors qu'à l'inverse, l'amélioration des scores est davantage associée à l'acide hyaluronique pour d'autres [Hosseini *et al.*, 2019]. Quant à l'effet sur la qualité de vie, lorsqu'il est mesuré, il apparaît généralement similaire entre la prolothérapie et les injections de solution saline [Sert *et al.*, 2020; Sit *et al.*, 2020] ou la physiothérapie [Rezasoltani *et al.*, 2020].

Points saillants – Efficacité clinique et impact sur la qualité de vie – ECR

Quarante et un ECR, dont le nombre de participants d'âge variable se situe entre 12 et 158 et la durée de suivi fluctue de 6 semaines à 36 mois, ont été retenus.

La pratique de la prolothérapie est très hétérogène, notamment pour ce qui est de la solution injectée et des protocoles d'intervention (volume injecté, site et technique d'injection, nombre de séances, etc.).

Les études incluent plusieurs comparateurs; s'il s'agit d'injections (31/41 ECR), le nombre de séances est généralement équivalent à ce qui est observé pour le groupe prolothérapie.

Dans de nombreuses études, l'effet de la prolothérapie sur le soulagement de la douleur et/ou l'amélioration du niveau fonctionnel est généralement comparable à celui des interventions témoins (notamment les injections de PRP et de corticostéroïdes), pour la plupart des troubles musculosquelettiques examinés (exception faite de l'épicondylite latérale). L'effet de la prolothérapie ressort davantage positif lorsque celle-ci est comparée à l'injection de solution saline et aux interventions associées à des exercices.

La qualité de vie est rarement évaluée et principalement par le biais du questionnaire SF-36. En général, il n'y a aucune différence statistique entre les personnes qui reçoivent la prolothérapie et celles qui reçoivent les interventions de comparaison (injections de solution saline ou interventions associées à des exercices).

Les ECR présentent plusieurs limites en ce qui a trait :

- aux outils de mesure qui n'ont pas été nécessairement validés dans les contextes dans lesquels ils sont utilisés;
- au processus de randomisation rarement effectué de manière appropriée;
- aux résultats d'intérêt et à plusieurs autres paramètres d'évaluation de la qualité souvent incomplets.

Ces limites restreignent la possibilité de tirer des conclusions sur l'efficacité.

3.2.3 Études comparatives avant-après (ECAA)¹²

Neuf études comparatives avant-après (ECAA) publiées entre 2014 et 2023 ont été retenues en lien avec la prolothérapie selon les critères d'inclusion du modèle PICOS, dont deux prospectives [Bhadbhade et Jabshetty, 2023; Gupta *et al.*, 2022] et sept rétrospectives [Boz et Sahin, 2023; Medin Ceylan *et al.*, 2023; Eroglu et Yargic, 2022; Lin *et al.*, 2022b; Melda et Eroglu, 2022; Akpancar et Gül, 2019; Lee *et al.*, 2015]. Les indications étudiées incluent la fasciite plantaire [Melda et Eroglu, 2022], l'épicondylite latérale [Boz et Sahin, 2023; Gupta *et al.*, 2022], la tendinopathie de la coiffe des rotateurs et autres problèmes de l'épaule [Eroglu et Yargic, 2022; Lin *et al.*, 2022b; Lee *et al.*, 2015], l'OA du genou [Bhadbhade et Jabshetty, 2023; Medin Ceylan *et al.*, 2023] et les lésions ostéochondrales du talus [Akpancar et Gül, 2019]. Les données extraites des ECAA sont présentées au tableau D-11 à l'annexe D du document *Annexes complémentaires*.

Les ECAA ont été réalisées dans des pays dont les systèmes de santé sont difficilement comparables à celui du Québec (Turquie [5], Inde [2], Taiwan [1] et Corée du Sud [1]). Le nombre de participants se situe entre 49 et 260, et la durée de suivi varie entre 12 semaines et 1 an. Les critères d'inclusion des participants n'étaient pas toujours basés sur la présence d'une douleur chronique pour laquelle une durée est spécifiée, mais souvent sur un diagnostic clinique généralement associé à une douleur chronique potentielle. La pratique de la prolothérapie est très variable, notamment pour la concentration de dextrose injectée, la composition de la solution et le volume injecté, l'utilisation de l'échographie ou de la palpation pour guider l'injection, le nombre de séances et l'intervalle entre elles. Les comparateurs sont variés, qu'il s'agisse de groupes de contrôle actifs ou inactifs. Différents outils ont été utilisés pour évaluer la douleur (VAS et KPS), le niveau fonctionnel (le *Mayo Elbow Performance Scale* [MEPS] et le goniomètre pour mesurer l'amplitude [active] des mouvements) ou les deux variables (le PRTEE, le WOMAC, le SPADI, le WORC ou l'*American Orthopedic Foot and Ankle Society Score* [AOFAS]). La qualité de vie n'a pas été évaluée.

Une seule étude a examiné l'effet de la prolothérapie auprès de personnes atteintes de fasciite plantaire [Melda et Eroglu, 2022]. La présentation des données rend l'interprétation difficile, mais les auteurs concluent que l'amélioration de la douleur la plus importante est observée dans le groupe « corticostéroïdes », suivi du groupe « TOCr », du groupe « prolothérapie » et en dernier du groupe « exercices ».

Pour le traitement de l'épicondylite latérale, les 2 études [Boz et Sahin, 2023; Gupta *et al.*, 2022] retenues ont utilisé des comparateurs différents (punctures physiothérapiques avec aiguilles sèches, sans ou avec prolothérapie dans l'une, corticostéroïdes dans l'autre). Comparativement aux insertions avec aiguilles sèches combinées à la prolothérapie [Gupta *et al.*, 2022], l'effet de la prolothérapie seul n'apparaît généralement

¹² Dans le cadre d'une étude comparative avant-après (ECAA), il n'y a pas de répartition aléatoire ou quasi aléatoire entre les groupes. Le recrutement se fait avant l'intervention et les participants sont généralement répartis de façon naturelle entre un groupe témoin et un groupe expérimental [ASPC, 2014].

pas supérieur, ni sur la douleur ni sur le niveau fonctionnel. Par rapport aux injections de corticostéroïdes [Boz et Sahin, 2023], il y a une amélioration statistiquement significative à la fois de la douleur et du niveau fonctionnel pour le groupe ayant eu de la prolothérapie.

Par ailleurs, pour les tendinopathies de l'épaule, l'utilisation de la prolothérapie a été comparée à celle d'injections de corticostéroïdes et à la mise en place d'exercices, respectivement, dans 2 des 3 études retenues. Comparativement aux corticostéroïdes [Eroglu et Yargic, 2022; Lin *et al.*, 2022b], les résultats sont contradictoires quant à l'effet de la prolothérapie – soit supérieur [Eroglu et Yargic, 2022], soit inférieur – sur la douleur et le niveau fonctionnel [Eroglu et Yargic, 2022; Lin *et al.*, 2022b].

Par rapport aux exercices [Eroglu et Yargic, 2022; Lee *et al.*, 2015], les résultats montrent en général une amélioration statistiquement significative de la douleur et du niveau fonctionnel pour le groupe recevant la prolothérapie. Enfin, comparativement à l'injection de solution saline, la prolothérapie est considérée comme améliorant de manière statistiquement significative la douleur et le niveau fonctionnel à 2 semaines post-traitement [Lin *et al.*, 2022b].

Les injections de solution saline sont également un comparateur dans l'étude de Bhadbhade et ses collaborateurs [2023] sur l'OA du genou, dans laquelle leur effet sur la douleur et le niveau fonctionnel est également signalé comme inférieur à celui de la prolothérapie. Une seconde étude portant sur la même condition [Medin Ceylan *et al.*, 2023] révèle que les injections de PRP engendrent une amélioration statistiquement significative de la douleur et du niveau fonctionnel supérieure à celle de la prolothérapie à 1 mois post-traitement, mais que la prolothérapie a un effet positif statistiquement supérieur à celui d'une thérapie par exercices.

Enfin, une étude de Akpancar et ses collaborateurs [2019] a comparé la prolothérapie aux injections de PRP utilisées auprès de personnes avec des lésions ostéochondrales du talus et n'a montré aucune différence statistique entre les 2 groupes quant à leur effet sur la douleur et le niveau fonctionnel.

Certaines limites ont été rapportées par les auteurs ou ont été fréquemment observées lors de l'évaluation individuelle de chaque ECAA :

- petit nombre de participants;
- absence d'un groupe témoin avec placebo;
- courte période de suivi;
- données rétrospectives;
- aucun processus de randomisation;
- observance de l'exercice (comparateur) non mesurée;
- programme d'exercices non personnalisé;

- faible validité des tests statistiques (pour démontrer la signification, minimiser les facteurs de confusion et les biais potentiels);
- facteurs confondants non considérés (abandons, tabagisme, problèmes concomitants, carence en vitamine D, etc.).

L'évaluation de la qualité méthodologique par l'outil MMAT est présentée à l'annexe E, tableau E-6 du document *Annexes complémentaires*.

Tableau 8 Résumé de l'évaluation de la qualité méthodologique des ECAA sur différents troubles musculosquelettiques

Critères de qualité méthodologique	Sommaire des résultats
<i>Est-ce que les questions de recherche sont claires?</i>	6 des 9 études avaient comme objectif d'évaluer spécifiquement l'efficacité de la prolothérapie ou son effet sur la douleur ou le niveau fonctionnel, alors que 2 autres [Boz et Sahin, 2023; Eroglu et Yargic, 2022] avaient un objectif plus évasif de comparer les effets de la prolothérapie à ceux d'une autre thérapie. Selon les critères de l'outil MMAT, une ECAA dont l'objectif n'était pas clairement mentionné au départ n'a pu être évaluée [Bhadbhade et Jabshetty, 2023].
<i>Est-ce que les données collectées permettent de répondre aux questions de recherche?</i>	Pour 8 des 9 ECAA, les données collectées permettent de répondre en partie aux objectifs décrits.
<i>Les participants constituent-ils un échantillon représentatif de la population cible?</i>	2 des 8 ECAA évaluées [Medin Ceylan <i>et al.</i> , 2023; Gupta <i>et al.</i> , 2022] avaient suffisamment de détails pour dire que les participants constituaient un échantillon représentatif de la population cible.
<i>Les mesures sont-elles appropriées en ce qui a trait aux effets (outcomes) et à l'intervention (ou l'exposition)?</i>	1 des 8 ECAA avait des mesures appropriées en ce qui a trait aux résultats recherchés (<i>outcomes</i>) et à l'intervention [Akpancar et Gül, 2019]. Pour les 7 autres ECAA, on ne peut se prononcer, car soit il s'agit uniquement de mesures subjectives, soit le nombre de mesures est insuffisant pour tirer des conclusions.
<i>Les données sur les effets (outcomes) sont-elles complètes?</i>	Les données sur les résultats d'intérêt (<i>outcomes</i>) étaient complètes pour 5 des 8 ECAA [Medin Ceylan <i>et al.</i> , 2023; Gupta <i>et al.</i> , 2022; Melda et Eroğlu, 2022; Akpancar et Gül, 2019; Lee <i>et al.</i> , 2015].
<i>Les facteurs de confusion sont-ils pris en compte dans la conception de l'étude et l'analyse des données?</i>	Les facteurs de confusion semblent pris en compte dans 3 des 8 ECAA [Lin <i>et al.</i> , 2022b; Melda et Eroğlu, 2022; Akpancar et Gül, 2019].
<i>Pendant la période de l'étude, est-ce que l'intervention a été menée (ou l'exposition a eu lieu) comme prévu?</i>	L'intervention semble avoir été menée comme prévu dans 4 des 8 ECAA évaluées [Boz et Sahin, 2023; Melda et Eroğlu, 2022; Akpancar et Gül, 2019; Lee <i>et al.</i> , 2015].

En bref, toutes indications confondues et malgré les limites relevées au regard des études, l'effet positif de la prolothérapie sur la douleur et le niveau fonctionnel apparaît supérieur à celui de l'injection d'une solution saline ainsi qu'à celui de la mise en œuvre d'exercices. L'effet de la prolothérapie apparaît généralement inférieur à celui d'injections de corticostéroïdes de même qu'à celui d'injections de PRP (ou à tout le moins équivalent – selon l'indication considérée).

Points saillants – Efficacité – ECAA

Neuf études comparatives incluant plusieurs comparateurs et comportant des résultats d'intérêt sur l'efficacité de la prolothérapie ont été retenues, soit sept rétrospectives et deux prospectives.

Les études comportent plusieurs limites inhérentes au devis sans randomisation et sans insu, au petit échantillon, aux données rétrospectives et au suivi de courte durée.

La grande hétérogénéité entre les études de même que les incertitudes liées à leur devis et à leur conduite empêchent de pouvoir tirer des conclusions fiables sur l'efficacité de la prolothérapie. Toutefois, un effet supérieur de la prolothérapie est généralement rapporté par les auteurs lorsqu'elle est comparée à l'injection de solution saline ou à la mise en œuvre d'exercices physiques, alors qu'un effet inférieur est plutôt rapporté lorsqu'elle est comparée aux injections de corticostéroïdes ou de PRP.

L'impact de la prolothérapie sur la qualité de vie n'a pu être évalué, aucune étude n'ayant considéré cette question.

L'évaluation de la qualité méthodologique des ECAA a révélé que :

- peu d'études (25 %) avaient un échantillon représentatif de la population cible;
- très peu (12,5 %) avaient des mesures objectives appropriées en ce qui a trait aux résultats d'intérêt;
- plus de la moitié (62,5%) avaient des résultats incomplets, et des doutes demeurent sur la prise en compte des facteurs de confusion dans la conception de ces études et l'analyse des données;
- des incertitudes demeurent pour plusieurs paramètres d'évaluation pour les différentes indications représentées.

3.2.4 Études non comparatives (ENC)

Cinq études non comparatives (ENC) portant sur les troubles fibreux [Bello Baez *et al.*, 2023; Mofrad *et al.*, 2022; Padhiar *et al.*, 2021; Chan *et al.*, 2017; Yildiz *et al.*, 2016] et sept concernant l'OA [Vomer *et al.*, 2023; Rabago *et al.*, 2019; Rabago *et al.*, 2016; Topol *et al.*, 2016; Eslamian et Amouzandeh, 2015; Rabago *et al.*, 2015; Rabago *et al.*, 2012] ont également été recensées dans le cadre des présents travaux. Ces études analytiques non randomisées étant dépourvues de groupe témoin, il est difficile d'attribuer à l'intervention étudiée les améliorations pouvant être perçues plutôt qu'à d'autres facteurs. Ainsi, ces études ne permettent pas d'apprécier l'efficacité de la prolothérapie et ne sont présentées ici qu'à titre informatif.

Onze études non comparatives avant-après (ENCAA) avec des données prospectives [Bello Baez *et al.*, 2023; Vomer *et al.*, 2023; Mofrad *et al.*, 2022; Padhiar *et al.*, 2021; Rabago *et al.*, 2019; Rabago *et al.*, 2016; Topol *et al.*, 2016; Eslamian et Amouzandeh, 2015; Rabago *et al.*, 2012] et/ou des données rétrospectives [Chan *et al.*, 2017; Yildiz *et al.*, 2016] et un essai clinique ouvert [Rabago *et al.*, 2015] ont aussi été recensés. Ces études sont décrites sommairement au tableau D-12 à l'annexe D du document *Annexes complémentaires*.

L'évaluation de la qualité méthodologique des ENC n'a pas été réalisée puisque ce type d'études se situe au bas de la hiérarchie des preuves et n'est pas approprié pour démontrer l'efficacité d'une intervention lorsqu'il existe des études avec de meilleurs devis, notamment des ECR et des ECAA.

3.3 Innocuité de la prolothérapie

Toute procédure médicale invasive comporte des risques et les principaux risques liés à la prolothérapie sont le résultat d'un traumatisme dû à un mauvais positionnement accidentel de l'aiguille. Les effets indésirables courants sur le site de traitement comprennent des douleurs, des raideurs, des saignements, des ecchymoses et un gonflement. Des réactions allergiques et anaphylactiques potentielles aux agents injectés peuvent également se produire.

Du point de vue des organismes en évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS), l'évaluation de l'innocuité d'une intervention consiste à comparer prospectivement les résultats cliniques à court, à moyen et à long terme d'une population soumise à l'intervention à ceux d'une population non soumise à cette intervention. L'analyse de la sécurité d'une intervention vise généralement à savoir s'il peut y avoir des effets indésirables sévères, qui peuvent persister dans le temps ou mettre la vie des participants en danger.

Dans le cas des essais cliniques, des lignes directrices nationales (p. ex. Santé Canada) et internationales (p. ex. International Council for Harmonisation, ICH¹³) régissent la surveillance de la sécurité et la divulgation de nouveaux renseignements. Il existe des lois et règlements très stricts sur la façon de déclarer des effets indésirables graves pour les produits de santé commercialisés ou en processus d'approbation durant les différentes phases de développement clinique.

Au Canada, selon l'éthique de la recherche avec des êtres humains, la sécurité des participants doit être surveillée tout au long des essais cliniques et un plan de surveillance de la sécurité est demandé aux chercheurs pour tous projets de recherche¹⁴. La grande majorité des ECR retenus (29/41) ont été réalisés en Turquie et en Iran, des pays où les exigences réglementaires pour les rapports de sécurité lors des essais

¹³ International Council for Harmonisation (ICH). ICH harmonisation for better health. Welcome to the ICH Official Website [site Web]. Disponible à : <https://www.ich.org/> (consulté le 16 avril 2024).

¹⁴ Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, Instituts de recherche en santé du Canada : Énoncé de politique des trois conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains, décembre 2022.

cliniques réalisés ne sont pas connues. Des exigences différentes de celles présentes dans des pays comme le Canada ou les États-Unis pourraient ainsi faire en sorte que des incertitudes demeurent quant à l'absence réelle d'effet indésirable.

L'innocuité de la prolothérapie a été évaluée en colligeant toutes les mentions liées à la sécurité ou à l'innocuité pour les 27 revues scientifiques, les 41 ECR et les 9 ECAA retenus et présentés dans la [section 3.2](#). Les auteurs des 13 ENC (n = 370 participants), dont le devis n'est pas approprié pour démontrer l'innocuité d'une intervention lorsqu'il existe des études de meilleure qualité, n'ont toutefois signalé aucun effet indésirable grave de la prolothérapie. Ces études ne sont pas considérées dans l'évaluation de l'innocuité.

3.3.1 Revues systématiques, revues rapides et de la portée

Le terme « sécurité » se trouve dans 2 des 27 titres de revues [Chen *et al.*, 2022; Sanderson et Bryant, 2015b], alors que 11 revues scientifiques avaient parmi leurs objectifs d'analyser l'innocuité ou la sécurité de la prolothérapie [Chutumstid *et al.*, 2023; Arias-Vázquez *et al.*, 2022a; Chen *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2022; Arias-Vázquez *et al.*, 2021; Catapano *et al.*, 2020; Arias-Vázquez *et al.*, 2019; Hassan *et al.*, 2018; Hassan *et al.*, 2017; Krstičević *et al.*, 2017; Sanderson et Bryant, 2015b]. Très peu de ces revues ont pu atteindre l'objectif d'apporter un éclairage sur la sécurité de la prolothérapie étant donné qu'en général, les études primaires retenues ne semblaient pas avoir rapporté de façon détaillée les effets indésirables de l'intervention. Les effets indésirables les plus courants rapportés pour la prolothérapie semblent être les ecchymoses et la douleur transitoire au site d'injection, un effet indésirable prévisible et non grave ([tableau 9](#)).

Peu de revues contiennent des rapports complets sur les complications et, même si les résultats peuvent sembler favorables, il existe un risque de sous-déclaration d'effets indésirables liés à la prolothérapie dans les études primaires. Trois revues mentionnent seulement l'absence d'effet indésirable grave [Arias-Vázquez *et al.*, 2022b; Lai *et al.*, 2021; Hassan *et al.*, 2017]. Cinq auteurs de revues scientifiques mentionnent que la prolothérapie pourrait être considérée comme sûre, malgré des données incomplètes ou l'absence d'effets indésirables rapportés dans les études incluses [Chutumstid *et al.*, 2023; Tognolo *et al.*, 2022; Wee *et al.*, 2021; Hauser *et al.*, 2016; CADTH, 2014]. Dans deux revues, des auteurs mentionnent un effet indésirable provenant du même ECR portant sur la tendinose latérale du coude/épicondylite latérale, soit une neuropraxie du nerf interosseux postérieur après le quatrième traitement de prolothérapie, spécifiant également que les symptômes avaient disparu en 3 mois et qu'il n'y avait plus eu d'effets négatifs [Arias-Vázquez *et al.*, 2022a; Zhu *et al.*, 2022]. Enfin, 3 revues ne font aucune mention de sécurité ou d'innocuité [Zhang *et al.*, 2024; Chung *et al.*, 2020; Hassan *et al.*, 2018].

Tableau 9 Effets indésirables rapportés dans les revues scientifiques

Référence Type de revue (n ^{bre} d'études incluses)	Déclaration sur les effets indésirables
Ostéoarthrose du genou	
Arias-Vázquez <i>et al.</i> [2022b] RSMA (6)	Trois des six études primaires ont rapporté la présence d'effets indésirables, mais aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Dans une première étude, les auteurs ont signalé une douleur modérée résolue spontanément chez les 15 participants du groupe prolothérapie et 5/15 participants du groupe acide hyaluronique. Dans une deuxième étude, les auteurs ont rapporté une douleur et une inflammation résolues spontanément chez 2/27 participants du groupe prolothérapie et 3/27 du groupe acide hyaluronique. Dans une troisième étude, les auteurs ont rapporté que tous les participants avaient ressenti des douleurs post-injection légères à modérées dans les 2 à 3 jours.
Chen <i>et al.</i> [2022] RSMA (14)	Quatre essais sur quatorze ont rapporté des événements indésirables induits par la prolothérapie ou non liés aux injections. Aucune différence statistique n'a été observée dans le nombre d'événements indésirables entre les groupes expérimentaux et témoins (comparateurs). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans des sous-analyses selon les différents types de comparateurs (placebo, autre injection, exercice) ou techniques d'injection (intraarticulaire vs intra et extraarticulaire).
Cortez <i>et al.</i> [2022] RS (8)	Une étude sur huit mentionnait qu'aucun effet indésirable n'avait été observé. Aucune mention d'effet indésirable n'apparaît dans les autres études primaires de cette revue.
Wang <i>et al.</i> [2022] RSMA (5)	Aucun événement indésirable grave lié à l'injection de dextrose n'a été signalé dans les 5 études incluses. L'un des essais a signalé des effets indésirables minimes de la prolothérapie, notamment des douleurs légères à modérées, une inflammation et des hématomes spontanément résolus.
Wee <i>et al.</i> [2021] RSMA (11)	Huit études sur onze ont fait état de résultats d'effets indésirables. Dans l'ensemble des groupes d'intervention, aucun événement indésirable grave n'a été signalé, hormis des douleurs et des ecchymoses post-injection spontanément résolues. Une des études a rapporté 8 effets indésirables sérieux (2 dans le groupe prolothérapie et 6 dans le groupe NaCl), mais aucun de ces événements n'était relié à l'intervention. La prolothérapie est considérée par les auteurs comme sûre et sans effets indésirables graves.
Arias-Vázquez <i>et al.</i> [2019] RS (10)	Quatre études sur dix ont rapporté qu'il n'y avait aucun effet indésirable ou réaction indésirable chez les personnes ayant reçu la prolothérapie. Deux études ont rapporté des effets indésirables mineurs dans le groupe prolothérapie et les autres groupes comparateurs, notamment des douleurs légères à modérées, des inflammations et des hématomes spontanément résolutifs. Aucune complication grave (p. ex. une infection ou une réaction allergique) n'a été observée dans les études primaires. Quatre études sur dix n'ont pas indiqué s'il y avait ou non des effets indésirables.
Hassan <i>et al.</i> [2017] RS (10)	Aucune des études incluses dans la RS n'a rapporté d'effet indésirable permanent ou de longue durée (grave).
Sit <i>et al.</i> [2016] RSMA (4)	Les quatre essais ont surveillé les effets indésirables. Un seul essai a rapporté des ecchymoses spontanément résolues après des injections de prolothérapie (n = 3) et

Référence Type de revue (n ^{bre} d'études incluses)	Déclaration sur les effets indésirables
	de solution saline (n = 5). Il s'agissait d'un effet indésirable attendu et jugé d'importance clinique minime en raison de sa nature transitoire.
Ostéoarthrose multiple	
Waluyo <i>et al.</i> [2023] RS (14)	Sept des quatorze études ont déclaré des effets indésirables et, pour les sept autres études, aucune information n'était rapportée dans cette revue. Un inconfort ou de la douleur transitoire aux sites d'injection était l'effet indésirable le plus souvent rapporté (tous groupes d'intervention confondus). Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté pour le groupe prolothérapie et 1 effet indésirable grave a été rapporté dans un groupe comparateur (lidocaïne) d'une des études.
Krstičević <i>et al.</i> [2017] RS (7)	Une seule étude sur les sept retenues dans la revue a rapporté des effets indésirables selon l'intervention examinée (prolothérapie ou comparateur). Quatre autres études ont commenté brièvement les résultats en matière de sécurité, sans distinction entre les différentes interventions. Les effets signalés dans ces études étaient généralement des douleurs transitoires aux sites d'injection et aucun effet indésirable sévère n'a été rapporté. Deux études n'ont pas abordé le sujet des effets indésirables. Les auteurs de la revue ont spécifié que la sécurité de la prolothérapie n'avait pu être correctement examinée à cause de diverses limites méthodologiques, seulement quelques essais ayant rapporté des effets indésirables, mais sans apporter tous les détails liés aux interventions.
Hung <i>et al.</i> [2016] RSMA (6)	Les effets indésirables de 5 des 6 études ont été brièvement rapportés et il s'agit majoritairement de douleurs transitoires aux sites d'injection pour quelques participants sans effets indésirables graves. Une seule étude a rapporté les effets indésirables par intervention.
Fasciopathie plantaire	
Fong <i>et al.</i> [2023] RSMA (8)	Sur les 8 études primaires, 1 essai a rapporté que 3 participants avaient souffert de douleurs post-injection à court terme. Aucune des études n'a signalé d'événements indésirables graves. Aucun participant aux essais inclus ne s'est retiré en raison d'un effet indésirable.
Ahadi <i>et al.</i> [2023] RSMA (8)	Aucun événement indésirable ou complication n'a été signalé lors des différentes interventions dans ces 8 études primaires.
Chutumstid <i>et al.</i> [2023] RSMA (8)	Six études sur huit ont collecté des données sur les événements indésirables. Cinq études n'ont signalé aucune complication après l'administration d'un traitement par prolothérapie, tandis qu'une étude a rapporté une douleur intense qui s'est améliorée suivant l'absence d'appui sur le pied pendant 2 jours. Selon les données disponibles, les auteurs mentionnent que la prolothérapie pourrait être considérée comme sûre, la douleur étant le seul événement indésirable signalé, qui s'est résolue en quelques jours après le traitement, sans autre intervention.
Lai <i>et al.</i> [2021] RSMA (6)	Aucun événement indésirable n'a été signalé après la prolothérapie dans les 6 études primaires.
Tendinose latérale du coude/épicondylite latérale	
Zhu <i>et al.</i> [2022] RSMA (8)	Sept essais sur huit ont collecté des données sur les événements indésirables et une étude n'a fourni aucun détail. Aucun effet indésirable grave relié aux interventions n'a été rapporté. Un essai a rapporté qu'un participant ayant eu de la prolothérapie avait développé une neuropraxie du nerf interosseux postérieur après le quatrième traitement, mais

Référence Type de revue (n ^{bre} d'études incluses)	Déclaration sur les effets indésirables
	que les symptômes avaient disparu en 3 mois et qu'il n'y avait plus d'effets négatifs; un autre participant avait développé des ecchymoses douloureuses sur l'avant-bras après le deuxième traitement qui a disparu en 2 semaines. Deux essais sur sept ont rapporté des douleurs légères à modérées spontanément résolues après l'injection dans le groupe prolothérapie. Les 4 autres essais n'ont signalé aucun événement indésirable dans le groupe prolothérapie tout au long de la période d'étude. Les auteurs de la revue ont souligné que, dans l'ensemble, aucun événement ou effet indésirable directement lié à la prolothérapie n'a été rapporté dans les essais inclus.
Arias-Vázquez <i>et al.</i> [2022a] RSMA (9)	Des effets indésirables liés à la prolothérapie ont été rapportés dans 6 ECR/9; il s'agissait surtout de douleur et d'érythème. Seuls 2 de ces 6 ECR ont rapporté un effet indésirable considéré comme significatif, soit une douleur excessive qui a entraîné un retrait de l'étude et une neuropraxie du nerf interosseux postérieur qui s'est résolue en dedans de 3 mois. Un des trois ECR restants n'a pas rapporté les effets indésirables; un autre indiquait ne pas avoir observé d'effet indésirable de la prolothérapie; et un troisième indiquait ne pas avoir observé d'effet indésirable significatif de la prolothérapie.
Tendinopathie de la coiffe des rotateurs	
Arias-Vázquez <i>et al.</i> [2021] RSMA (8)	Trois des huit essais ont rapporté des effets indésirables tels que des douleurs pendant ou après l'injection, une inflammation après l'injection; une étude a rapporté une hypotension pendant le traitement, sans spécifier le groupe d'intervention. Dans les 5 autres études, il n'est pas mentionné s'il y a eu des effets indésirables.
Catapano <i>et al.</i> [2020] RS (5)	Le taux de complications, toutes interventions confondues, était faible, avec seulement 2,3 % (6/272) des participants ayant subi des événements indésirables, notamment une augmentation transitoire de la douleur pendant 1 à 2 jours après l'intervention, des brûlures superficielles dues à une mauvaise utilisation de la chaleur après l'intervention et un effet anesthésique local des injections. Des effets indésirables ont pu être à l'origine de la perte au suivi de 16 participants des groupes comparateurs et 3 des groupes prolothérapie.
Indications multiples	
Tognolo <i>et al.</i> [2022] Revue de la portée (16)	Selon les auteurs, cette technique semble sûre, aucune des études incluses n'ayant signalé d'effets indésirables liés à la prolothérapie. Dans le tableau des caractéristiques des 16 études incluses, une mention sur les effets indésirables majeurs ou complications n'apparaît que pour 2 études.
Bae <i>et al.</i> [2021] RSMA (10)	Des complications transitoires mineures (douleur légère à modérée et ecchymoses spontanément résolues) après la prolothérapie ont été rapportées dans 3 essais, mais aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Les auteurs n'ont pas mentionné si les effets indésirables avaient été évalués dans les 7 autres études.
Hauser <i>et al.</i> [2016] RS (33)	Selon les auteurs, la prolothérapie est un traitement sûr et peu d'événements indésirables ont été rapportés dans les études examinées et aucune complication grave ou prolongée n'a été observée (p. ex. lésions nerveuses, pneumothorax ou infection).
Sanderson et Bryant [2015b] RSMA (8)	Aucun événement indésirable à la suite d'une prolothérapie n'a été signalé dans les 8 études incluses dans l'analyse. Trois des cinq études portant sur la tendinopathie d'Achille n'ont toutefois pas rapporté cette information.

Référence Type de revue (n ^{bre} d'études incluses)	Déclaration sur les effets indésirables
	Une des deux études sur la fasciite plantaire n'a rapporté aucun effet indésirable à la suite de la prolothérapie, l'autre signalant que la plupart des participants ont rapporté de la douleur localisée ou un inconfort dans les deux groupes d'intervention.
CADTH [2014] RR (16)	Les auteurs mentionnent que la prolothérapie semble être sûre, avec peu d'effets indésirables ou de contre-indications. Pour 12 des 16 études incluses, les auteurs mentionnent que les effets indésirables étaient rapportés.

Sigles : AH : acide hyaluronique; FP : fasciite plantaire; RR : revue rapide; RS : revue systématique; RSMA : revue systématique avec méta-analyse.

3.3.2 Essais cliniques randomisés (ECR)

Le terme « sécurité » ne se trouve dans aucun des titres des 41 ECR. L'analyse de l'innocuité ou de la sécurité de la prolothérapie fait partie des objectifs secondaires de 3 ECR [Abd Karim *et al.*, 2023; Ciftci *et al.*, 2023; Ersen *et al.*, 2018]. Aucune méthodologie détaillée pour atteindre cet objectif n'est décrite dans ces 3 ECR, bien qu'Abd Karim et ses collaborateurs [2023] mentionnent avoir documenté les effets indésirables et présentent un tableau à ce sujet avec des statistiques. Ciftci et ses collaborateurs [2023] spécifient que les participants avaient été informés de contacter le clinicien responsable en cas d'effets indésirables ou de complications et que ces effets devaient être collectés et comparés pour les 2 groupes à 3 et 12 semaines de suivi.

Onze ECR ne contiennent aucune donnée sur l'innocuité [Babaei-Ghazani *et al.*, 2023; Bayat *et al.*, 2023; Lin *et al.*, 2023; Yildiz *et al.*, 2023; Lin *et al.*, 2022a; Chang *et al.*, 2021; Sari et Eroglu, 2020; Sert *et al.*, 2020; Cole *et al.*, 2018; George *et al.*, 2018; Hashemi *et al.*, 2015] et, dans les trente ECR qui rapportent certains effets en lien avec la sécurité, aucun cas d'effets indésirables graves (effets qui durent dans le temps et qui peuvent causer la mort) n'a été rapporté pour la prolothérapie. Ustun et Çağlar [2023] ont rapporté qu'un participant du groupe prolothérapie a quitté l'étude à cause de douleur et d'enflure liées à l'apparition d'un nodule d'Herberden durant la période d'étude, un effet indésirable qui n'avait jamais été rapporté avant selon les auteurs. L'effet indésirable le plus courant, tant pour la prolothérapie que pour les autres interventions comparatives injectables, semble être la douleur transitoire au site d'injection ([tableau 10](#)).

Comme les effets indésirables sévères sont des événements rares, un nombre important de sujets doit être exposé à l'intervention pour potentiellement en détecter. Les tailles des ECR retenus (entre 12 et 158 participants) n'étaient généralement pas suffisantes pour détecter des cas rares d'événements indésirables graves qui entraînent la mort, mettent la vie en danger, exigent l'hospitalisation du participant ou la prolongation de son hospitalisation, entraînent une invalidité ou une incapacité persistante ou marquée.

À moins d'avoir un comparateur avec la même procédure d'injection, mais sans produit injecté (*sham*), il est impossible de quantifier l'effet du traumatisme ou de l'inflammation simplement causé par l'aiguille pour la prolothérapie [Ciftci *et al.*, 2023]. Un groupe comparateur comme la thérapie par aiguille sèche aurait été nécessaire pour bien

évaluer l'innocuité de la prolothérapie. Aucun des 41 ECR ne comportait un tel groupe comparateur, bien que 31 ECR aient minimalement un groupe comparateur consistant en l'injection d'un agent thérapeutique ou d'un placebo (substance inactive – le plus souvent une solution saline). Pour les 10 ECR qui ne comportaient que des comparateurs sans injection (TOCr, étirements, physiothérapie, exercices, etc.), dont l'essai d'Ersen et ses collaborateurs [2018], les devis d'études étaient inappropriés pour évaluer l'innocuité d'une thérapie injectable comme la prolothérapie. Il existe au moins trois causes possibles d'effets indésirables, soit le produit injecté, l'effet de l'aiguille elle-même et l'asepsie de l'intervention.

En bref, comme la méthodologie pour la collecte des effets indésirables n'est pas clairement décrite dans l'ensemble des ECR rapportant quelques effets indésirables (y inclus dans les 3 ECR ayant comme but secondaire d'évaluer la sécurité), il n'est pas possible de conclure avec certitude sur la sécurité de la prolothérapie.

Tableau 10 Effets indésirables rapportés dans les ECR

Référence (pays) Indication	Déclaration sur les effets indésirables
FP (7 ECR)	
Karakilic <i>et al.</i> [2023] (Turquie)	Aucune complication n'a été observée chez les participants.
Kesikburun <i>et al.</i> [2022] (Turquie)	Aucun effet indésirable n'a été détecté au cours de l'étude.
Asheghan <i>et al.</i> [2021] (Iran)	Aucun événement indésirable grave (hématomes, infections ou atrophie des tissus mous) n'a été observé.
Mansiz-Kaplan <i>et al.</i> [2020] (Turquie)	Aucun effet indésirable n'a été observé dans les deux groupes d'intervention.
Ersen <i>et al.</i> [2018] (Turquie)	Aucun des participants n'a connu de complications. Seuls 3 d'entre eux ont signalé une douleur intense 1 à 2 jours après l'injection dans le groupe prolothérapie, qui s'est atténuée après 2 jours sans appui ou charge sur le pied.
Ugurlar <i>et al.</i> [2018] (Turquie)	Aucune complication n'a été constatée après les injections de dextrose ou les séances de TOCr.
Kim et Lee [2014] (Corée du Sud)	La plupart des participants des 2 groupes ont fait état d'une douleur ou d'une gêne locale qui a débuté le jour de l'injection et s'est atténuée progressivement. Aucune autre complication liée à l'une ou l'autre des thérapies d'injection n'a été signalée.
Épicondylite latérale (5 ECR)	
Ciftci <i>et al.</i> [2023] (Turquie)	Pas de différence entre les groupes concernant les effets indésirables et les complications ($p > 0,05$). Deux participants (15 %) du groupe prolothérapie ont ressenti une douleur et un participant du groupe NaCl a eu une éruption cutanée au point d'injection après le traitement. Aucun effet indésirable grave n'a été observé.

Référence (pays) Indication	Déclaration sur les effets indésirables
Akçay <i>et al.</i> [2020] (Turquie)	Aucun effet indésirable n'a été observé dans cette étude, à l'exception de douleurs lors des injections dans les deux interventions. Aucun des participants n'a signalé un besoin d'analgésiques outre le paracétamol dans les deux groupes d'étude. Même si le taux d'abandon est plus élevé dans le groupe prolothérapie que dans le groupe solution saline, ni la douleur ni d'autres événements indésirables possibles n'en étaient la raison. Les auteurs ont déclaré que la prolothérapie est une stratégie de traitement régénératif sûre.
Apaydin <i>et al.</i> [2020] (Turquie)	Aucune complication ne s'est développée lors des injections de prolothérapie. Après l'injection, 4 participants ont développé des douleurs aux sites d'injection qui ont duré 1 à 2 jours, et cela a été complètement résolu avec repos et application d'une thérapie par le froid.
Ahadi <i>et al.</i> [2019] (Iran)	Aucun effet indésirable notable du traitement n'a été signalé.
Bayat <i>et al.</i> [2019] (Iran)	Aucun des participants n'a mentionné d'effets indésirables dans le groupe prolothérapie comparativement à 1 participant qui a rapporté une rougeur transitoire et une diminution de l'amplitude des mouvements, et 2 qui ont mentionné une douleur post-injection dans le groupe ayant reçu des corticostéroïdes (p = 0,186).
Tendinopathie de la coiffe des rotateurs et autres problèmes d'épaule (12 ECR)	
Abd Karim <i>et al.</i> [2023] (Malaisie) Tendinopathie du supra-épineux	Après l'injection, plus de participants dans le groupe PRP ont rapporté une douleur durant plus de 48 heures (entre 3 jours et 2 sem.) que dans le groupe prolothérapie ($\chi^2 = 11,94$, p = 0,030) : 20 (62,5 %, PRP) par rapport à 12 (37,5 % prolothérapie). Après 6 semaines, le niveau de douleur rapporté était comparable dans les 2 groupes. Les spasmes ou la raideur du côté affecté après le traitement constituent un effet indésirable fréquent : 7 participants pour le groupe PRP (21,9 %) par rapport à 5 pour le groupe prolothérapie (15,6 %) (p = 0,614). Après l'injection, 3 participants du groupe prolothérapie et 1 du groupe PRP ont développé une bursite. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté (p. ex. la cellulite, l'arthrite septique ou l'extension des dommages causés par les ultrasons utilisés pour guider les injections).
Mofrad <i>et al.</i> [2021] (Iran) Tendinopathie chronique de la coiffe des rotateurs	Aucun des participants n'a signalé d'effets indésirables importants pour les différents traitements, sauf une douleur post-injection chez 6 participants du groupe prolothérapie.
Nasiri <i>et al.</i> [2021] (Iran) Tendinopathie chronique de la coiffe des rotateurs	Trois participants sur dix-sept du groupe prolothérapie (18 %) et un sur seize du groupe corticostéroïdes (6 %) ont eu une exacerbation de la douleur post-injection. Aucune autre complication grave n'a été observée.
Lin <i>et al.</i> [2019] (Taiwan) Tendinopathie chronique du supra-épineux	Aucun effet indésirable n'a été constaté après l'intervention chez tous les participants.
Seven <i>et al.</i> [2017] (Turquie)	Aucun des participants des différents groupes n'a présenté de complications graves (p. ex. saignement, infection, cellulite, articulation septique).

Référence (pays) Indication	Déclaration sur les effets indésirables
Tendinopathie chronique de la coiffe des rotateurs	Trois participants ont eu une douleur extrême 1 ou 2 jours après les injections dans le groupe prolothérapie qui a été atténuée après 2 jours de repos et d'application locale de thermothérapie. Deux participants ont eu des brûlures cutanées de grade 2 après la première injection dans le groupe prolothérapie en raison d'une mauvaise utilisation des sacs d'eau chaude et de l'effet anesthésique local de l'injection. Un participant dans le groupe prolothérapie a présenté une hypotension. Aucune différence entre les besoins en analgésiques n'a été observée dans les différents groupes. Six participants du groupe prolothérapie et sept du groupe exercice ont eu besoin de médicaments au cours de la première semaine de traitement.
Bertrand <i>et al.</i> [2016] (Canada) Tendinopathie chronique de la coiffe des rotateurs	Aucun autre effet indésirable n'a été observé, hormis un inconfort lors du traitement et une légère douleur après le traitement. Un participant du groupe NaCl a eu une capsulite adhésive, qui s'est résorbée, mais il a été retiré de l'étude.
Ostéoarthrose (17 ECR)	
Ustun et Çağlar [2023] (Turquie) OA de la main	Un nodule d'Heberden a été détecté chez un des participants dans le groupe prolothérapie suivant un signalement d'une augmentation de la douleur et un gonflement de la troisième articulation interphalangienne distale de la main droite après la fin de la deuxième séance de traitement. Le nodule se serait développé pendant la période d'étude et le participant a quitté l'étude. Selon les auteurs, cet effet indésirable n'avait pas été rapporté dans la littérature.
Waluyo <i>et al.</i> [2021] (Indonésie) OA du genou	Tous les participants ont ressenti une douleur légère à modérée dans les 2 à 3 jours après l'injection. Un participant du groupe prolothérapie a pris du paracétamol en raison d'une douleur au genou après l'injection. Aucun autre effet indésirable n'a été rapporté.
Gul <i>et al.</i> [2020] (Turquie) OA de la hanche	Des complications graves (p. ex. cellulite, arthrite septique des articulations, ostéomyélite ou saignement) n'ont été observées chez aucun participant. Seuls 3 participants du groupe prolothérapie ont rapporté avoir ressenti des douleurs intenses aux sites d'injection et ont pris de l'acétaminophène 4 fois par jour pendant 5 à 7 jours après les injections. Les autres participants n'ont pas décrit de douleur ou ont décrit une douleur légère et, s'ils ressentaient de la douleur, ils prenaient de l'acétaminophène une fois par jour pendant 3 jours.
Pishgahi <i>et al.</i> [2020] (Iran) OA du genou	Aucune complication liée aux traitements n'a été rapportée.
Rezasoltani <i>et al.</i> [2020] (Iran) OA du genou	Aucun des participants n'a signalé d'effet indésirable grave.
Sit <i>et al.</i> [2020] (Chine) OA du genou	Huit événements indésirables ont été rapportés durant l'étude : deux dans le groupe prolothérapie comparativement à six dans le groupe NaCl – aucun n'était lié aux interventions à l'étude (aucun détail sur les causes).
Hosseini <i>et al.</i> [2019] (Iran) OA du genou	Aucun événement indésirable grave n'a été observé.

Référence (pays) Indication	Déclaration sur les effets indésirables
Rahimzadeh <i>et al.</i> [2018] (Iran) OA du genou	Aucun effet indésirable significatif n'a été observé.
Eroğlu <i>et al.</i> [2016] (Turquie) OA du genou	Aucun événement indésirable grave n'a été signalé chez les participants.
Jahangiri <i>et al.</i> [2014] (Iran) OA de la première articulation carpométacarpienne	Les participants n'ont pas signalé d'effets indésirables significatifs. Trois participants ont ressenti une augmentation transitoire de la douleur au site d'injection, qui s'est atténuée en quelques jours. Il n'y avait pas de signe d'infection ou de complication au site d'injection (groupe d'intervention non spécifié).
Rahimzadeh <i>et al.</i> [2014] (Iran) OA du genou	Aucun effet indésirable particulier lié aux interventions n'a été signalé.
Rabago <i>et al.</i> [2013] (États-Unis) OA du genou	Tous les participants des groupes prolothérapie et NaCl ont ressenti une douleur légère à modérée après l'injection; 3 participants du groupe prolothérapie et 5 du groupe NaCl ont eu des ecchymoses limitées. Il n'y a pas eu d'autres effets indésirables rapportés.

Sigles et acronymes : OA : ostéoarthrose; CS : corticostéroïde; ECR : essai clinique randomisé; NaCl : chlorure de sodium; TOCr : thérapie par ondes de choc radiales.

3.3.3 Études comparatives avant-après (ECAA)

Le terme « sécurité » ne se trouve dans aucun des titres des 9 ECAA, et l'innocuité ou la sécurité ne fait partie d'aucun objectif prédéterminé dans ces études. Dans une ECAA, l'objectif d'évaluer la sécurité de la prolothérapie apparaît dans la section discussion et les auteurs concluent que plus d'études de meilleure qualité méthodologique seraient nécessaires pour établir la sécurité de l'utilisation de la prolothérapie avec un meilleur niveau de preuve.

Quatre ECAA ne contiennent aucune donnée sur l'innocuité [Eroglu et Yargic, 2022; Gupta *et al.*, 2022; Lin *et al.*, 2022b; Melda et Eroğlu, 2022] et, dans les cinq ECAA qui rapportent certains effets en lien avec la sécurité, aucun cas d'effets indésirables graves (qui durent dans le temps et qui peuvent causer la mort) n'a été rapporté pour la prolothérapie. L'effet indésirable le plus courant pour la prolothérapie semble être la douleur transitoire au site d'injection ([tableau 11](#)).

Comme la méthodologie pour la collecte des effets indésirables n'est pas clairement décrite dans les 5 ECAA qui rapportent quelques effets indésirables, ces études ne permettent pas de conclure sur la sécurité de la prolothérapie. De plus, la taille des études n'était généralement pas suffisante en termes de nombre de participants et la durée de suivi pour détecter des cas rares d'événements indésirables, tels que l'intolérance d'un produit à l'étude ou de rares séquelles liées à l'injection, était insuffisante.

Tableau 11 Effets indésirables rapportés dans les ECAA

Référence (pays) Indication	Déclaration sur les effets indésirables
Bhadbhade et Jabshetty [2023] (Inde) OA du genou	Dans l'ensemble, il n'y a eu aucun événement indésirable grave rapporté en dehors de la douleur post-injection spontanément résolue et des ecchymoses.
Boz et Sahin [2023] (Turquie) Épicondylite latérale	Aucun effet indésirable ou complication n'est survenu chez les participants pendant et après l'injection pour les trois groupes d'intervention.
Medin Ceylan <i>et al.</i> [2023] (Turquie) OA du genou	Aucun effet indésirable significatif n'a été signalé, à l'exception d'effets indésirables temporaires tels que la douleur, la rougeur et le gonflement.
Akpancar et Gül [2019] (Turquie) Lésions ostéochondrales du talus	Les participants n'ont pas rapporté souffrir d'effets indésirables tels que l'infection, la fièvre, l'hématome ou la rupture. Trois participants du groupe prolothérapie ont rapporté une douleur extrême 1 ou 2 jours après l'injection, qui s'est atténuée après 2 jours d'immobilisation.
Lee <i>et al.</i> [2015] (Corée du Sud) Maladie chronique non traumatique de la coiffe des rotateurs	Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté (p. ex. saignement, infection, cellulite, articulation septique).

Sigle : OA : ostéoarthrose.

Points saillants – Innocuité

Très peu de publications scientifiques retenues (revues, ECR, ECAA) ont parmi leurs objectifs d'analyser l'innocuité de la prolothérapie et plusieurs ne contiennent aucune donnée à ce sujet.

La majorité des publications scientifiques retenues ne présentent pas de méthode d'analyse d'innocuité clairement décrite ni de collecte de données détaillées sur les effets indésirables, laissant entrevoir un risque de sous-déclaration.

Les effets indésirables rapportés sont généralement similaires lorsque la prolothérapie est comparée à des interventions injectables (31/41).

Malgré les nombreuses limites associées aux résultats portant sur les effets indésirables, certaines publications scientifiques retenues concluent tout de même à la sécurité de la prolothérapie puisque la majorité des effets indésirables rapportés semblent mineurs et attendus (douleur passagère au site d'injection) et que très peu d'effets indésirables graves ont été rapportés.

FORCES ET LIMITES

Le présent travail s'appuie sur une méthodologie de revue rapide de la littérature qui est, bien que rigoureuse et structurée, soumise à certaines limites et certains biais. Ainsi, des étapes propres à une revue dite systématique de la littérature n'ont pas été réalisées, notamment en ce qui a trait à la sélection des études et à l'extraction des données qui n'ont été contre-validées qu'en partie par une autre professionnelle. L'évaluation de la qualité méthodologique a été réalisée par une seule professionnelle scientifique pour tous les documents retenus sauf les revues scientifiques et les études non comparatives.

La qualité des documents examinés est par ailleurs mitigée. Les documents d'encadrement retenus sont de qualité méthodologique variable (de moyenne à très bonne), mais la prolothérapie n'était jamais l'intervention principale discutée dans ces documents; de plus, lorsque la prolothérapie est considérée comme intervention possible, les recommandations ou les positions s'appuient sur de faibles niveaux de preuves. Les essais comparatifs retenus comportaient de nombreuses limites parmi lesquelles le manque de détails sur le processus de randomisation et sur les données absentes, les courtes périodes de suivi et le fait que les évaluateurs connaissaient les traitements administrés (évaluations sans mise à l'aveugle).

À travers le processus d'extraction et d'appréciation de la littérature scientifique, il n'y a pas eu de vérification de la validité des outils utilisés dans les études. Il est difficile de savoir si ces outils mesuraient bien ce qu'ils prétendaient mesurer, s'ils ont été utilisés de façon appropriée, s'ils avaient été validés pour une utilisation dans la langue du pays où ils étaient employés, et si les résultats obtenus ont été interprétés adéquatement. Par ailleurs, il semble que la majorité des outils utilisés dans les études sont généralement peu, voire pas, utilisés en contexte clinique au Québec. Des différences statistiquement significatives entre les mesures de deux groupes ne signifient pas par ailleurs que ces différences sont nécessairement cliniquement significatives.

Pour les interventions de comparaison rapportées dans les études, il n'y a pas eu de vérification afin de déterminer si elles étaient bien reconnues, utilisées en pratique clinique et efficaces pour traiter les personnes présentant les conditions décrites afin de gérer la douleur et améliorer le niveau fonctionnel.

Les études qui utilisent l'exercice comme groupe comparateur ou co-intervention induisent un biais important puisqu'elles ne semblent pas contrôler l'intensité ou la durée des exercices. De plus, les différents traitements par injection utilisés (prolothérapie et comparateurs) associés à des exercices thérapeutiques en co-intervention ne contiennent souvent pas les informations adéquates sur les posologies, ce qui peut introduire une source importante de biais. Par ailleurs, peu d'études semblent avoir utilisé des ajustements statistiques adéquats pour tenir compte des facteurs de confusion dans les analyses. Or, la gestion des douleurs chroniques requiert généralement une approche multimodale dans laquelle les interventions offertes seront adaptées au profil des personnes, en fonction de leurs besoins. L'ensemble de ces interventions peut avoir un impact sur l'amélioration de la douleur et du niveau fonctionnel des personnes, les

effets pouvant s'additionner ou agir en synergie. Dans la mesure du possible, un contrôle des effets des co-interventions devrait être effectué.

La multiplicité des comparateurs – dont les dosages et protocoles ne sont pas tous adéquatement détaillés – ne permet pas de se prononcer sur l'efficacité de la prolothérapie. D'ailleurs, les conclusions tirées par les auteurs d'études utilisant en apparence un même comparateur (p. ex. l'injection de corticostéroïdes) auprès de personnes présentant un même diagnostic (p. ex. l'OA du genou) peuvent être à l'opposé.

Les résultats des ECR retenus portent majoritairement sur des données à court ou moyen terme puisque 25 des 41 ECR avaient terminé leur suivi 12 semaines après la fin du traitement, alors que les douleurs chroniques s'échelonnent souvent sur plusieurs années. Toutes les études examinées manquaient de généralisabilité (validité externe) dans la mesure où il était difficile de déterminer si les participants étaient représentatifs de l'ensemble de la population d'où ils étaient issus puisqu'il y avait rarement de l'information détaillée sur la méthode de recrutement. De plus, l'écart d'âge des participants, qui s'étendait de 18 à plus de 80 ans, était grand et variable entre les études. En outre, les critères de sélection des publications retenues étaient imprécis et ne permettent pas de conclure que tous les participants avaient une douleur chronique liée à leur trouble musculosquelettique.

Par ailleurs, la très grande majorité des études retenues sur la prolothérapie ont été réalisées dans des pays dont les systèmes de santé diffèrent de celui du Québec et leurs résultats ne sont potentiellement pas généralisables aux populations nord-américaines. De plus, comme les protocoles des ECR retenus ne sont pas tous disponibles, il est impossible de vérifier que tous les résultats d'analyse présentés étaient prévus aux protocoles et que tous les résultats des analyses prévues y sont présentés. Enfin, dans toutes les études, des participants présentaient une amélioration de leur condition (douleur et/ou niveau fonctionnel), peu importe l'intervention donnée, laissant supposer qu'un effet placebo ne peut être écarté.

CONSTATS ET CONCLUSION

Cette revue scientifique a permis de formuler les constats suivants au regard de l'efficacité, de l'impact sur la qualité de vie, de l'innocuité et des pratiques cliniques reconnues relatives à la prolothérapie. Les principales indications visées par les documents retenus sont la fasciite plantaire, l'épicondylite latérale, les tendinopathies de l'épaule, les ostéoarthroses du genou, de la main et de la hanche ainsi que la bursite ansérine.

Aucune pratique clinique de prolothérapie pour soulager des personnes souffrant d'une douleur musculosquelettique chronique n'est reconnue par des organisations scientifiques ou des sociétés savantes.

- Aucun des huit documents retenus (lignes directrices ou déclarations de position) faisant mention de la prolothérapie comme intervention destinée à traiter une douleur musculosquelettique chronique ne vise à encadrer spécifiquement l'utilisation de la prolothérapie.
- Les documents d'encadrement retenus ne présentent pas de recommandation/position favorable ou claire sur l'utilisation de la prolothérapie pour réduire la douleur ou améliorer le niveau fonctionnel de personnes souffrant de divers troubles musculosquelettiques. Ces documents s'appuient sur des données de quantité et de qualité limitées ou insuffisantes sur la prolothérapie.

Les preuves sur l'efficacité de la prolothérapie et son impact positif sur la qualité de vie sont insuffisantes pour tirer des conclusions claires.

- Les résultats divergents des 27 revues scientifiques retenues, y compris des méta-analyses, ne permettent pas d'identifier clairement des indications pour lesquelles la prolothérapie pourrait être efficace et rendent impossible une généralisation des résultats, impliquant la nécessité d'évaluer les études primaires individuellement.
- L'analyse des 50 études primaires comparatives démontre une grande hétérogénéité concernant les pratiques de prolothérapie ainsi que la méthodologie utilisée et, conséquemment, en ce qui a trait aux résultats sur la douleur et le niveau fonctionnel.
- Des données fiables et objectives concernant l'impact de la prolothérapie sur la qualité de vie des personnes sont rarement rapportées.
- Certains auteurs ont fait ressortir des bénéfices significatifs de la prolothérapie au regard de certaines analyses comparatives, notamment lorsqu'elle est comparée à des injections de solution saline et à des interventions associées à des exercices physiques, mais ces effets ne sont pas reproductibles entre les études et un effet placebo ne peut donc être exclu.

- La majorité des auteurs des études retenues s'entendent pour dire que d'autres études de meilleure qualité sont nécessaires pour confirmer certains résultats positifs préliminaires sur l'efficacité.

L'innocuité de la prolothérapie ne peut être appréciée, car elle n'a pas été étudiée systématiquement et rigoureusement.

- Très peu d'études avaient pour objectif d'examiner la sécurité ou présentaient des données détaillées sur les effets indésirables de la prolothérapie.
- L'effet indésirable le plus couramment rapporté est la douleur transitoire au site d'injection et, de ce fait, la prolothérapie est considérée comme étant une intervention sécuritaire par certains auteurs d'essais cliniques randomisés.
- Il existe toutefois un risque de sous-déclaration des effets indésirables puisqu'aucune méthodologie rigoureuse pour recueillir les données et présenter les résultats d'innocuité n'est décrite dans les études retenues.
- Plusieurs essais cliniques randomisés ne comportaient que des comparateurs sans injection, une approche jugée inappropriée pour évaluer l'innocuité d'une thérapie par injection comme la prolothérapie.

Conclusion

L'examen de la littérature montre qu'aucune pratique clinique de prolothérapie pour soulager des personnes souffrant de douleur musculosquelettique chronique liée aux différents troubles examinés, qui soit soutenue par un niveau de preuve élevé, n'est reconnue par des organismes scientifiques ou sociétés savantes. Globalement, la majorité des études examinées manquent de clarté et de détails méthodologiques importants et les preuves disponibles sur l'efficacité de la prolothérapie reposent sur une diversité de protocoles, comparateurs et méthodes d'évaluation, lesquelles preuves ne sont pas reproductibles entre les études. Les différents résultats examinés ne permettent pas de conclure à l'efficacité clinique de la prolothérapie pour soulager la douleur ou améliorer le niveau fonctionnel des personnes. De plus, peu de données fiables et objectives sont disponibles pour soutenir l'impact de la prolothérapie sur la qualité de vie. Par ailleurs, l'innocuité de la prolothérapie ne peut être établie, faute d'études rigoureuses à ce sujet, bien que les principaux effets indésirables rapportés semblent généralement mineurs. Des études supplémentaires de bonne qualité seront requises pour statuer sur l'efficacité et l'innocuité de cette modalité thérapeutique pour la gestion des douleurs musculosquelettiques chroniques.

RÉFÉRENCES

- Abd Karim S, Hamid MS, Choong A, Ooi MY, Usman J. Effects of platelet-rich plasma and prolotherapy on supraspinatus tendinopathy: a double blind randomized clinical trial. *J Sports Med Phys Fitness* 2023;63(5):674-84.
- Agence de la santé publique du Canada, (ASPC). Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des infections : trousse d'outils de l'évaluation critique. Ottawa, ON : ASPC; 2014.
- Ahadi T, Cham MB, Mirmoghtadaei M, Raissi GR, Janbazi L, Zoghi G. The effect of dextrose prolotherapy versus placebo/other non-surgical treatments on pain in chronic plantar fasciitis: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Journal of foot and ankle research* 2023;16(1):5.
- Ahadi T, Esmaeili Jamkarani M, Raissi GR, Mansoori K, Emami Razavi SZ, Sajadi S. Prolotherapy vs Radial Extracorporeal Shock Wave Therapy in the Short-term Treatment of Lateral Epicondylitis: A Randomized Clinical Trial. *Pain Med* 2019;20(9):1745-9.
- Akcay S, Gurel Kandemir N, Kaya T, Dogan N, Eren M. Dextrose Prolotherapy Versus Normal Saline Injection for the Treatment of Lateral Epicondylopathy: A Randomized Controlled Trial. *J Altern Complement Med* 2020;26(12):1159-68.
- Akpancar S et Gül D. Comparison of Platelet Rich Plasma and Prolotherapy in the Management of Osteochondral Lesions of the Talus: A Retrospective Cohort Study. *Med Sci Monit* 2019;25:5640-7.
- Alghadir AH, Anwer S, Iqbal A, Iqbal ZA. Test–retest reliability, validity, and minimum detectable change of visual analog, numerical rating, and verbal rating scales for measurement of osteoarthritic knee pain. *Journal of pain research* 2018;851-6.
- Apaydin H, Bazancir Z, Altay Z. Injection Therapy in Patients with Lateral Epicondylalgia: Hyaluronic Acid or Dextrose Prolotherapy? A Single-Blind, Randomized Clinical Trial. *J Altern Complement Med* 2020;26(12):1169-75.
- Arias-Vázquez PI, Castillo-Avila RG, Tovilla-Zárate CA, Quezada-González HR, Arcila-Novelo R, Loeza-Magaña P. Efficacy of prolotherapy in pain control and function improvement in individuals with lateral epicondylitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Efficacy of prolotherapy in pain control and function improvement in individuals with lateral epicondylitis: A Systematic Review and Meta-analysis 2022a;1(2):152-67.
- Arias-Vázquez PI, Tovilla-Zárate CA, Castillo-Avila RG, Legorreta-Ramirez BG, López-Narváez ML, Arcila-Novelo R, González-Castro TB. Hypertonic Dextrose Prolotherapy, an Alternative to Intra-Articular Injections With Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil* 2022b;101(9):816-25.

- Arias-Vázquez PI, Tovilla-Zárate CA, González-Graniel K, Burad-Fonz W, González-Castro TB, López-Narváez ML, et al. Efficacy of hypertonic dextrose infiltrations for pain control in rotator cuff tendinopathy: systematic review and meta-analysis. Efficacy of hypertonic dextrose infiltrations for pain control in rotator cuff tendinopathy: systematic review and meta-analysis 2021;46(2):156-70.
- Arias-Vázquez PI, Tovilla-Zárate CA, Legorreta-Ramírez BG, Burad Fonz W, Magaña-Ricardez D, González-Castro TB, et al. Prolotherapy for knee osteoarthritis using hypertonic dextrose vs other interventional treatments: systematic review of clinical trials. *Adv Rheumatol* 2019;59(1):39.
- Asheghan M, Hashemi SE, Hollisaz MT, Roumizade P, Hosseini SM, Ghanjal A. Dextrose prolotherapy versus radial extracorporeal shock wave therapy in the treatment of chronic plantar fasciitis: A randomized, controlled clinical trial. *Journal of Foot & Ankle Surgery* 2021;27(6):643-9.
- Babaei-Ghazani A, Eftekharsadat B, Soleymanzadeh H, ZoghAli M. Ultrasound Guided Pes Anserine Bursitis Injection Choices; Prolotherapy or Oxygen-Ozone or Corticosteroid: A Randomized Multicenter Clinical Trial. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2023;27:27.
- Bae G, Kim S, Lee S, Lee WY, Lim Y. Prolotherapy for the patients with chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *Anesthesia and pain medicine* 2021;16(1):81-95.
- Banks A. A rationale for prolotherapy. *J Orthop Med* 1991;13(3):54-9.
- Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019;27(11):1578-89.
- Bayat M, Hojjati F, Boland Nazar NS, Modabberi M, Rahimi MS. Comparison of Dextrose Prolotherapy and Triamcinolone Intraarticular Injection on Pain and Function in Patients with Knee Osteoarthritis - A Randomized Clinical Trial. *Anesth* 2023;13(2):e134415.
- Bayat M, Raeissadat SA, Mortazavian Babaki M, Rahimi-Dehgolan S. Is Dextrose Prolotherapy Superior To Corticosteroid Injection In Patients With Chronic Lateral Epicondylitis?: A Randomized Clinical Trial. *Orthopedic research and reviews* 2019;11:167-75.
- Bedi A, Trinh TQ, Olszewski AM, Maerz T, Ramme AJ. Nonbiologic Injections in Sports Medicine. *JBJS Rev* 2020;8(2):e0052.
- Bello Baez A, Nieto Morales ML, Mora Guanche P, Cavada Laza A, Perez Mendez LI. Can Achilles tendinosis be treated effectively with lidocaine and glucose infiltrations, and if so, is the effect lasting? A longitudinal, observational on 27 consecutive patients. *Radiologia (Engl Ed)* 2023;65 Suppl 2:S41-S9.

- Bertrand H, Reeves KD, Bennett CJ, Bicknell S, Cheng AL. Dextrose Prolotherapy Versus Control Injections in Painful Rotator Cuff Tendinopathy. *Arch Phys Med Rehabil* 2016;97(1):17-25.
- Bhadbhade V et Jabshetty AB. Dextrose Prolotherapy in Osteoarthritis of Knee Joint. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 2023;15(12):1331-6.
- Bobos P, Nazari G, Lu Z, MacDermid JC. Measurement Properties of the Hand Grip Strength Assessment: A Systematic Review With Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2020;101(3):553-65.
- Bonanni R, Cariati I, Tancredi V, Iundusi R, Gasbarra E, Tarantino U. Chronic Pain in Musculoskeletal Diseases: Do You Know Your Enemy? *J Clin Med* 2022;11(9).
- Boz M et Sahin AA. Comparing the effectiveness of prolotherapy and percutaneous dry needling in the treatment of lateral epicondylitis: a retrospective cohort study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023;27(12):5596-603.
- Burbank KM, StevenSon JH, Czarnecki GR, Dorfman J. Chronic shoulder pain: part II. Treatment. *American family physician* 2008;77(4):493-7.
- CADTH. Prolotherapy for the management of musculoskeletal pain: a review of the clinical effectiveness. Canadian agency for drugs and technologies in health. 2014.
- Campbell F, Choinière M, El-Gabalawy H, Laliberté J, Sangster M, Swidrovich J, et al. Advancing Chronic Pain Care in Canada: History and Impact of the Canadian Pain Task Force. *Canadian Journal of Pain* 2024;(just-accepted):2358332.
- Caratun R, Rutkowski NA, Finestone HM. Douleur persistante aux talons. Traitement de la fasciite plantaire par renforcement avec mise en charge. *Can Fam Physician* 2018;64(1):e19-e22.
- Catapano M, Zhang K, Mittal N, Sangha H, Onishi K, de Sa D. Effectiveness of Dextrose Prolotherapy for Rotator Cuff Tendinopathy: A Systematic Review. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation* 2020;12(3):288-300.
- Chan O, Havard B, Morton S, Pritchard M, Maffulli N, Crisp T, et al. Outcomes of prolotherapy for intra-tendinous Achilles tears: a case series. *Muscles Ligaments Tendons J* 2017;7(1):78-87.
- Chang YJ, Chang FH, Hou PH, Tseng KH, Lin YN. Effects of Hyperosmolar Dextrose Injection in Patients With Rotator Cuff Disease and Bursitis: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2021;102(2):245-50.
- Chen Y-W, Lin Y-N, Chen H-C, Liou T-H, Liao C-D, Huang S-W. Effectiveness, Compliance, and Safety of Dextrose Prolotherapy for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis and Metaregression of Randomized Controlled Trials. *Clinical rehabilitation* 2022;36(6):740-52.

- Chung M-W, Hsu C-Y, Chung W-K, Lin Y-N. Effects of dextrose prolotherapy on tendinopathy, fasciopathy, and ligament injuries, fact or myth?: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2020;99(46):e23201.
- Chutumstid T, Susantitaphong P, Koonalinthip N. Effectiveness of dextrose prolotherapy for the treatment of chronic plantar fasciitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation* 2023;15(3):380-91.
- Ciftci YGD, Tuncay F, Kocak FA, Okcu M. Is Low-Dose Dextrose Prolotherapy as Effective as High-Dose Dextrose Prolotherapy in the Treatment of Lateral Epicondylitis? A Double-Blind, Ultrasound Guided, Randomized Controlled Study. *Arch Phys Med Rehabil* 2023;104(2):179-87.
- Cochrane Effective Practice and Organisation of Care, (EPOC). What study designs can be considered for inclusion in an EPOC review and what should they be called? EPOC Resources for review authors [site Web]. 2017. Disponible à : https://epoc.cochrane.org/sites/epoc.cochrane.org/files/uploads/Resources-for-authors2017/what_study_designs_should_be_included_in_an_epoc_review.pdf (consulté le 13 juin 2024).
- Cole B, Lam P, Hackett L, Murrell GAC. Ultrasound-guided injections for supraspinatus tendinopathy: corticosteroid versus glucose prolotherapy - a randomized controlled clinical trial. *Shoulder Elbow* 2018;10(3):170-8.
- Conradi S. Traumatisation et chronicisation de la douleur. Université de Lorraine; 2022.
- Cortez VS, Moraes WA, Taba JV, Condi A, Suzuki MO, Nascimento FSd, et al. Comparing dextrose prolotherapy with other substances in knee osteoarthritis pain relief: A systematic review. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 2022;77:100037.
- Crossley KM, Bennell KL, Cowan SM, Green S. Analysis of outcome measures for persons with patellofemoral pain: which are reliable and valid? *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2004;85(5):815-22.
- Dagenais S, Mayer J, Haldeman S, Borg-Stein J. Evidence-informed management of chronic low back pain with prolotherapy. *Spine J* 2008;8(1):203-12.
- DeChellis DM et Cortazzo MH. Regenerative medicine in the field of pain medicine: Prolotherapy, platelet-rich plasma therapy, and stem cell therapy—Theory and evidence. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management* 2011;15(2):74-80.
- El-Tallawy SN, Nalamasu R, Salem GI, LeQuang JAK, Pergolizzi JV, Christo PJ. Management of Musculoskeletal Pain: An Update with Emphasis on Chronic Musculoskeletal Pain. *Pain Ther* 2021;10(1):181-209.
- Eroğlu A, Sari A, Durmuş B. Platelet-rich plasma vs prolotherapy in the management of knee osteoarthritis: randomized placebo-controlled trial. *Spor Hekimliği Dergisi* 2016;51(2):034-43.

- Eroglu A et Yargic MP. Effectiveness of Ultrasound-Guided Corticosteroid Injections, Prolotherapy, and Exercise Therapy on Partial-Thickness Supraspinatus Tears. *J Sport Rehabil* 2022;31(7):869-75.
- Ersen O, Koca K, Akpancar S, Seven MM, Akyildiz F, Yildiz Y, Ozkan H. A randomized-controlled trial of prolotherapy injections in the treatment of plantar fasciitis. *Turk J Phys Med Rehabil* 2018;64(1):59-65.
- Eslamian F et Amouzandeh B. Therapeutic effects of prolotherapy with intra-articular dextrose injection in patients with moderate knee osteoarthritis: a single-arm study with 6 months follow up. *Ther* 2015;7(2):35-44.
- Fédération des cliniques de physiothérapie du Québec, (FCPQ). La puncture physiothérapique avec aiguilles sèches [site Web]. 2016. Disponible à : <https://physioquebec.com/puncture-physiotherapique-aiguille-seche/> (consulté le 18 avril 2024).
- Fong HP, Zhu M-T, Rabago DP, Reeves KD, Chung VC, Sit RW. Effectiveness of hypertonic dextrose injection (prolotherapy) in plantar fasciopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2023;
- Frenkel JS. The role of hyaluronan in wound healing. *Int Wound J* 2014;11(2):159-63.
- Gbaya A, Garand C, Payette J. Les maladies musculosquelettiques. Les maladies chroniques dans Lanaudière. Joliette : Agence de la santé et des services sociaux de Lanaudière. Québec; 2011.
- George J, Li SC, Jaafar Z, Hamid MSA. Comparative Effectiveness of Ultrasound-Guided Intratendinous Prolotherapy Injection with Conventional Treatment to Treat Focal Supraspinatus Tendinosis. *Scientifica (Cairo)* 2018;2018:4384159.
- Groupe de travail canadien sur la douleur, (GTCD). La douleur chronique au Canada: jeter les bases d'un programme d'action. Santé Canada; Rapport du groupe de travail canadien sur la douleur 2019.
- Groupe de travail canadien sur la douleur, (GTCD). Un plan d'action pour la douleur au Canada. Ottawa (Ontario) : Santé Canada; 2021.
- Gül D, Orsçelik A, Akpancar S. Treatment of Osteoarthritis Secondary to Developmental Dysplasia of the Hip with Prolotherapy Injection versus a Supervised Progressive Exercise Control. *Med Sci Monit* 2020;26:e919166.
- Gupta GK, Rani S, Shekhar D, Sahoo UK, Shekhar S. Comparative study to evaluate efficacy of prolotherapy using 25% dextrose and local corticosteroid injection in tennis elbow - A prospective study. *Journal of Family Medicine & Primary Care* 2022;11(10):6345-9.
- Hackett G. Joint stabilization through induced ligament sclerosis. *The Ohio State Medical Journal* 1953;49(10):877-84.

- Hackett G, Hemwall G, Montgomery G. Ligament and tendon relaxation. Charles C Thomas; 1958.
- Haefeli M et Elfering A. Pain assessment. European spine journal 2006;15:S17-S24.
- Harris JS, Weiss MS, Haas NS, Hegmann KT, Holland JP, Kistner F, et al. Methodology for ACOEM's Occupational Medicine Practice Guidelines—2017 Revision. Journal of occupational and environmental medicine 2017;59(9):913-9.
- Harvard Medical School, (HMS). Plantar fasciitis: Symptoms, causes, and treatments [site Web]. Harvard Health Publishing, ; 2023. Disponible à : <https://www.health.harvard.edu/pain/plantar-fasciitis-symptoms-causes-and-treatments> (consulté le 18 avril 2024).
- Hashemi M, Jalili P, Mennati S, Koosha A, Rohanifar R, Madadi F, et al. The Effects of Prolotherapy With Hypertonic Dextrose Versus Prolozone (Intraarticular Ozone) in Patients With Knee Osteoarthritis. Anesth 2015;5(5):e27585.
- Hassan F, Murrell WD, Refalo A, Maffulli N. Alternatives to Biologics in Management of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. Sports medicine and arthroscopy review 2018;26(2):79-85.
- Hassan F, Trebinjac S, Murrell WD, Maffulli N. The effectiveness of prolotherapy in treating knee osteoarthritis in adults: a systematic review. British medical bulletin 2017;122(1):91-108.
- Hauser RA, Lackner JB, Steilen-Matias D, Harris DK. A systematic review of dextrose prolotherapy for chronic musculoskeletal pain. Clinical medicine insights: arthritis and musculoskeletal disorders 2016;9:CMAMD. S39160.
- Hauser RA, Maddela HS, Alderman D, Baehnisch G, Banner R, Blakemore PJ, et al. Journal of Prolotherapy International Medical Editorial Board consensus statement on the use of prolotherapy for musculoskeletal pain. Journal of Prolotherapy 2011;3(4):744.
- Hegmann KT, Hoffman HE, Belcourt RM, Byrne K, Glass L, Melhorn JJM. Elbow disorders. Dans : Occupational medicine practice guidelines Evaluation and management of common health problems and functional recovery in workers Reed Group, Ltd. American College of Occupational and Environmental Medicine (ACOEM); 2018 : 1-194. Disponible à : <https://dev.cwci.org/wp-content/uploads/2019/03/Elbow-Disorders-Guideline.pdf>.
- Hegmann KT, Travis R, Andersson GBJ, Belcourt RM, Carragee EJ, Eskay-Auerbach M, et al. Invasive Treatments for Low Back Disorders. Journal of Occupational and Environmental Medicine 2021;63(4):E215-E41.
- Henrard G, Cordyn S, Chaspierre A. GPC Prise en charge de la douleur chronique en première ligne de soins. Groupe de Travail Développement Recommandations de Bonne Pratique pour la Première Ligne Mise à jour 2017;

- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2nd Edition. Chichester (UK) : John Wiley & Sons; 2019.
- Hosseini B, Taheri M, Pourroustaei Ardekani R, Moradi S, Kazempour Mofrad M. Periarticular hypertonic dextrose vs intraarticular hyaluronic acid injections: a comparison of two minimally invasive techniques in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Open access rheumatol* 2019;11:269-74.
- Hsu C, Vu K, Borg-Stein J. Prolotherapy: A Narrative Review of Mechanisms, Techniques, and Protocols, and Evidence for Common Musculoskeletal Conditions. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2023;34(1):165-80.
- Hung C-Y, Hsiao M-Y, Chang K-V, Han D-S, Wang T-G. Comparative effectiveness of dextrose prolotherapy versus control injections and exercise in the management of osteoarthritis pain: a systematic review and meta-analysis. *Journal of pain research* 2016;9:847-57.
- Jahangiri A, Moghaddam FR, Najafi S. Hypertonic dextrose versus corticosteroid local injection for the treatment of osteoarthritis in the first carpometacarpal joint: a double-blind randomized clinical trial. *J Orthop Sci* 2014;19(5):737-43.
- Kaiser Permanente. Non-specific back pain guideline. Kaiser Foundation Health Plan of Washington.; 2021.
- Karakilic GD, Aras M, Buyuk F, Bakirci ES. Prolotherapy Versus Phonophoresis and Corticosteroid Injections for the Treatment of Plantar Fasciitis: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Journal of Foot & Ankle Surgery* 2023;07:07.
- Kesikburun S, Uran San A, Kesikburun B, Aras B, Yasar E, Tan AK. Comparison of Ultrasound-Guided Prolotherapy Versus Extracorporeal Shock Wave Therapy in the Treatment of Chronic Plantar Fasciitis: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Foot & Ankle Surgery* 2022;61(1):48-52.
- Kim E et Lee JH. Autologous platelet-rich plasma versus dextrose prolotherapy for the treatment of chronic recalcitrant plantar fasciitis. *Pm R* 2014;6(2):152-8.
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care and Research* 2020;72(2):149-62.
- Krstičević M, Jerić M, Došenović S, Jeličić Kadić A, Puljak L. Proliferative injection therapy for osteoarthritis: a systematic review. *International orthopaedics* 2017;41(4):671-9.
- Lai W-F, Yoon CH, Chiang MT, Hong Y-H, Chen H-C, Song W, Chin YPH. The effectiveness of dextrose prolotherapy in plantar fasciitis: A systemic review and meta-analysis. *Medicine* 2021;100(51):e28216.

- Lapner P, Alfonso A, Herbert-Davies J, Pollock J, Marsh J, King G. Position statement: nonoperative management of lateral epicondylitis in adults. *Canadian Journal of Surgery* 2022;65(5):E625.
- Lee DH, Kwack KS, Rah UW, Yoon SH. Prolotherapy for Refractory Rotator Cuff Disease: Retrospective Case-Control Study of 1-Year Follow-Up. *Arch Phys Med Rehabil* 2015;96(11):2027-32.
- Lemasle A, Amireche N, Bart F, Khiter H, Kayembe F, Heriche C, et al. La radiofréquence pulsée: mécanisme d'action et indication en douleur chronique. *Douleurs: Évaluation-Diagnostic-Traitement* 2022;23(1):1-13.
- Lin CL, Chen YW, Wu CW, Liou TH, Huang SW. Effect of Hypertonic Dextrose Injection on Pain and Shoulder Disability in Patients with Chronic Supraspinatus Tendinosis: A Randomized Double-Blind Controlled Study. *Arch Phys Med Rehabil* 2022a;103(2):237-44.
- Lin CL, Huang CC, Huang SW. Effects of hypertonic dextrose injection in chronic supraspinatus tendinopathy of the shoulder: a randomized placebo-controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2019;55(4):480-7.
- Lin CL, Yang MT, Lee YH, Chen YW, Vitoonpong T, Huang SW. Comparison of Clinical and Ultrasound Imaging Outcomes Between Corticosteroid and Hypertonic Dextrose Injections for Chronic Supraspinatus Tendinopathy. *Orthop* 2022b;10(11):23259671221129603.
- Lin LC, Lee YH, Chen YW, Hsu TH, Vitoonpong T, Liou TH, Huang SW. Comparison Clinical Effects of Hypertonic Dextrose and Steroid Injections on Chronic Subacromial Bursitis: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2023;102(10):867-72.
- Lyftogt J. Subcutaneous prolotherapy treatment of refractory knee, shoulder, and lateral elbow pain. *Australasian Musculoskeletal Medicine* 2007;12(2)
- Mansiz-Kaplan B, Nacir B, Pervane-Vural S, Duyur-Cakit B, Genc H. Effect of Dextrose Prolotherapy on Pain Intensity, Disability, and Plantar Fascia Thickness in Unilateral Plantar Fasciitis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Study. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2020;99(4):318-24.
- Mayo Clinic. Plantar fasciitis. Diagnosis and treatment [site Web]. Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER); 2023. Disponible à : <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/plantar-fasciitis/diagnosis-treatment/drc-20354851> (consulté le 18 avril 2024).
- Medicare. Does Medicare Cover Prolotherapy? [site Web]. 2024. Disponible à : <https://www.medicare.org/articles/does-medicare-cover-prolotherapy/> (consulté le 12 juin 2024).
- Medin Ceylan C, Sahbaz T, Cigdem Karacay B. Demonstrating the effectiveness of Platelet Rich Plasma and Prolotherapy treatments in knee osteoarthritis. *Ir J Med Sci* 2023;192(1):193-8.

- Melda Y et Eroğlu A. Comparison of the Effects of Stretching Exercises, Prolotherapy, Eswt and Corticosteroid Injection on Vas Scores Inactive Adults with Chronic Plantar Fasciitis: A Retrospective Cohort Study. *Acta Medica Mediterranea* 2022;38(4):2357-62.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux, (MSSS). Publications du ministère de la Santé et des Services sociaux. Panier de commande. Aucun article dans votre panier. Continuum de soins et de services en douleur chronique - Orientations et lignes directrices 2021-2026 [site Web]. 2021. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-003204/> (consulté le 2024-05-16).
- Mofrad KM, Rezasoltani Z, Dadarkhah A, Hamidi Panah S, Tabatabaee SM, Azarakhsh A. Neurofascial Dextrose Prolotherapy for Managing Chronic Ankle Ligament Injury. *Anesth* 2022;12(1):e118317.
- Mofrad KM, Rezasoltani Z, Dadarkhah A, Kazempour Mofrad R, Abdorrazaghi F, Azizi S. Periarticular Neurofascial Dextrose Prolotherapy Versus Physiotherapy for the Treatment of Chronic Rotator Cuff Tendinopathy: Randomized Clinical Trial. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 2021;27(4):136-42.
- Muaka Dituba L. Caractéristiques de la douleur et variables associées à la santé mentale dans une population de patients souffrant de douleur chronique suivis en consultation externe de psychiatrie. Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue; 2012.
- Nasiri A, Mohamadi Jahromi LS, Vafaei MA, Parvin R, Fakheri MS, Sadeghi S. Comparison of the Effectiveness of Ultrasound-Guided Prolotherapy in Supraspinatus Tendon with Ultrasound-Guided Corticosteroid Injection of Subacromial Subdeltoid Bursa in Rotator Cuff-Related Shoulder Pain: A Clinical Trial Study. *Adv* 2021;10:12.
- National Clinical Guideline Centre. Low back pain and sciatica: management of non-specific low back pain and sciatica. Invasive treatments. NICE guideline. Methods, evidence and recommendations. Draft for consultation. Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence; 2016:248.
- National Institute for Health and Care Excellence, (NICE). Osteoarthritis in over 16s. Quality standard (QS 87). 2023.
- Organisation mondiale de la santé, (OMS). Musculoskeletal health [site Web]. OMS; 2022. Disponible à : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions> (consulté le 17 avril 2024).
- Padhiar N, Curtin M, Aweid O, Aweid B, Morrissey D, Chan O, et al. The effectiveness of prolotherapy for recalcitrant medial tibial stress syndrome: a prospective consecutive case series. *J* 2021;14(1):32.

- Pishgahi A, Abolhasan R, Shakouri SK, Soltani-Zangbar MS, Dareshiri S, Ranjbar Kiyakalayeh S, et al. Effect of Dextrose Prolotherapy, Platelet Rich Plasma and Autologous Conditioned Serum on Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. Iran 2020;19(3):243-52.
- Rabago D, Kansariwala I, Marshall D, Nourani B, Stiffler-Joachim M, Heiderscheid B. Dextrose Prolotherapy for Symptomatic Knee Osteoarthritis: Feasibility, Acceptability, and Patient-Oriented Outcomes in a Pilot-Level Quality Improvement Project. J Altern Complement Med 2019;25(4):406-12.
- Rabago D, Mundt M, Zgierska A, Grettie J. Hypertonic dextrose injection (prolotherapy) for knee osteoarthritis: Long term outcomes. Complement Ther Med 2015;23(3):388-95.
- Rabago D et Nourani B. Prolotherapy for Osteoarthritis and Tendinopathy: a Descriptive Review. Curr Rheumatol Rep 2017;19(6):34.
- Rabago D, Patterson JJ, Mundt M, Kijowski R, Grettie J, Segal NA, Zgierska A. Dextrose prolotherapy for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Ann Fam Med 2013;11(3):229-37.
- Rabago D, van Leuven L, Benes L, Fortney L, Slattengren A, Grettie J, Mundt M. Qualitative Assessment of Patients Receiving Prolotherapy for Knee Osteoarthritis in a Multimethod Study. J Altern Complement Med 2016;22(12):983-9.
- Rabago D, Zgierska A, Fortney L, Kijowski R, Mundt M, Ryan M, et al. Hypertonic dextrose injections (prolotherapy) for knee osteoarthritis: results of a single-arm uncontrolled study with 1-year follow-up. J Altern Complement Med 2012;18(4):408-14.
- Rahimzadeh P, Imani F, Faiz SH, Entezary SR, Nasiri AA, Ziaeeafard M. Investigation the efficacy of intra-articular prolotherapy with erythropoietin and dextrose and intra-articular pulsed radiofrequency on pain level reduction and range of motion improvement in primary osteoarthritis of knee. Journal of Research in Medical Sciences 2014;19(8):696-702.
- Rahimzadeh P, Imani F, Faiz SHR, Entezary SR, Zamanabadi MN, Alebouyeh MR. The effects of injecting intra-articular platelet-rich plasma or prolotherapy on pain score and function in knee osteoarthritis. Clin Interv Aging 2018;13:73-9.
- Rezasoltani Z, Azizi S, Najafi S, Sanati E, Dadarkhah A, Abdorrazaghi F. Physical therapy, intra-articular dextrose prolotherapy, botulinum neurotoxin, and hyaluronic acid for knee osteoarthritis: randomized clinical trial. Int J Rehabil Res 2020;43(3):219-27.
- Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, Sayer AA. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. Age and ageing 2011;40(4):423-9.

Royal Australian College of General Practitioners, (RACGP). Guideline for the management of knee and hip osteoarthritis. 2nd edn. East Melbourne, Victoria : The Royal Australian College of General Practitioners Ltd; 2018.

Sanderson LM et Bryant A. Erratum to: Effectiveness and safety of prolotherapy injections for management of lower limb tendinopathy and fasciopathy: a systematic review. *Journal of foot and ankle research* 2015a;8:60.

Sanderson LM et Bryant A. Effectiveness and safety of prolotherapy injections for management of lower limb tendinopathy and fasciopathy: a systematic review. *Journal of foot and ankle research* 2015b;8:57.

Sari A et Eroglu A. Comparison of ultrasound-guided platelet-rich plasma, prolotherapy, and corticosteroid injections in rotator cuff lesions. *J Back Musculoskeletal Rehabil* 2020;33(3):387-96.

Schneider HP, Baca JM, Carpenter BB, Dayton PD, Fleischer AE, Sachs BD. American College of Foot and Ankle Surgeons Clinical Consensus Statement: Diagnosis and Treatment of Adult Acquired Infracalcaneal Heel Pain. *J Foot Ankle Surg* 2018;57(2):370-81.

Sconfienza LM, Adriaensen M, Albano D, Alcalá-Galiano A, Allen G, Aparisi Gomez MP, et al. Clinical indications for image-guided interventional procedures in the musculoskeletal system: a Delphi-based consensus paper from the European Society of Musculoskeletal Radiology (ESSR)-part VI, foot and ankle. *Eur Radiol* 2022a;32(2):1384-94.

Sconfienza LM, Adriaensen M, Albano D, Alcalá-Galiano A, Allen G, Aparisi Gomez MP, et al. Clinical indications for image-guided interventional procedures in the musculoskeletal system: a Delphi-based consensus paper from the European Society of Musculoskeletal Radiology (ESSR)-part V, knee. *Eur Radiol* 2022b;32(3):1438-47.

Sconfienza LM, Adriaensen M, Albano D, Allen G, Aparisi Gomez MP, Bazzocchi A, et al. Clinical indications for image-guided interventional procedures in the musculoskeletal system: a Delphi-based consensus paper from the European Society of Musculoskeletal Radiology (ESSR)-part I, shoulder. *Eur Radiol* 2020;30(2):903-13.

Sert AT, Sen EI, Esmaeilzadeh S, Ozcan E. The Effects of Dextrose Prolotherapy in Symptomatic Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Study. *J Altern Complement Med* 2020;26(5):409-17.

Seven MM, Ersen O, Akpınar S, Özkan H, Türkkan S, Yıldız Y, Koca K. Effectiveness of prolotherapy in the treatment of chronic rotator cuff lesions. *Orthop Traumatol Surg Res* 2017;103(3):427-33.

Sit RW, Chung V, Reeves KD, Rabago D, Chan KK, Chan DC, et al. Hypertonic dextrose injections (prolotherapy) in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:25247.

- Sit RWS, Wu RWK, Rabago D, Reeves KD, Chan DCC, Yip BHK, et al. Efficacy of Intra-Articular Hypertonic Dextrose (Prolotherapy) for Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Ann Fam Med* 2020;18(3):235-42.
- Smidt N, van der Windt DA, Assendelft WJ, Mourits AJ, Devillé WL, de Winter AF, Bouter LM. Interobserver reproducibility of the assessment of severity of complaints, grip strength, and pressure pain threshold in patients with lateral epicondylitis. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2002;83(8):1145-50.
- Tognolo L, Scanu A, Vargiu C, Lucangeli M, Masiero S. Dextrose prolotherapy for chronic tendinopathy: A scoping review. *European Journal of Integrative Medicine* 2022;56 (no pagination)
- Topol GA, Podesta LA, Reeves KD, Giraldo MM, Johnson LL, Grasso R, et al. Chondrogenic Effect of Intra-articular Hypertonic-Dextrose (Prolotherapy) in Severe Knee Osteoarthritis. *Pm R* 2016;8(11):1072-82.
- Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 2015;156(6):1003-7.
- Uğurlar M, Sönmez MM, Uğurlar OY, Adıyeke L, Yıldırım H, Eren OT. Effectiveness of Four Different Treatment Modalities in the Treatment of Chronic Plantar Fasciitis During a 36-Month Follow-Up Period: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Foot & Ankle Surgery* 2018;57(5):913-8.
- Ustun I et Çağlar S. Comparison of the effect of prolotherapy and paraffin wax for hand osteoarthritis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023;27(20):9510-20.
- Vomer RP, 2nd, Larick RS, Milon R, York E. The Effect of Intra-articular Hypertonic Dextrose Prolotherapy on Pain, Quality of Life, and Functional Outcomes Scores in Patients With Knee Osteoarthritis. *Cureus* 2023;15(11):e48096.
- Waluyo Y, Artika SR, Insani Nanda W, Gunawan AMAK, Zainal ATF. Efficacy of Prolotherapy for Osteoarthritis: A Systematic Review. *Journal of rehabilitation medicine* 2023;55:jrm00372.
- Waluyo Y, Budu, Bukhari A, Adnan E, Haryadi RD, Idris I, et al. Changes in levels of cartilage oligomeric proteinase and urinary C-terminal telopeptide of type II collagen in subjects with knee osteoarthritis after dextrose prolotherapy: A randomized controlled trial. *Journal of Rehabilitation Medicine* 2021;53(5):jrm00196.
- Wang J, Liang J, Yao J, Song HX, Yang XT, Wu FC, et al. Meta-analysis of clinical trials focusing on hypertonic dextrose prolotherapy (HDP) for knee osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res* 2022;34(4):715-24.
- Wee TC, Neo EJ, Tan YL. Dextrose prolotherapy in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical orthopaedics and trauma* 2021;19:108-17.

World Health Organization, (WHO). World report on ageing and health. Switzerland : World Health Organization; 2015.

Yildiz KM, Guler H, Ogut H, Yildizgoren MT, Turhanoglu AD. A comparison between hypertonic dextrose prolotherapy and conventional physiotherapy in patients with knee osteoarthritis. *Med Int (Lond)* 2023;3(5):45.

Yildiz Y, Apaydin AH, Seven MM, Orscelik A. The effects of prolotherapy (hypertonic dextrose) in recreational athletes with patellofemoral pain syndrome. *Journal of Experimental and Integrative Medicine* 2016;6(2):53-6.

Zhang T, Wang Y, Ding L, Ma C. Efficacy of Hypertonic Dextrose Proliferation Therapy for the Treatment of Rotator Cuff Lesions: A Meta-Analysis. *Altern Ther Health Med* 2024;09:09.

Zhu M, Rabago D, Chung VC-H, Reeves KD, Wong SY-S, Sit RW-S. Effects of Hypertonic Dextrose Injection (Prolotherapy) in Lateral Elbow Tendinosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2022;103(11):2209-18.

**Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux**

Québec



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

