

Mise au point
**Maladie de Dupuytren : état des connaissances et de la recherche en
physiopathologie**

Dupuytren's disease: State of knowledge and research in physiopathology

G. Carvalhana*, I. Auquit-Auckbur, P.-Y. Milliez

Service de chirurgie plastique et de la main, CHU de Rouen, 4, rue de Germont, 76000 Rouen, France

Reçu le 22 novembre 2009 ; reçu sous la forme révisée 23 janvier 2011 ; accepté le 23 mars 2011

Résumé

Depuis la description historique du baron Dupuytren, jusqu'à l'avènement récent des méthodes de biologie moléculaire, de nombreuses hypothèses ont été posées quant aux étiologies de la maladie de Dupuytren. Cette revue bibliographique portant sur les publications des dix dernières années décrit les différentes anomalies des tissus, depuis l'échelle macroscopique jusqu'aux aspects ultrastructuraux de la maladie. Le myofibroblaste, cellule princeps de cette maladie, est le siège d'anomalies génétiques au niveau de certains proto-oncogènes (*c-myc* et *MafB*). De même, les glycoprotéines en cause dans l'adhésion cellulaire comme les fibronectines et les caténines se trouvent modifiées et surexprimées au cours de la maladie. Les protéines de la matrice extracellulaire de la famille des métalloprotéinases font l'objet de nombreux dysfonctionnements expliquant la prolifération collagénique. Enfin, les facteurs de croissance comme le *Transforming Growth Factor* (TGF) et le récepteur de l'*Epidermal Growth Factor* (EGF) qui entretiennent le développement et l'aggravation de la maladie, pourraient devenir les cibles thérapeutiques de demain.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Myofibroblaste ; Anomalies génétiques ; Métalloprotéinases ; Jonction cellulaire ; Facteurs de croissance

Abstract

From Baron Dupuytren's historical description up to the advent of molecular biology, many hypotheses about the etiology of Dupuytren's disease have been proposed. This bibliography of the last ten years' publications describes tissue anomalies from the macroscopic down to the ultrastructural level of pathology. The myofibroblast, which is the principal cell of the disease, is the seat of genetics anomalies involving proto-oncogenes (*c-myc* and *MafB*). Similarly, glycoproteins implicated in cellular adhesion like fibronectins and catenins are modified and overexpressed in the disease. Extracellular proteins of the metalloproteinase family exhibit many dysfunctions responsible for collagenic proliferation. Finally, growth factors like Transforming Growth Factor (TGF) and Epidermal Growth Factor (EGF) receptor maintain and worsen the disease and could be therapeutic targets in the future.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Myofibroblast; Genetical abnormalities; Metalloproteinases; Cellular junction; growth factors

1. Introduction

La maladie de Dupuytren reste une énigme quant à son étiologie. Elle est à l'origine d'importants travaux sur les fibroblastes et le collagène, et d'une grande frustration pour le

chirurgien qui doit, avec des moyens techniques conventionnels, gérer une maladie extensive et récidivante tout particulièrement chez les jeunes patients.

Lorsque l'on recherche dans *Pubmed* les articles parus depuis dix ans comportant les mots « Dupuytren's disease » dans le titre, il apparaît 140 publications en anglais dont environ 45 concernant la physiopathologie.

La maladie de Dupuytren concerne avant tout les européens du Nord et plus particulièrement les Scandinaves, les Anglais et

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gilbert.carvalhana@libertysurf.fr (G. Carvalhana).

les Irlandais (autour de 10 % de la population atteinte). Il est intéressant de noter qu'elle s'est répandue en Europe en fonction des grandes migrations celtiques [1]. Pour une majorité d'auteurs, la maladie se transmet de préférence chez l'homme par un gène autosomique dominant à pénétrance variable, mais parfois récessif pour d'autres. En effet, l'âge tardif de survenue de la maladie rend difficile l'analyse de sa transmission au sein de plusieurs générations [2].

L'origine génétique et la présence d'anomalies géniques au sein de la maladie est renforcée par les études épidémiologiques nordiques de suivi de cohortes, notamment celle de Reykjavik qui a noté une surmortalité par cancer de 42 % chez les malades de Dupuytren. L'ajustement sur les facteurs âge, tabac, diabète, *Body Mass Index* (BMI) ou Indice de masse corporelle et travail manuel ne modifie pas les résultats. Des données épidémiologiques de surmortalité par cancer sont également retrouvées pour d'autres maladies familiales caractérisées par des tumeurs bénignes comme la neurofibromatose, la sclérose tubéreuse et la polyposé adénomateuse colique. La pathogenèse à l'échelle cellulaire de ces maladies pourrait être rapprochée de celle de la maladie de Dupuytren.

Les cultures des fascias de Dupuytren montrent d'importantes anomalies chromosomiques notamment des trisomies et des translocations. L'expression d'un antigène spécifique du sarcome et la sous-expression de gènes suppresseurs de tumeurs sont rapportées dans la littérature. Ces constatations suggèrent qu'il existe des anomalies dans la régulation cellulaire et dans les mécanismes de prolifération dans la maladie de Dupuytren [3].

Au travers de cette revue, nous avons souhaité apporter quelques éléments de compréhension quant aux étiologies de cette maladie et les principales avancées en physiopathologie qui pourraient intéresser les chirurgiens dans leurs pratiques. Cette revue de la littérature aborde ainsi les aspects histologiques et cellulaires de la maladie de Dupuytren, pour se porter ensuite sur l'étude de la matrice extracellulaire et des facteurs de croissance.

2. Histologie

2.1. Aspect macrostructural

Il convient de bien individualiser les nodules qui sont essentiellement palmaires, plus rarement digitaux, des brides ou cordes qui, elles, sont palmaires et digitales. L'extension de la maladie ne se fait pas au hasard puisqu'elle suit les voies anatomiques des fascias aussi bien au niveau de la paume de la main que des chaînes digitales [1].

Les bandelettes pré-tendineuses pathologiques apparaissent épaissies et rigides, de couleur blanc-gris : elles contrastent avec l'orientation fibrillaire régulière et l'aspect lisse et brillant de l'aponévrose saine. Celles-ci peuvent adhérer par endroits aux téguments [4].

2.2. Aspect microstructural

Luck a proposé en 1959 une classification en trois stades qui est toujours d'actualité après quelques modifications.

2.2.1. Proliférative

Elle est constituée de nodules hautement cellulaires de 0,5 à 1 mm de diamètre. Les cellules sont des fibroblastes d'aspect immature, aux noyaux ovales d'activité mitotique variable, élaborant un collagène peu abondant au sein d'une matrice riche en mucopolysaccharides.

2.2.2. Involutive

Les cellules, des myofibroblastes, apparaissent petites, allongées et tendent à s'organiser selon des lignes de tension qui traversent le nodule. Cette maturation s'accompagne d'une diminution de la densité cellulaire et d'une élaboration de collagène en trousseaux épais.

2.2.3. Résiduelle

Les nodules tendent à s'effacer par raréfaction cellulaire et exagération de la collagénisation. Les myofibroblastes perdent leur phénotype prolifératif et se modifient en cellules plus matures : les fibrocytes. Le réseau collagène est organisé en épais trousseaux parallèles réalisant une structure lamellaire orientée parallèlement au plan de l'aponévrose.

L'extension de la fibromatose se fait vers l'hypoderme, le derme, mais pas vers le muscle strié. Des infiltrats inflammatoires surtout lymphoïdes sont parfois retrouvés dans l'aponévrose et le tissu adipeux sous-jacent [4].

2.3. Aspect ultrastructural

2.3.1. Le myofibroblaste

C'est une cellule ayant acquis la morphologie et les aspects biochimiques de la cellule musculaire lisse (Fig. 1). Cette cellule se caractérise par la présence dans son cytoplasme d'un système de filaments semblables à ceux du myocyte lisse et qui correspond en immunohistochimie à la présence de protéines contractiles : l'*Alpha Smooth Muscle Actin* (α -SMA), qui est l'isoforme d'actine retrouvée dans le muscle lisse des vaisseaux. Elle est également particulière par les connexions intercellulaires qu'elle établit avec les autres myofibroblastes [4]. Le fibroblaste issu du nodule possède une activité métabolique moindre que celui issu de la bride [5].

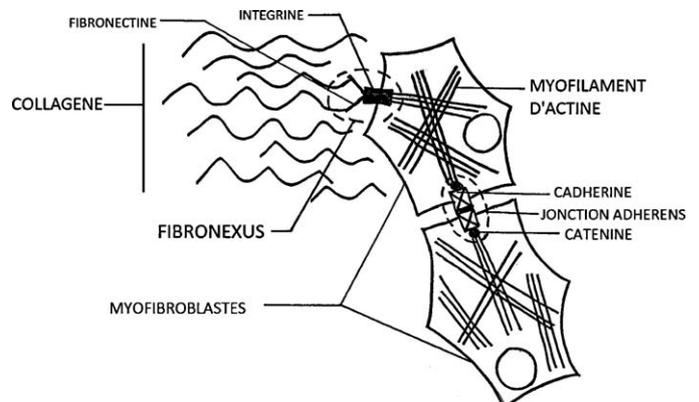


Fig. 1. Aspect ultrastructural.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4049372>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4049372>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)