

Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com

CHIRURGIE
DE LA **main**

Chirurgie de la main 30 (2011) 239–245

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 polyposse 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].

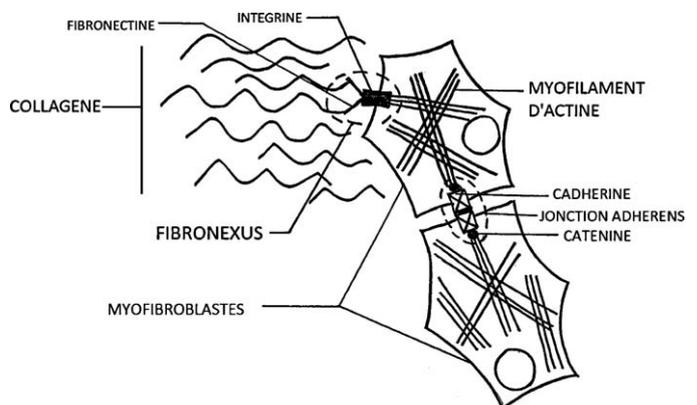


Fig. 1. Aspect ultrastructural.

Ces cellules, qui jouent un rôle dans la rétraction du tissu de granulation où elles ont d'abord été découvertes, pourraient être à l'origine de l'évolution rétractile de la maladie. En effet, la cicatrisation normale nécessite la maturation du tissu de granulation vers la cicatrice, obtenue par l'apoptose des myofibroblastes et des cellules vasculaires. L'anomalie de ce processus est responsable des cicatrices pathologiques.

On retrouve également des myofibroblastes dans les cirrhoses et les cancers du foie, les brides des brûlés et les autres fibromatoses. Il est à noter que la présence de myofibroblastes a été mise en évidence dans des secteurs apparemment encore sains de l'aponévrose de malades de Dupuytren, suggérant que la maladie soit étendue à toute l'aponévrose palmaire [6].

2.3.2. Le collagène

L'autre point essentiel est la présence d'un collagène anormal. En situation normale, le collagène est presque exclusivement de type I alors qu'on retrouve une proportion importante de collagène de type III dans les nodules et les brides.

Il faut rappeler que dans le tissu de granulation cicatriciel, la synthèse du collagène de type III est temporaire de l'apparition des myofibroblastes qui disparaissent quand reprend la synthèse du collagène de type I.

Un autre point intéressant est l'augmentation relative des proportions de collagène de type III dans les zones apparemment indemnes de l'aponévrose [4].

3. Aspects génétiques

La maladie de Dupuytren est considérée comme une fibromatose, mais elle peut être confondue, à sa phase initiale, avec un fibrosarcome en raison du nombre élevé de mitoses. In vitro, ses fibroblastes ont des propriétés similaires aux cellules tumorales : ils forment des colonies sur milieu agar, s'agrègent spontanément en suspension et leur croissance requiert peu de sérum de veau fœtal [7].

3.1. Le gène *c-myc*

Le proto-oncogène *c-myc* est un important régulateur du cycle cellulaire qui peut stimuler la mitogenèse ou l'apoptose. L'activation concomitante du gène anti-apoptotique *bcl-2* (*B-cell lymphoma leukemia*) annule l'effet apoptotique de *c-myc*, induisant ainsi une prolifération cellulaire. L'anticorps mib-1 est un marqueur de la mitogenèse, puisqu'il fixe la protéine Ki-67 qui est exprimée lors de la réplication nucléaire.

L'expression du gène *c-myc* est très augmentée dans le fascia de Dupuytren et ce, en même proportion que dans les noyaux des cellules de fibrosarcome, tandis que le fascia sain l'exprime très peu. *Bcl-2* n'est pas exprimé dans la maladie, ni dans le fascia sain, tandis qu'il est faiblement exprimé par le fibrosarcome. L'absence d'anticorps mib-1 montre qu'il n'existe pas de réplication au cours de la maladie, tandis qu'il est présent dans le fibrosarcome.

La dysrégulation de ces deux gènes est un puissant promoteur de croissance maligne. Dans le fibrosarcome, *c-myc* et *Bcl-2* se trouvent activés et sont associés à une prolifération cellulaire. Dans la maladie de Dupuytren, seul *c-myc* est surexprimé mais cela conférerait tout de même un potentiel prolifératif à la maladie, si les fibroblastes devaient être exposés à d'autres mitogènes ou à des facteurs de croissances [7].

3.2. Le gène *Musculo Aponeurotic Fibrosarcoma* (*MAF*)

L'étude par « puces » à ADN (« microarray ») a permis de découvrir le gène *MafB* (*Musculo Aponeurotic Fibrosarcoma*) qui est quatre fois plus exprimé dans le tissu pathologique que dans le tissu sain. C'est un membre de la famille des proto-oncogènes *Maf*. La famille *Maf* joue un rôle important dans le développement tissulaire, la différenciation et la transformation cellulaires. L'oncogène *Maf* a été découvert chez un rétrovirus oncogénique aviaire responsable de la transformation des fibroblastes d'embryon de poulet en fibrosarcomes musculo-aponévrotiques.

À la phase initiale de la maladie de Dupuytren, les similitudes histopathologiques avec le fibrosarcome pourraient avoir un lien avec les capacités de transformation des fibroblastes par *MafB*. Cependant, l'étude n'a pas pu corréler l'expression de *MafB* aux différentes phases de la maladie. De plus l'expression de *MafB* n'est pas confinée aux seuls myofibroblastes, mais se retrouve également dans d'autres cellules [8].

4. La matrice extracellulaire

C'est un complexe dynamique de diverses protéines fibrillaires et non fibrillaires (collagène) tressées entre un réseau de chaînes de glycosaminoglycanes dont les proportions s'adaptent à la fonction du tissu. Les macromolécules de ce complexe sont les piliers de la formation tissulaire au travers des intégrines qui pontent les cellules. Elles initient et contrôlent les signaux de migration, prolifération et différenciation cellulaire en présentant sélectivement les facteurs de croissance.

L'intégrité de la matrice extracellulaire (MEC) provient de la balance synthèse/dégradation. Tout déséquilibre peut avoir un effet spectaculaire sur le comportement cellulaire [9].

4.1. Les *matrix metalloproteinases* (*MMP*)

Le début de la maladie est caractérisé par de petits épaissements nodulaires riches en cellules qui s'accroissent au prix de la réorganisation des tissus, rendue possible par la dégradation de la MEC. Cette perte d'intégrité tissulaire résulte de l'action d'un groupe d'enzymes appelées *matrix metalloproteinases* (*MMP*), une famille multigénique d'endopeptidases calcium et zinc-dépendantes qui digèrent les MEC. Les *MMP* sont impliquées dans les processus physiologiques ou pathologiques par leurs actions sur le remodelage, la cicatrisation, la néovascularisation, la migration de cellules

inflammatoires, l'infiltration tumorale et les métastases. Les MMP activées modulent l'architecture de la matrice et ainsi le comportement, la communication et la survie cellulaire. Il existe au moins 24 membres de cette famille composée de deux groupes : les MMP sécrétées et les MMP membranaires. Elles peuvent digérer la fibronectine, l'élastine, la décorine des protéoglycanes, et ce sont les seules à dégrader la triple hélice du collagène [9].

La MMP14 est une métalloprotéinase membranaire d'une grande importance car *in vitro* elle dégrade le collagène au fil duquel la cellule migre dans la MEC. MMP13, 16 et 19 permettent aussi la prolifération vasculaire et sont retrouvées dans d'autres pathologies telles l'arthrose [10].

4.1.1. Rôle de la matrix metalloproteinases 2 (MMP2)

La MMP2 ou gélatinase A est la plus répandue des MMP, et est produite quotidiennement à l'état normal par les fibroblastes pour le remodelage de la MEC. Elle intervient dans la croissance tumorale ou dans certaines maladies comme la polyarthrite rhumatoïde, l'athérosclérose, les fibroses cicatricielles du foie, du poumon, du cœur ou des reins. Elle est autant augmentée au stade précoce de la maladie de Dupuytren que dans les cancers, et plus modérément augmentée au stade tardif. La contrainte mécanique augmente également son expression.

La production fibroblastique n'est pas la seule source de MMP2 puisque, à la phase finale de la maladie, son niveau demeure élevé alors que la cellularité de la MEC est redevenue normale. C'est probablement le *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), sécrété localement par les plaquettes et le muscle lisse, qui en serait responsable. Le PDGF est en effet surexprimé au cours de la maladie et exerce un rôle mitogène et chimiotactique sur les fibroblastes.

Son action profibrosante pourrait être liée à l'activation du TGF β 1 (stimulant de la prolifération des myofibroblastes) qui est sécrété sous forme d'un complexe inactif. En effet, la MMP2 dégrade un petit protéoglycane appelé décorine, qui lié au TGF β 1 le maintient inactif au sein de la MEC [9].

4.2. Les autres agents

Deux autres familles sont importantes dans l'équilibre de la MEC : les *Disintegrin and Metalloproteinase Domain with Thrombospondin Motif* (ADAMTS), enzyme de dégradation du procollagène et des protéoglycanes, et les *Tissue Inhibitor of Metalloproteinases* (TIMP) capables d'inhiber les MMP et les ADAMTS [11]. Dans les fascias de contrôle, TIMP et MMP ne se trouvent pas ou très peu exprimés [12].

4.2.1. Les Tissue Inhibitor of Metalloproteinases (TIMP)

L'action de molécules inhibitrices des MMP, testée sur les cancers dans les années 1980 et 1990, engendrait des « syndromes musculosquelettiques » à type de fibroses tels qu'épaule gelée et maladie de Dupuytren [11]. Les malades de Dupuytren possèdent un niveau élevé de TIMP-1 dans leur sérum (437 versus 321 ng/mL chez les témoins). Le TIMP1 est plus élevé dans les nodules que dans les cordes [13] et son

niveau décroît à mesure que le stade de Luck de la maladie avance [14]. Il existe également un ratio MMP/TIMP qui décroît avec l'évolution. L'expression au cours de la maladie du TIMP est supérieure à celle des ADAMTS qui elle-même est supérieure à celle des MMP [11].

En fait, TIMP1 et 2 sont augmentées tandis que TIMP 3 et 4 sont abaissées. Cela témoigne d'un processus de turnover intense de la MEC, avec tout de même une balance positive en faveur de la formation de collagène, car les TIMP sont spécifiques de leurs MMP [11]. Si la MMP2 est augmentée, cela peu apparaître comme une tentative infructueuse de réduire la déposition du collagène [13].

4.2.2. Les Disintegrin and Metalloproteinase Domain with Thrombospondin Motif (ADAMTS)

Les ADAMTS 2 et 14 sont spécifiques du procollagène, ainsi leur surexpression témoigne d'une importante synthèse collagénique. Les ADAMTS 4 et 5 sont des aggrecanases connues également dans la destruction cartilagineuse de l'arthrose. Cela confirme l'anomalie des protéoglycanes au cours de la maladie : le fascia normal contient principalement de la décorine, alors qu'il est riche en biglycane, chondroïtine sulfate et dermatane sulfate à l'état pathologique [10]. L'ADAM 12 est retrouvé augmenté jusque dans le tissu graisseux sous-cutané mais pas dans la peau [15].

4.3. Applications

4.3.1. Thérapeutique

Des cibles thérapeutiques potentielles seraient des molécules qui inhiberaient les TIMP et activeraient les MMP. C'est le cas de la relaxine, une hormone de croissance *insuline-like* qui, *in vitro* et *in vivo* sur différents modèles animaux, diminue l'expression du collagène [11].

4.3.2. Pronostique

L'étude récente de Johnston a suivi pendant un an l'évolution de 20 patients au vu de l'expression des métalloprotéinases obtenue par PCR sur les nodules de fasciectomy. L'augmentation des MMP (2, 13 et 14) ou des ADAMTS (2, 3, 4, 5, 12, 14 et 16) est corrélée avec la récurrence de la contracture en flexion au recul de un an. À l'inverse, l'augmentation des TIMP (surtout la 1) est associée à un meilleur résultat. De la même manière, en préopératoire, l'expression de ces gènes est corrélée avec la force de serrage et l'enroulement des doigts. Ces éléments permettraient d'adapter l'agressivité des thérapeutiques au risque de récurrence mais mériteraient d'être mieux validés car cette étude a un niveau de preuve IV [10].

5. La jonction cellulaire

Comme cela a été vu pour le collagène de type III (et nous le verrons plus loin pour les facteurs de croissance tel le TGF β), la maladie de Dupuytren possède d'autres similitudes avec le processus de cicatrisation : il s'agit des protéines de jonction qui, dans ce cas, se trouvent modifiées.

5.1. La caténine

On sait que la maladie de Dupuytren possède de nombreux points communs avec le cancer : la récurrence après chirurgie, des anomalies chromosomiques et la mortalité par cancer. L'expression excessive de β -caténine qui est une molécule clé du signal cellulaire est un point commun supplémentaire. Elle est en effet l'élément central de la voie de signalisation Wnt impliquée dans la croissance cellulaire. L'expression de Wnt n'est toutefois pas modifiée de façon majeure dans la maladie de Dupuytren (seules Wnt 5 et 11 sont quelque peu modifiées) contrairement à de nombreux cancers. La β -caténine possède en outre un rôle structural dans l'adhésion intercellulaire en couplant les cadhérines des jonctions adhérentes au cytosquelette [16].

5.2. La fibronectine

La fibronectine est une glycoprotéine située sur des plaques extracellulaires appelées fibronexus. Ces dernières sont liées aux microfilaments d'actine du cytosquelette du myofibroblaste par l'intermédiaire des intégrines membranaires. La fibronectine a, en dehors de son rôle structural et de transmission des contractions cellulaires au collagène, un rôle important dans l'adhésion, la migration, la prolifération et la différenciation cellulaire [17]. La régulation des fibronectines pourrait être en lien avec la voie Wnt/ β -caténine.

Il en existe plusieurs isoformes provenant des réarrangements des trois régions (ED-A, ED-B et IIICS) du transcrypt primaire. La fibronectine est retrouvée préférentiellement au cours des processus de développement, de cicatrisation et dans les états où il existe un important remodelage de la MEC.

5.2.1. L'isoforme oncofœtal

Elle est riche en séquence IIICS et son taux se trouve quatre fois plus augmenté dans la maladie de Dupuytren. Cette région IIICS possède un rôle prépondérant dans la dynamique des adhésions cellule-MEC. Cet événement est régulé par les cytokines fibrogéniques telles que TGF β 1.

La région IIICS possède deux zones de liaison cellulaire (CS1 et CS5) via l'intégrine α 4 β 1. Cette dernière semble impliquée dans l'augmentation de la mobilité cellulaire, du pouvoir d'invasion et du potentiel métastatique des cellules tumorales. De plus, les cellules possédant une mutation de cette intégrine α 4 β 1 qui entraînerait sa suractivation, pourraient former un excès de matrice de fibronectine et ainsi une fibrose.

La fibronectine riche en IIICS produite par le myofibroblaste interviendrait dans la contraction du collagène *in vitro*. Elle est un facteur clé du remodelage excessif de la MEC. Ainsi, des agents, bloquant la polymérisation de la fibronectine, pourraient bloquer les contractions du collagène lors des phases actives de la maladie et donc l'évolution de celle-ci [18].

5.3. Effet de la contraction cellulaire

Les cultures de fibroblastes issus de malades de Dupuytren montrent une activité contractile rapide et accrue de par leur

machinerie cellulaire de filaments d'actine. Les nodules génèrent plus de force contractile que les brides. Lorsque les cultures sont soumises à une tension dans les quatre directions du plan, elles majorent leur force de contraction [14].

Le développement de tensions isométriques au sein des cultures de myofibroblastes augmente transitoirement l'expression des β -caténines, des fibronectines et des filaments α -SM d'actine. À l'inverse, la disparition des tensions décroît leurs expressions. On peut en déduire que la contraction du fibroblaste influence aussi les signaux cellulaires.

Les adhérences et la transmission des contractions entre cellule et collagène se trouvent ainsi augmentées. Les cultures cellulaires forment des fibres parallèles selon les forces de stress, alignant des réseaux extensifs faits de filaments d'actine et de fibronectine. C'est ainsi que les myofibroblastes en culture s'attachent et s'étalent plus rapidement au sein d'une matrice de collagène que les cellules contrôles [17].

6. Facteurs de croissance

Les mécanismes initiaux qui modifient les cellules quiescentes normales du tissu conjonctif en myofibroblastes actifs restent inconnus. Les différentes cytokines qui pourraient jouer un rôle central dans cette pathogénie sont : interleukine 1 α et β (IL1 α et IL1 β), *basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF), *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) et *Insulin Growth Factor* (IGF) et son récepteur (IGF1-R) [19]. Les cellules de fascia de Dupuytren sont plus sensibles à ces facteurs de croissance que les fibroblastes normaux [20].

6.1. Le Platelet Derived Growth Factor (PDGF)

Le PDGF est associé à la présence des myofibroblastes aux phases proliférative et d'involution. Il est probablement un puissant mitogène du myofibroblaste au cours de la maladie, puisque *in vitro* il induit sa prolifération [19].

6.2. Le Transforming Growth Factor Beta (TGF β)

Le *Transforming Growth Factor Beta* (TGF β) est une famille de protéines qui régule la prolifération, l'inhibition et la différenciation d'une large variété de cellules. Il stimule également la synthèse de collagène notamment de type III et de glycosaminoglycane, ainsi que l'angiogenèse au cours des processus de cicatrisation. Son importance dans la formation de la fibrose en fait donc une cible pour les traitements de la maladie de Dupuytren. De plus, il faut rappeler que TGF β et β -caténine se trouvent impliqués dans des voies de signalisation cellulaire. Il existe cinq isoformes de TGF β [19].

6.2.1. Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF β 1)

Le TGF β 1 est retrouvé en grandes quantités dans le cytoplasme des myofibroblastes à tous les stades de la maladie, mais aussi dans les fibroblastes témoins, et dans les cellules endothéliales des capillaires [19]. Son action provoque la déposition de collagène et une augmentation de la contraction proportionnellement plus importante chez les fibroblastes

pathologiques par rapport aux fibroblastes sains disposés sur des matrices de gel. Cette contraction est d'autant majorée que la matrice de gel se trouve soumise à une tension. Il pourrait être un des premiers mécanorégulateurs en augmentant l'expression des intégrines et des composants du cytosquelette [21]. C'est probablement un facteur de croissance ayant un rôle central dans les maladies fibrosantes pouvant entraîner la différenciation des fibroblastes en myofibroblastes lorsque soumis à un stress mécanique dans la maladie de Dupuytren [22].

Le Zf9 est un facteur de transcription qui augmente l'expression du TGF β 1. Le Zf9 pourrait être un gène de susceptibilité de la maladie de Dupuytren puisqu'on retrouve son allèle G chez 138 malades, alors que la population témoin exprime un allèle A [23].

Le TGF β 1 constitue donc une cible privilégiée pour d'éventuelles thérapeutiques. La N-Acétyl-L-cystéine (NAC) a des propriétés antifibrosantes sur les fibroblastes du rat. Ses propriétés sont liées au blocage de la voie de signalisation Smad, annulant ainsi la transduction des signaux générés par le TGF β 1. De plus, il est noté que l'expression de l' α -SMA, du *Plasminogen Activator Inhibitor-type 1* (PAI-1) et de l' α 1 procollagène type I se trouve diminuée avec un effet dose-dépendant de NAC. Cette action du NAC mérite donc d'autres investigations [24].

6.2.2. Transforming Growth Factor Beta 2 (TGF β 2)

Le TGF β 2, quant à lui, est retrouvé à des taux élevés en intracellulaire dans les cellules endothéliales et dans le myofibroblaste aux phases proliférative et d'involution, mais en est absent à la phase résiduelle, tout comme il est absent des fibroblastes témoins. Il semblerait que le TGF β 2 aurait l'effet prolifératif le plus important sur le myofibroblaste [19].

On peut noter que l'addition de TGF β 2 aux cultures de fibroblastes sains ou pathologiques augmente la contraction de ceux-ci, mais que son blocage par des anticorps anti-TGF β 2 n'inhibe pas les contractions des myofibroblastes. On en déduit que les contractions du myofibroblaste ne sont donc pas dues uniquement au TGF β 2 [25]. D'autre part, les anticorps anti-TGF β 2 inhibent la cicatrisation cutanée chez le rat, et la production de collagène in vitro au sein des cicatrices prolifératives [26].

À noter qu'aucune des deux isoformes 1 ou 2 n'est présente au sein de la MEC pathologique ou contrôle [19].

6.3. L' Epidermal Growth Factor (EGF) et Epidermal Growth Factor-Receptor (EGF-R)

L' *Epidermal Growth Factor* (EGF) se trouve quelque peu diminué aux phases de début et de fin de la maladie. Il se trouve transitoirement augmenté à la phase d'état de la maladie mais non-significativement [27].

L' *Epidermal Growth Factor-Receptor* (EGF-R) ou erbB-1 est un membre de la famille erbB des récepteurs de surface à tyrosine kinase. C'est une glycoprotéine transmembranaire à trois domaines : l'extramembranaire liant le facteur de croissance, le membranaire hydrophobe et le domaine cytoplasmique à tyrosine kinase. Le ligand de l'EGF-R peut

être un des membres de la famille des EGF : EGF, TGF α , « ampfiregulin » ou *heparin-binding* (HB-EGF). L'activation d'EGF-R entraîne une prolifération, une différenciation, une migration ou une adhésion des cellules des tissus conjonctifs. De plus, l'EGF-R intervient dans le remodelage de la MEC en activant la formation du collagène et des glycosaminoglycans et l'expression de MMP et de TIMP.

L' EGF-R se trouve en même proportion que dans le fascia normal à la phase proliférative et résiduelle de la maladie. En revanche, des taux élevés d' EGF-R sont retrouvés à la surface des cellules à la phase d'involution. Il a été montré que le taux d'EGF-R est corrélé à la capacité de réplication des cellules. En outre, les ligands autorégulent la synthèse de leurs récepteurs. Ce n'est donc pas un hasard si ses deux ligands principaux, l'EGF et le TGF α sont présents en faible concentration en phase résiduelle. L' EGF-R a donc probablement un rôle dans la phase d'involution de la maladie [28].

Il est à noter que erbB2, récepteur dont on ne connaît pas le ligand, et qui est bien connu comme proto-oncogène dans le cancer du sein, se trouve probablement aussi impliqué dans la pathogénie des fibroblastes du Dupuytren [29].

7. Conclusion

Il semble au total que la maladie de Dupuytren provienne plus d'un désordre d'origine génétique qu'environnemental. Sa transmission répond probablement à un mode autosomique dominant à pénétrance variable, mais l'absence de modèles animaux pour cette maladie rend la recherche difficile.

Ce n'est que depuis une dizaine d'années que l'avènement de la biologie moléculaire a permis la compréhension de certains aspects de sa physiopathologie. On lui décrit des similitudes avec le cancer, et certains gènes associés à des cancers font également l'objet d'une dysrégulation. Les modifications notables au cours de la maladie concernent les collagènes, les collagénases, les métalloprotéinases et leurs inhibiteurs ainsi que les gènes du développement du cytosquelette. Comme pour d'autres atteintes tumorales ou pseudotumorales, il est possible qu'à l'avenir les biothérapies visent certaines de ces cibles avec efficacité.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Merle M. Affections rhumatismales, dégénératives, syndromes canalaire. In: *Chirurgie de la main* vol. 3, Paris: Masson; 2007. p. 245–308.
- [2] Ullah AS, Dias JJ, Bhowal B. Does a 'firebreak' full-thickness skin graft prevent recurrence after surgery for Dupuytren's contracture? *J Bone Joint Surg Br* 2009;91(3):374–8.
- [3] Gudmundsson KG, Arngrímsson R, Sigfússon N, Jónsson T. Increased mortality and cancer mortality in men with Dupuytren's disease: a 15-year follow up study. *J Clin Epidemiol* 2002;55(1):5–10.

- [4] Tubiana R. Maladie de Dupuytren. Malformations congénitales. Amputations, prothèse, rééducation, la main dans l'Art. In: *Traité de chirurgie de la main* Tome 6, Paris: Masson; 1998. p. 8–25.
- [5] Seyhan H, Kopp J, Schultze-Mosgau S, Horch RE. Increased metabolic activity of fibroblasts derived from cords compared with nodule fibroblasts sampling from patients with Dupuytren's contracture. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(4):1248–52.
- [6] Jemec B, Linge C, Grobbelaar AO, Smith PJ, Sanders R, McGrouther DA. The effect of 5-fluorouracil on Dupuytren fibroblast proliferation and differentiation. *Chir Main* 2000;19(1):15–22.
- [7] Jemec B, Grobbelaar AO, Wilson GD, Smith PJ, Sanders R, McGrouther DA. Is Dupuytren's disease caused by an imbalance between proliferation and cell death? *J Hand Surg Br* 1999;24(5):511–4.
- [8] Lee LC, Lee LC, Zhang AY, Chong AK, Pham H, Longaker MT, et al. Expression of a novel gene, *MafB*, in Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am* 2006;31(2):211–8.
- [9] Augoff K, Ratajczak K, Gosk J, Tabola R, Rutowski R. Gelatinase A activity in Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am* 2006;31(10):1635–9.
- [10] Johnston P, Larson D, Clark IM, Chojnowski AJ. Metalloproteinase gene expression correlates with clinical outcome in Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am* 2008;33(7):1160–7.
- [11] Johnston P, Chojnowski AJ, Davidson RK, Riley GP, Donnell ST, Clark IM. A complete expression profile of Matrix-Degrading Metalloproteinases in Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am* 2007;32A:343–51.
- [12] Tomasek FF, Vaughan MB, Haaksma CJ. Cellular structure and biology of Dupuytren's disease. *Hand Clin* 1999;15(1):21–34.
- [13] Ulrich D, Ulrich F, Piatkowski A, Pallua N. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in cords and nodules of patients with Dupuytren's disease. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009;129(11):1453–9.
- [14] Ulrich D, Hrynyszyn K, Pallua N. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in sera and tissue of patients with Dupuytren's disease. *Plast Reconstr Surg* 2003;112(5):1279–86.
- [15] Shih B, Brown JJ, Armstrong DJ, Lindau T, Bayat A. Differential gene expression analysis of subcutaneous fat, fascia and skin overlying a Dupuytren's disease nodule in comparison to control tissue. *Hand* 2009;4(3):294–301.
- [16] O'Gorman DB, Wu Y, Seney S, Zhu RD, Gan BS. Wnt expression is not correlated with beta-catenin dysregulation in Dupuytren's disease. *J Negat Results Biomed* 2006;30:5–13.
- [17] Howard JC, Varallo VM, Ross DC, Roth JH, Faber KJ, Alman BJ, et al. Elevated levels of beta-catenin and fibronectin in 3-dimensional collagen cultures of Dupuytren's disease cells are regulated by tension in vitro. *BMC Musculoskelet Disord* 2003;16:4–16.
- [18] Howard JC, Varallo VM, Ross DC, Faber KJ, Roth JH, Seney S, et al. Wound healing-associated proteins Hsp47 and fibronectin are elevated in Dupuytren's contracture. *J Surg Res* 2004;117(2):232–8.
- [19] Badalamente MA, Sampson SP, Hurst LC, Dowd A, Miyasaka K. The role of transforming growth factor beta in Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am* 1996;21(2):210–5.
- [20] Alioto RJ, Rosier RN, Burton RI, Puzas JE. Comparative effects of growth factors on fibroblasts of Dupuytren's tissue and normal palmar fascia. *J Hand Surg Am* 1994;19(3):442–52.
- [21] Bisson MA, Beckett KS, McGrouther DA, Grobbelaar AO, Mudera V. Transforming growth factor beta 1 stimulation enhances Dupuytren's fibroblast contraction in response to uniaxial mechanical load within a 3-dimensional collagen gel. *J Hand Surg Am* 2009;34(6):1102–10.
- [22] Tomasek JJ, Vaughan MB, Haaksma CJ. Cellular structure and biology of Dupuytren's disease. *Hand Clin* 1999;15(1):21–34.
- [23] Bayat A, Watson JS, Stanley JK, Ferguson MW, Ollier WE. Genetic susceptibility to Dupuytren disease: association of Zfp9 transcription factor gene. *Plast Reconstr Surg* 2003;111(7):2133–9.
- [24] Kopp J, Seyhan H, Müller B, Lanczak J, Pausch E, Gressner AM, et al. N-acetyl-L-cysteine abrogates fibrogenic properties of fibroblasts isolated from Dupuytren's disease by blunting TGF-beta signalling. *J Cell Mol Med* 2006;10(1):157–65.
- [25] Tse R, Howard J, Wu Y, Gan BS. Enhanced Dupuytren's disease fibroblast populated collagen lattice contraction is independent of endogenous active TGF-beta2. *BMC Musculoskelet Disord* 2004;5(1):41.
- [26] Kuhn MA, Wang X, Payne WG, Ko F, Robson MC. Tamoxifen decreases fibroblast function and downregulates TGF-beta2 in Dupuytren's affected palmar fascia. *J Surg Res* 2002;103(2):146–52.
- [27] Augoff K, Kula J, Gosk J, Rutowski R. Epidermal growth factor in Dupuytren's disease. *Plast Reconstr Surg* 2005;115(1):128–33.
- [28] Augoff K, Tabola R, Kula J, Gosk J, Rutowski R. Epidermal growth factor receptor in Dupuytren's disease. *J Hand Surg Br* 2005;30(6):570–3.
- [29] Kraljevic Pavelic S, Sedic M, Hock K, Vucinic S, Jurisic D, Gehrig P, et al. An integrated proteomics approach for studying the molecular pathogenesis of Dupuytren's disease. *J Pathol* 2009;217(4):524–33.