

Actualité thérapeutique dans la maladie de Dupuytren : de la chirurgie aux injections de collagénase

News in the treatment of Dupuytren's disease : from surgery to collagenase's injection

N. Cuylits

Service de Chirurgie plastique, Hopital Erasme

RESUME

La maladie de Dupuytren est une fibromatose bénigne touchant les fascia palmaires et digitaux de la main et entraînant une rétraction en flexion des doigts atteints. Il n'existe pas, à ce jour, de traitement curatif de cette maladie.

L'auteur présente une revue actualisée de l'arsenal thérapeutique disponible pour corriger les brides rétractiles de la maladie de Dupuytren. Le " gold standard " du traitement chirurgical reste la fasciectomie à ciel ouvert mais le traitement enzymatique des brides de la maladie de Dupuytren par injection de collagénase clostridium histolyticum représente une avancée thérapeutique prometteuse. Les récentes données de la littérature montrent que cette technique offre des résultats à 3 ans comparables aux fasciectomies segmentaires, aussi bien en termes d'efficacité de correction sur les brides que de prévention des récurrences mais avec l'avantage supplémentaire d'une récupération rapide avec une morbidité opératoire minime.

Rev Med Brux 2013 ; 34 : 283-6

ABSTRACT

Dupuytren's disease is a benign fibromatosis affecting the palmar and digital fascia and causing flexion contracture of the affected fingers. Up to date, this affection has no curative treatment available.

The author is presenting an updated review of the therapeutic arsenal available for Dupuytren's disease cords correction.

Open fasciectomy remains the " gold standard " surgical treatment of the disease but enzymatic treatment of the cords by injected collagenase clostridium histolyticum represents a promising new therapeutic. Recent published data are showing that this procedure gives comparable results to the published ones for segmental fasciectomy in terms of cords correction and recurrence prevention but with the advantage of a quicker recovery with a minimal morbidity.

Rev Med Brux 2013 ; 34 : 283-6

Key words : collagenase clostridium histolyticum, Dupuytren's contracture, fasciectomy

La maladie de Dupuytren est considérée comme une des maladies du tissu conjonctif les plus communes. Plus fréquente chez les personnes de descendance nord européenne, on estime sa prévalence globale à 3-6 % chez les individus européens^{1,2}. Cette maladie est une fibromatose bénigne touchant les fascia palmaires et digitaux de la main. Elle débute habituellement par l'apparition d'un nodule palpable et parfois gênant dans la paume, à hauteur du pli de flexion palmaire distal. L'évolution, habituellement lente, se fait de manière imprévisible dans le temps. Alors que certains patients peuvent garder un nodule non évolutif toute leur vie, d'autres

peuvent présenter une évolution extrêmement agressive de la maladie. Les nodules aboutissent à la formation progressive de cordes limitant l'extension des articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes des doigts. L'annulaire et l'auriculaire sont les doigts les plus fréquemment touchés. L'ouverture de la première commissure peut également être bridée. La maladie est plus fréquente chez l'homme (sexe *ratio* 2:1), mais cette différence de prévalence diminue avec l'âge. Les principaux facteurs de risque identifiés pour le développement de cette maladie sont un début précoce, la consommation d'alcool, le tabagisme, et les maladies vasculaires périphériques.

Les rôles du diabète, de l'épilepsie et des micro-traumatismes répétés sont plus discutés.

Il n'existe pas encore, à l'heure actuelle, de traitement curatif pour la maladie de Dupuytren. Le traitement est donc symptomatique et les récurrences sont considérées par certains auteurs³ comme étant inévitables sur une vie de patient. Nous définissons ici la récurrence comme la réapparition d'un nodule n'importe où sur un rayon déjà opéré⁴. Le but du traitement symptomatique est de corriger de manière durable la rétraction du doigt atteint en le libérant de l'action des cordes de collagène, tout en limitant au maximum la morbidité opératoire et les récurrences.

LE TRAITEMENT CHIRURGICAL

Il comprend trois types de procédures : la fasciectomy, la dermofasciectomy et la fasciotomie.

Le traitement chirurgical considéré encore aujourd'hui comme le " *gold standard* " est la fasciectomy à ciel ouvert, plus ou moins élargie selon les auteurs. La dermofasciectomy étant, quant à elle, habituellement réservée aux récurrences ou aux cas avec une atteinte cutanée d'emblée sévère. Une maladie évolutive avec un déficit d'extension de 30° de l'articulation métacarpophalangienne (MCP) ou de 20° de l'articulation interphalangienne proximale (IPP) est considérée comme une indication de traitement chirurgical⁵. Ce traitement chirurgical, en dépit des bons résultats qu'il peut offrir, représente un traitement agressif avec une récupération postopératoire lente et un taux de complications directement lié à l'étendue de la dissection⁶.

Une revue récente de la littérature fait état de 23 % de problèmes de cicatrisation et de 16 % de complications majeures survenant après une fasciectomy. Les complications majeures les plus communes sont les syndromes de douleur régionale complexe (6 %), les traumatismes nerveux (3 %), les infections (2 %), les lésions artérielles (2 %) et les hématomes (2 %)⁷.

Ces complications postopératoires peuvent, dans certains cas, compromettre la flexion du doigt et doivent donc être autant que possible limitées. A ce titre, la fasciectomy segmentaire, telle que décrite par Moermans⁸, offre une bonne correction de la contracture tout en limitant l'étendue de la dissection, ce qui abaisse le taux de complications. Dans la série publiée, avec un suivi à long terme moyen de 3 ans, le taux de récurrence s'élève à 38 %. Le 5^e doigt et les IPP sont les premiers concernés par la récurrence⁴.

La dissection des pédicules vasculo-nerveux souvent cravatés par la bride est associée de manière classique à l'apparition de paresthésies de récupération lente et peut, plus rarement, être une source d'ischémie digitale, notamment dans les cas de récurrences multiples après fasciectomy limitées répétées. La réalisation d'une dermofasciectomy avec reconstruction par une

greffe de peau totale est donc recommandée en cas de récurrence afin de limiter les réinterventions multiples qui sont techniquement risquées. En effet, on sait de manière empirique que les récurrences après dermofasciectomy sont rares, ne limitent généralement pas l'extension du doigt, et que les brides situées sous une greffe de peau sont techniquement plus simples à exciser.

Les fasciotomies ouvertes ou fermées (dites " à l'aiguille "), dans lesquelles la corde est simplement coupée sont associées à un haut taux de récurrences précoces (58 % à 3 ans)⁵ et sont actuellement réservées à des cas sélectionnés où une corde centrale palmaire unique bride de manière modérée l'extension de l'articulation MCP. La fasciotomie à l'aiguille est, quant à elle, à proscrire dans la zone de la jonction palmo-digitale, là où il existe un risque substantiel de lésion nerveuse⁵.

LE TRAITEMENT ENZYMATIQUE

Dans un souci de diminuer l'agressivité du traitement des brides rétractiles de Dupuytren et donc de diminuer le temps de récupération postopératoire, une nouvelle technique de traitement a récemment vu le jour. Le principe général de ce nouveau traitement est de remplacer l'excision chirurgicale de la bride par une digestion enzymatique de celle-ci (figure 1).

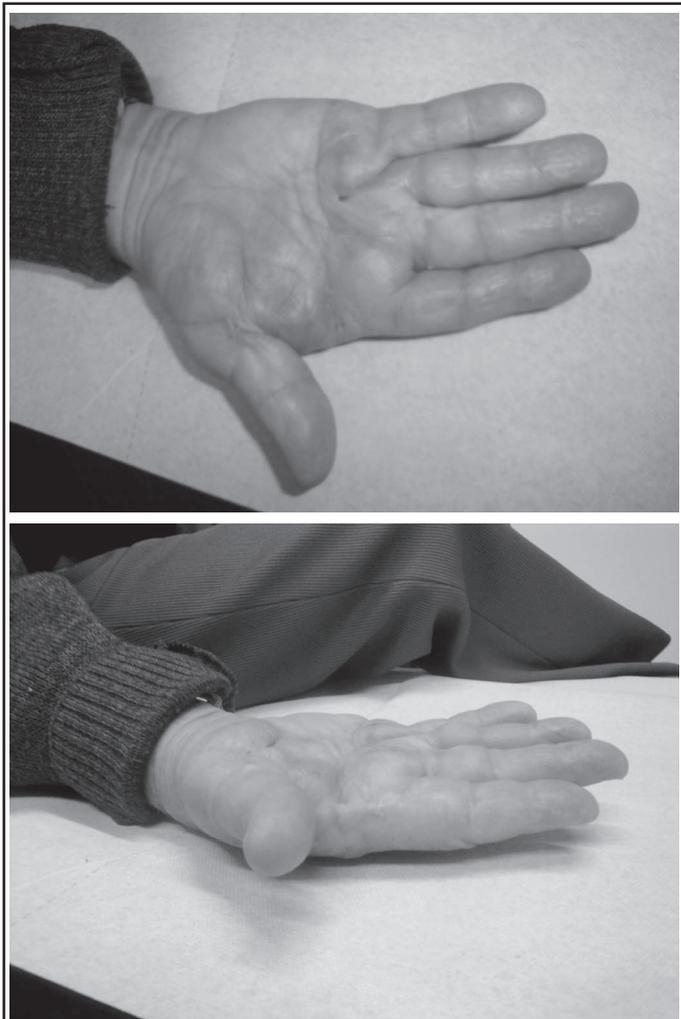


Figure 1 : Bride centrale palmaire unique limitant l'extension de l'articulation MCP du majeur. Indication idéale de traitement par injection de collagénase.

La collagénase clostridium histolyticum (CCH ; Xiapex®, Pfizer - Auxilium Pharmaceuticals, Malvern, PA) est un nouveau traitement enzymatique de la maladie de Dupuytren pour les patients adultes présentant une corde palpable. Ce produit a été approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) et la Commission européenne. La CCH consiste en un mélange de 2 collagénases distinctes : les collagénases clostridiales de type I (AUX-I) et de type II (AUX II) qui clivent les brins de collagène en fragments peptidiques qui sont rapidement dégradés. Les pédicules vasculo-nerveux sont, eux, épargnés par l'action du produit, ce

qui permet théoriquement de réduire considérablement la morbidité vasculo-nerveuse du traitement de la bride.

Pratiquement, un cycle de traitement consiste en une injection de 0,58 mg de CCH dans la corde palpable suivie, 24 à 48 h après, d'une manipulation externe du doigt (sous anesthésie locale si besoin) de manière à rompre complètement la bride et obtenir l'extension complète de l'articulation considérée (figures 2 et 3).



Figures 2 et 3 : Le même patient 48 h après l'injection de collagénase, photos prises juste après la manipulation externe du doigt. On note une extension complète ainsi qu'un œdème ecchymotique de la région traitée.

Les résultats émanant des études de phases 2 et 3 démontrent que la CCH est sûre^{9,10}. Les effets secondaires observés sont pour la plupart localisés au site d'injection et se résolvent spontanément sans séquelle en une semaine. Les complications les plus communes rapportées sont l'œdème localisé de l'extrémité traitée (75 % des cas), la contusion locale (60 %), les douleurs au site d'injection (42 %), la douleur de l'extrémité traitée (38 %), le saignement au site d'injection (37 %), le gonflement au site d'injection (27 %), la sensibilité localisée (25 %), le prurit (10 %), les lacérations cutanées (9 %), les phlyctènes sanglantes (8 %), l'hématome (8 %), les douleurs axillaires (8 %), les lymphadénopathies (7 %)

et les ecchymoses (7 %)¹⁰.

Le cumul des données publiées à ce jour concernant les complications majeures survenant après injection de CCH montre un risque très faible de rupture de tendon fléchisseur (0,3 %) et de lésion de poulie des fléchisseurs (0,1 %)¹¹.

Selon une étude multicentrique récente¹⁰, une extension complète (flessum résiduel maximum de 5°) est obtenue dans 57 % des articulations traitées avec une moyenne de $1,2 \pm 0,5$ injections. Les résultats sont meilleurs pour les MCP que pour les IPP (70 % MCP et 30 % IPP). Une amélioration clinique est obtenue dans 89 % des MCP et 58 % des IPP traitées. Ces résultats sont comparables à ceux qu'offre une fasciectomy segmentaire⁸.

La récente publication des résultats préliminaires de l'étude CORDLESS¹¹, qui se focalise sur le suivi à long terme des articulations traitées par CCH, montre que sur 1.080 articulations traitées, on obtient une correction complète pour 623 (57 %) d'entre elles.

Après 3 ans de suivi, le taux de récurrence est de 35 % avec un taux de réintervention de 7 %. Une fois de plus, ces résultats restent similaires à ceux observés lors du suivi des fasciectomy segmentaires⁴.

En Belgique, la CCH est disponible depuis septembre 2012 et le remboursement INAMI du produit soumis aux respects des critères suivants, établis selon les données de la littérature :

Traitement, chez un adulte, de la maladie de Dupuytren

- avec une corde palpable ;
- avec une contracture fixe en flexion, par articulation, d'au moins 20° (mesurée par goniométrie) ;
- n'ayant pas été traitée par Xiapex® (remboursé) depuis 2 ans ;
- maximum 2 conditionnements par main tous les 2 ans.

En conclusion, le traitement enzymatique des brides de la maladie de Dupuytren représente une avancée thérapeutique prometteuse. Les récentes données de la littérature montrent que cette technique offre une morbidité opératoire minimale et une récupération rapide aux patients, avec des résultats à 3 ans comparables aux fasciectomy segmentaires, aussi bien en termes d'efficacité sur les brides que de prévention des récurrences.

BIBLIOGRAPHIE

1. Early PF : Population studies in Dupuytren's contracture. J Bone Joint Surg 1962 ; 44 : 602-13
2. HC F Sr : Dupuytren's contracture : a statistical study. Am J Surgery 1955 ; 90 : 568-71
3. Bulstrode NW, Jemec B, Smith PJ : The complications of Dupuytren's contracture surgery. J Hand Surg Am 2005 ; 30 : 1021-5

4. Moermans JP : Long-term results after segmental aponeurectomy for Dupuytren's disease. *J Hand Surg Br* 1996 ; 21 : 797-800
5. Green DP, Wolfe SW : Green's Operative Hand Surgery 6e. Edinburgh, Churchill-Livingston, 2011
6. Gonzalez RI : Open fasciotomy and full thickness skin graft in the correction of digital flexion deformity. In : Hueston JT, Tubiano R, eds. Dupuytren's disease. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1985 : 158-63
7. Denkler K : Surgical complications associated with fasciectomy for dupuytren's disease : a 20-year review of the English literature. *Eplasty* 2010 ; 10 : e15
8. Moermans JP : Segmental aponeurectomy in Dupuytren's disease. *J Hand Surg Br* 1991 ; 16 : 243-54
9. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR *et al.* : Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 968-79
10. Witthaut J, Jones G, Skrepnik N, Kushner H, Houston A, Lindau TR : Efficacy and Safety of Collagenase Clostridium Histolyticum Injection for Dupuytren Contracture : Short-Term Results From 2 Open-Label Studies. *YJHSU* 2013 ; 38 : 2-11
11. Peimer CA, Blazar P, Coleman S *et al.* : Dupuytren Contracture Recurrence Following Treatment with Collagenase Clostridium Histolyticum (CORDLESS Study) : 3-Year Data. *YJHSU* 2013 ; 38 : 12-22

Correspondance et tirés à part :

N. CUYLITS
Hôpital Erasme
Service de Chirurgie plastique
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : nicolas.cuylits@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 2 juin 2013 ; accepté dans sa version définitive le 12 juillet 2013.