

Étude comparative de greffons de tunique albuginée de corps caverneux obtenus par différentes techniques d'ingénierie tissulaire

Synthesis of tunica albuginea graft with tissue engineering procedures, a comparative study

L Ferretti, M Guilianni, T Bessedé, B Alsaïd, S Ferlicot, A Durrbach, G Benoit, S Droupy

UPRES EA 4122, Le Kremlin-Bicêtre, France

Mots clés

- ◆ Lapeyronie
- ◆ Tunique albuginée
- ◆ Ingénierie tissulaire
- ◆ Acide polyglycolique
- ◆ Rétraction
- ◆ Matrice
- ◆ Fibroblastes
- ◆ Greffon autologue

Résumé

Introduction et objectifs : la maladie de Lapeyronie est une pathologie acquise de l'albuginée de corps caverneux, caractérisée par l'apparition d'une plaque de fibrose, d'une incurvation de la verge en érection et de douleurs, pouvant être accompagnée d'une dysfonction érectile. Sa prévalence est de 3,2 à 7 %. Le traitement chirurgical de la plaque stabilisée en cas d'interposition d'un greffon après relaxation de l'albuginée reste décevant, et il existe à moyen et long terme un fort taux de récurrence. L'objectif de cette étude a donc été de produire un greffon autologue possédant une résistance mécanique et des propriétés immunologiques semblables à la tunique originale, et de comparer sa greffe à celle d'un matériau acellulaire résorbable et à celle du tissu originel.

Matériel et Méthode : afin de tester la faisabilité et l'efficacité d'un tel type de biomatériau, nous avons réalisé une étude comparative entre trois groupes de dix rats. Dans le premier groupe était réalisée une résection de l'albuginée native et une suture orthotopique de celle-ci ; dans le deuxième groupe était greffée, à la place de l'albuginée native réséquée, une matrice d'acide polyglycolique (PGA) seule ; le troisième bénéficiait de la greffe d'une matrice de PGAensemencée de fibroblastes autologues, isolés à partir du derme de chaque rat et cultivés pendant deux semaines *in vitro* sur la matrice. L'évaluation des résultats était établie : sur un critère principal morphologique, la mesure de la rétraction du greffon à 4 mois à l'aide d'une analyse de variance ; et sur des critères fonctionnels secondaires, la réalisation de tests de stimulation du nerf caverneux et comparaison des valeurs moyennes de chaque groupe de la pression intracaverneuse rapportée à la pression systémique moyenne, permettant ainsi de comparer la fonction érectile en fonction du type de greffe. L'étude était clôturée par une analyse anatomopathologique.

Résultats : l'évaluation morphologique à 4 mois a permis de mettre en évidence une différence significative en termes de diminution de la rétraction en faveur du PGA cellularisé en comparaison au PGA seul par rapport au groupe témoin ($p = 0,041$). L'analyse anatomopathologique au trichrome de Masson a permis de détecter et d'analyser l'apparition d'une néoalbuginée par la présence de travées de collagène semblables à la tunique externe de l'albuginée originale.

Conclusion : la faisabilité de la synthèse d'une albuginée de corps caverneux simplifiée par ensemencement de fibroblastes autologues sur une matrice résorbable a été prouvée par cette étude. Celle-ci a également permis de montrer la supériorité d'une matrice cellularisée, par rapport à une matrice acellulaire, en termes de rétraction. Cependant, sa fonctionnalité concernant la fonction érectile reste à définir. Des tissus de composition plus complexes sont en cours d'étude.

Keywords

- ◆ Peyronie's disease
- ◆ Tunica albuginea
- ◆ Fibroblast cell
- ◆ Tissue engineering
- ◆ Scaffold
- ◆ Autologous graft
- ◆ Retraction
- ◆ Polyglycolic acid

Abstract

Introduction and objective: in Lapeyronie's disease, the clinical result is debated due to the high rate of recurrence. The aim of the study was to engineer *in vitro* a new type of autologous graft that would be well integrated upon the corpus cavernosum and thus provide less recurrence due to its immunological and mechanical propriety. The objective of this study was to compare an engineered graft with autologous cells seeded on a synthetic absorbable scaffold to acellular scaffold grafting on a rat model at 4 months of follow-up.

Methods: thirty Sprague-Dawley rats were divided in three groups of ten: control group (A) in which resection and re-suture of the original albuginea was performed; group B in which resection and suture of acellular polyglycolic acid (PGA) only was performed; group C with resection and suture of a 4 weeks *in vitro* engineered graft seeded with autologous fibroblasts isolated from the skin of each rat.

The principal objective was to compare the size of the graft at the time of the grafting and was compared to the size of the graft measured 4 months later. Mean difference in each group was compared to the other groups with variance analysis. The secondary objective was to assess the safety of this kind of graft on erectile function with comparing mean value of intracavernous pressure reported to systemic pressure after electrical stimulation of cavernous nerve in each group.

Results: all grafts in groups A, B and C have been successfully performed. The analysis of the difference of the

Correspondance :

Ludovic Ferretti

UPRES EA 4122, Le Kremlin-Bicêtre, France

Disponible en ligne sur www.bium.univ-paris5.fr/acad-chirurgie

1634-0647 - © 2010 Académie nationale de chirurgie. Tous droits réservés.

size of the graft between each groups showed a significant retraction of the acellular graft ($p = 0.041$) compared to the control groups, and no statistical difference between the fibroblasts-seeded scaffold and the control group.

Conclusions: this study showed the feasibility and efficiency of fibroblasts seeded scaffold compared to acellular graft. More complex tissue engineered grafts with endothelial, smooth muscle cells, and mesenchymal stem cells are under study.

La maladie de Lapeyronie est caractérisée par une lésion de la tunique albuginée du corps caverneux, acquise, responsable d'une courbure du pénis en érection et de douleurs. Sa prévalence est de 3,4 à 7 % chez les hommes caucasiens de 45 à 74 ans [1, 2, 6, 8-10]. Les hypothèses étiopathogéniques évoquées sont la survenue de microtraumatismes de l'albuginée au cours des rapports sexuels résultant en une cicatrice fibreuse dans un contexte génétique particulier favorisant la fibrose. Décrite à l'époque byzantine, c'est François Gigot de Lapeyronie (1668-1747), chirurgien du roi Louis XV et fondateur de l'Académie de chirurgie, qui lui donna son nom en 1743, en décrivant la lésion macroscopique : la plaque fibreuse (*induratio penis plastica*).

Cette lésion fibreuse est la source d'une rétraction du corps caverneux, à l'origine d'une courbure du pénis en érection, responsable dans certains cas d'une impossibilité balistique à avoir des rapports sexuels satisfaisants, d'un préjudice esthétique, de douleurs pour l'un ou l'autre des partenaires, voire d'une dysfonction érectile. Le retentissement psychologique chez des patients parfois jeunes est important et peut mettre en péril la stabilité d'une relation.

Différentes approches thérapeutiques de cette pathologie ont été proposées. Les traitements médicaux sont efficaces à la phase aiguë de la maladie, cependant vitamine E, colchicine, tamoxifène par voie orale ou injection intraplaque de collagénase, d'interféron alpha ou d'inhibiteurs calciques se sont révélés décevants, tout particulièrement à la phase chronique de la maladie lorsque la plaque est stabilisée. À ce stade, seul le traitement chirurgical permet une amélioration à long terme.

Afin d'éviter le raccourcissement, des techniques de résection-greffe ont été proposées : l'objectif est de réaliser l'exérèse du tissu fibreux de la plaque, ou simplement l'incision-relaxation de l'albuginée, et de le remplacer par un tissu autologue (greffon veineux saphène, derme, lambeau préputial pédiculé), hétérologue (sous-muqueuse intestinale de porc ou péricarde de bovin) ou synthétique (dacron...). Les études cliniques concernant ces techniques présentent parfois de bons résultats avec greffon autologue (veineux) (2, 7) mais ils restent fluctuants selon les équipes et le type de greffe envisagé (2, 10). Aucun tissu ne permet aujourd'hui d'obtenir des résultats fonctionnels et/ou morphologiques satisfaisants, car le greffon est fréquemment sujet à la rétraction à 4 mois du traitement, et sa structure biomécanique possède une fonctionnalité inadaptée à la fonction érectile, à la fois rigide et élastique.

L'ingénierie tissulaire permet de recréer des tissus fonctionnels à l'aide de cellules autologues cultivées dans certaines conditions. Son but est de remplacer ou de restaurer une partie ou fonction d'un organe déficient (3, 4). Dans le domaine de l'urologie, Atala (11) a récemment implanté à des enfants atteints de myéloméningocèle une vessie synthétisée à partir de cellules musculaires lisses et urothéliales autologues. Ces techniques ont permis notamment en chirurgie vasculaire de créer des fistules artérioveineuses, et en chirurgie orthopédique de produire de l'os et du cartilage hyalin à l'aide de cellules souches mésenchymateuses. Quant à la fabrication de tunique albuginée de corps caverneux, une publication retrace sa synthèse à l'aide de fibroblastes autologues porcins, cependant aucune étude n'a été réalisée concernant sa greffe sur l'animal ou l'homme.

L'objectif de cette étude était de composer un greffon de tunique albuginée de corps caverneux synthétisé à partir d'une culture de fibroblastes autologues sur une matrice d'a-

cide polyglycolique, puis de réaliser sa greffe sur un modèle animal afin de comparer son efficacité et sa fonctionnalité par rapport à une greffe de matrice seule.

Matériel et méthode

Le but principal de cette étude était de montrer la faisabilité et l'efficacité d'une greffe autologue d'albuginée de corps caverneux, synthétisée par génie tissulaire, sur un modèle de rat. Les objectifs étaient d'étudier les résultats morphologiques et fonctionnels de ce type de greffon par rapport à la greffe d'une matrice acellulaire seule.

Le greffon était composé de fibroblastes autologues cultivés sur une matrice d'acide polyglycolique pendant deux semaines.

Trente rats Sprague-Dawley (Harlan, France), âgés de 22 semaines et pesant de 150 à 200 g, ont été hébergés 7 jours avant le début des expérimentations avec un cycle obscurité/lumière de 12 heures, dans une pièce climatisée à 25°C. Les animaux avaient libre accès à l'eau et à la nourriture. Toutes les procédures ont été pratiquées en accord avec la législation en vigueur concernant les expérimentations animales (NIH publication n°85-23, révisées 1996) avec l'autorisation de la direction des services vétérinaires compétents (agrément n°94-256, 3/17/2005). Trois groupes expérimentaux équivalents furent constitués de façon aléatoire. Les groupes A, B et C sont représentés figure 1 : le groupe A était le groupe témoin, le groupe B recevait la matrice seule, et le groupe C la matrice implantée de fibroblastes autologues.

Toutes les procédures ont été pratiquées sous anesthésie générale par une injection de pentobarbital intrapéritonéal (60 mg/kg), à l'exception des tests de stimulation des nerfs caverneux qui furent réalisés sous uréthane à 20 mg/kg.

Les matrices d'acide polyglycoliques (PGA), non alignées, d'une densité de 50 mg/cc, étaient manufacturées par Cellon (Luxembourg). Les anticorps primaires monoclonaux anti-ventine étaient fournis par Abcam (Cambridge, USA) et les anticorps secondaires par Fisher Bioblock Scientific (Strasbourg, France). Les milieux de cultures (*Dulbecco's Modified Eagle Medium*, DMEM), le sérum de veau fœtal (SVF) et la collagénase de type I ont été fournis par Fisher Bioblock Scientific (Strasbourg, France).

Isolation des fibroblastes

Les fibroblastes ont été isolés à partir d'une résection de 0,5 cm² de peau abdominale. L'épiderme était disséqué du derme, puis ce dernier était disposé dans une solution de tampon phosphate salé (PBS) et coupé en morceaux de 1 mm² (5). Cent milligrammes de ces fragments étaient alors incubés dans 15 mL de DMEM sans SVF et supplémenté avec 10 % de collagénase dans un incubateur à 37°C et 5 % de CO₂, pendant 20 heures. Les tubes étaient centrifugés à 1500 rpm pendant 5 minutes, puis les culots étaient à nouveau suspendus en DMEM supplémenté avec 10 % de SVF et ensemencés dans une flasque de 25 cm³. Le milieu de culture était changé tous les deux jours. La confluence était observée entre 5 et 10 jours de culture. Lorsque la confluence était atteinte, les cellules étaient ensemencées sur une couche de PGA de 30 mm² à la concentration de 90 000 cellules par mL. Le milieu était alors changé tous les 3 jours.

Le même protocole fut appliqué aux isolations de *fascia su-*

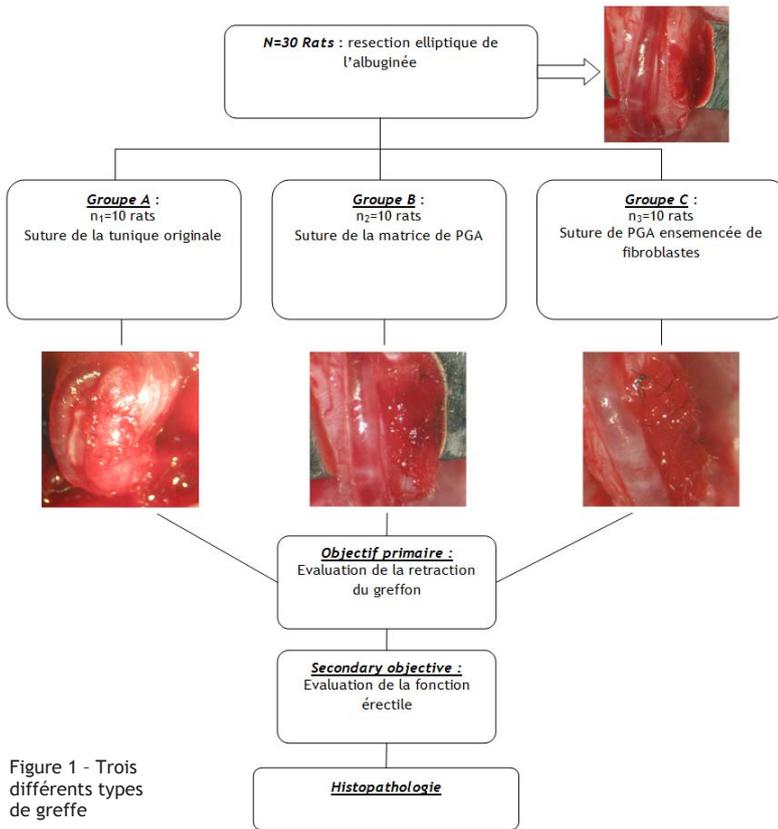


Figure 1 - Trois différents types de greffe

perforialis, permettant d'obtenir une concentration cellulaire plus importante pour le même poids de tissu. L'étude en immunofluorescence par un anticorps monoclonal anti-vimentine était positive dans les cultures cellulaires seules et ensemencées sur le PGA.

Cette procédure fut appliquée aux 10 rats du groupe C, permettant d'obtenir 10 lignées de fibroblastes différentes. À chaque rat était appliqué de façon aléatoire un numéro par une bague à l'oreille permettant de l'identifier et de procéder à la récolte des résultats sans connaître son groupe d'origine.

Protocole de greffe

Tous les rats bénéficiaient d'une résection elliptique d'albuginée de corps cavernoux sous microscope chirurgical, d'une

longueur de 5 à 8 mm et d'une largeur de 3 à 4 mm. Le premier groupe de rats (groupe A) était le groupe témoin et recevait la greffe du fragment d'albuginée réséqué, par un surjet de fil non résorbable de 8-0.

Le deuxième groupe (groupe B) recevait la greffe de matrice seule sur la zone réséquée.

Le troisième (groupe C) recevait la greffe de la matrice d'acide polyglycolique ensemencée des fibroblastes cultivés in vitro pendant deux semaines.

Les trois différents types de greffes sont représentés figure 1.

Objectif principal

L'objectif principal de l'étude était de comparer la rétraction de la tunique albuginée induite par le type de technique utilisé dans chaque groupe. La longueur (x) et la largeur (y) des greffons étaient mesurées au moment de la greffe et 4 mois plus tard, grâce à la présence du surjet de fil non résorbable. Ces mesures étaient pratiquées sous anesthésie générale, en aveugle, car l'aspect macroscopique des greffons à 4 mois était indifférentiable entre les greffons du groupe B et ceux du groupe C. La rétraction des greffons était définie par leur variation de taille à 4 mois. La taille des greffons étaient approximées par l'aire d'une ellipse, définie par la formule $A = \pi \cdot x \cdot y / 4$. Les variations de tailles moyennes dans chaque groupe étaient comparées grâce à une analyse de variation, et les valeurs $p < 0,05$ étaient considérées comme significatives. Les groupes B et C étaient comparés au groupe contrôle (A) grâce au post-test de comparaisons multiples de Dunnet (fig 2a et 2b).

Objectif secondaire

Les tests visant à tester la fonction érectile ont été pratiqués à 17 semaines postopératoire par électrostimulation du nerf cavernoux, sous anesthésie générale (uréthane 20 mg/kg, en injection intrapéritonéale). La pression intracaverneuse (PIC) et la pression artérielle moyenne (PAM) étaient monitorées à l'aide d'une aiguille de pression de 24 gauge introduit dans le corps cavernoux et d'un cathéter dans la carotide droite, après incision du cou et trachéotomie. Les deux cathéters étaient reliés à un amplificateur (Kent®) et enregistrés à

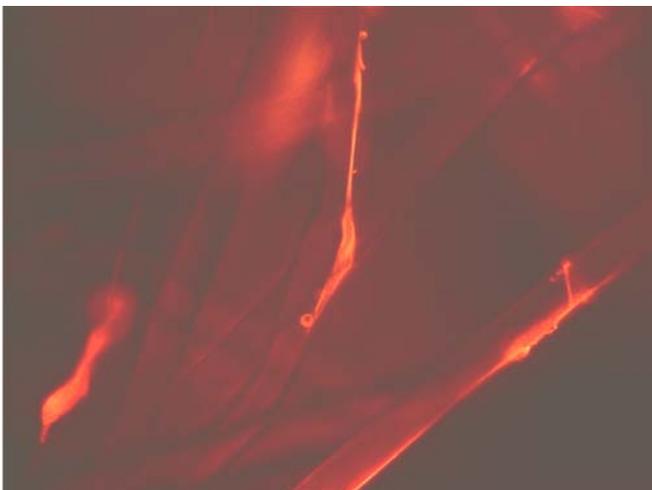


Fig 2a - Anticorps anti-vimentine : marquage des fibroblastes sur la matrice PGA

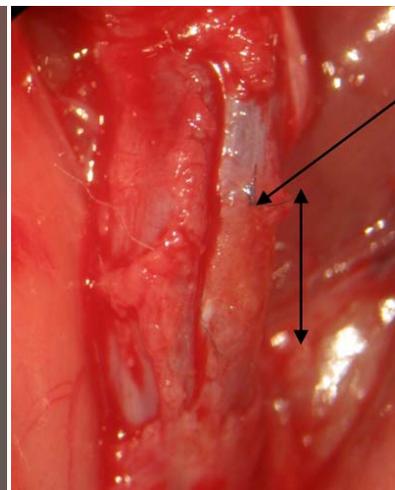


Figure 2b - Aspect du greffon à 4 mois (double flèche)

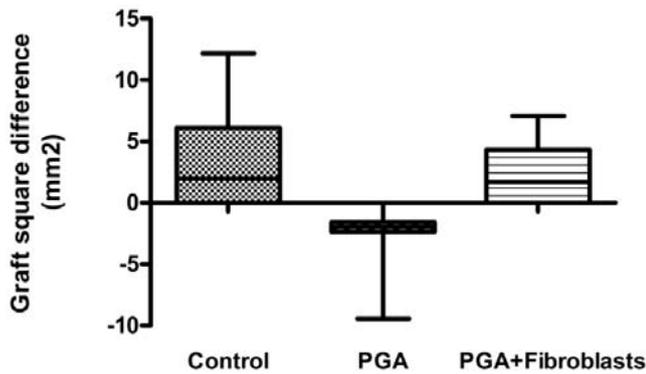


Figure 3 - Variation moyenne de la taille des greffons à 4 mois

l'aide du logiciel Elphy®. Une électrode bipolaire avec crochets parallèles distants de 1 mm étaient placés autour du nerf. Après une période de stabilisation de 5 minutes, chaque nerf était stimulé électriquement à cinq fréquences différentes de manière aléatoire (0 ; 2 ; 4 ; 7,5 ; 10 Hertz), et ce toutes les deux minutes. La durée de stimulation était de 45 secondes avec des impulsions de 1,5 mA et 6 volts. Après stimulation, les animaux étaient sacrifiés par une injection intracardiaque d'uréthane (0,5 mL).

La différence de la réponse érectile, entre la PIC au stade flaccide avant l'électrostimulation et la PIC pendant la phase de plateau, était calculée pour chaque stimulation. La rigidité de l'érection était estimée par le ratio PIC (mmHg)/PAM (mmHg) x 100 pendant la phase de plateau. Pour chaque fréquence dans chaque groupe, les résultats obtenus étaient compilés et exprimés en tant que moyenne ± écart type. Les données étaient comparées à l'aide d'un test d'analyse de variance double voie suivi du post-test de Bonferroni. Les valeurs de $p < 0,05$ étaient considérées comme significatives.

Analyse histologique

Tous les pénis ont été excisés après le sacrifice des rats, puis congelés à -80°C dans l'isopentane pendant une semaine dans une solution de préservation. Tous les spécimens étaient alors coupés en lame de 10 μm de large à l'aide d'un Cryostat™,

afin de réaliser une coloration de trichrome de Masson dans le but d'examiner l'architecture cellulaire et des travées de collagène des tuniques albuginées dans les différents groupes.

Résultats

Toutes les cultures de fibroblastes ont pu être obtenues et ensemencées sur la matrice de PGA. Deux cultures ont été infectées au premier jour, nécessitant le prélèvement de *fascia superficialis* comme nouvelle source de fibroblastes chez ces deux rats. Deux rats du groupe A sont décédés durant la phase d'induction de l'anesthésie, le premier pendant la phase de prélèvement tissulaire, le deuxième pendant le test de fonction érectile. Dans le groupe B, trois rats sont décédés, l'un pendant l'anesthésie avant greffe, l'autre après la greffe d'une détresse respiratoire aiguë, et un dernier de cause inconnue. Dans le groupe C, un rat est décédé lors de l'anesthésie, et la suture des greffons synthétisés *in vitro* s'est révélée impossible du fait de sa dégradation à type de liquéfaction.

Objectif primaire

La variation moyenne de taille des greffons à 4 mois était de $+4,04 \pm 4,4 \text{ mm}^2$ dans le groupe A, $-2,75 \pm 3,05 \text{ mm}^2$ dans le groupe B et $+2,38 \pm 2,61 \text{ mm}^2$ dans le groupe C. L'analyse de variance a montré une différence significative ($p = 0,041$) entre les trois groupes (fig. 3). Le test de comparaison multiple de Dunnett a montré une différence significative ($p < 0,05$) entre les groupes A et B (témoin vs PGA seul) mais pas de différence entre les groupes A et C (témoin vs greffons ensemencés de fibroblastes ; $p > 0,05$).

Objectif secondaire

La valeur moyenne du rapport PIC/PAM était de 35 % à 10 Hz pour le groupe contrôle, et la fonction érectile était analysable pour huit rats. Dans le groupe B (PGA seul), seulement deux rats présentaient une courbe de pression intracaverneuse analysable, ce qui rendit l'analyse statistique biaisée par manque de puissance. Le groupe greffé de la matrice en-

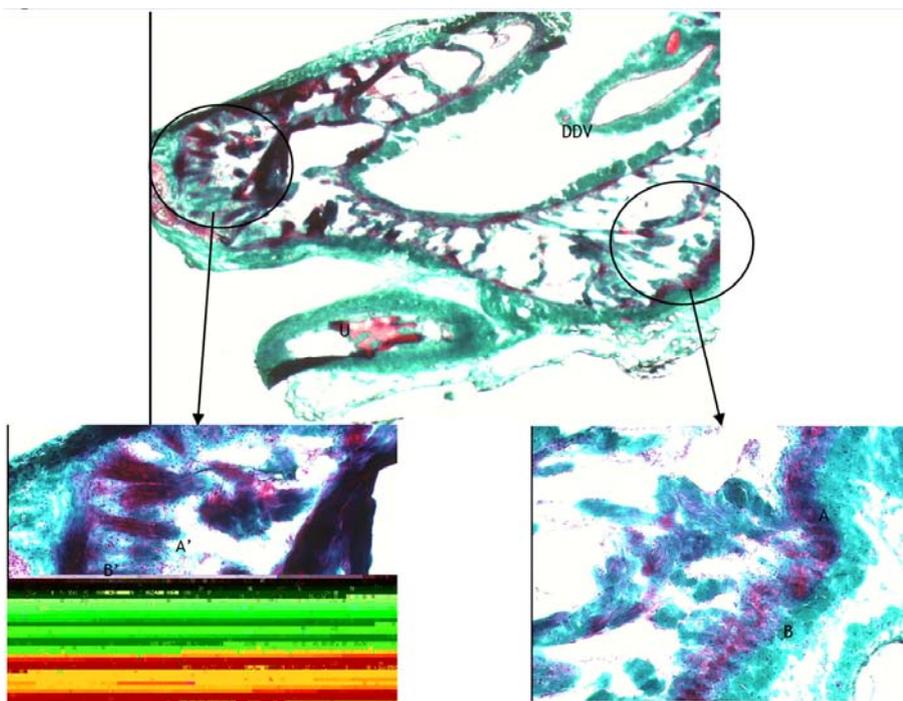


Figure 4 - Examen histologique au trichrome de Masson : coupe axiale de corps cavernosum du groupe C: le marqueur rouge correspond au cytoplasme, et le vert marque les fibres de collagène. A: couche circulaire interne de tunique albuginée (TA) originale, A': couche circulaire interne du coté greffé montrant la même disposition centripète. B: couche externe de TA: organisation longitudinale. B': Travées de collagènes de la TA de synthèse, même organisation longitudinale. U: urethre VDP: veine dorsale profonde. NB: la densité cellulaire semble augmentée dans la TA synthétisée

semencée a pu être étudié de manière appropriée pour les huit rats, et la valeur moyenne du rapport PIC/MAP était de 20 % à 10 Hz. L'analyse de variance à deux facteurs a mis en évidence une différence significative entre les groupes A et C ($p < 0,01$).

Étude histologique

L'analyse histologique par le trichrome de Masson a permis de comparer l'architecture des tuniques albuginées des trois groupes, qui présentaient tous différents degrés de fibrose. Le groupe contrôle présentait un tissu cicatriciel fin, comparable au côté non opéré. Les groupes B et C contenaient une fibrose intense, avec une densité cellulaire plus importante pour le groupe PGA ensemencé (fig. 4). Une différence majeure était observée : une organisation des fibres de collagène comparable à la tunique externe de l'albuginée était visible dans le groupe C, alors que le groupe B présentait une fibrose désorganisée. En effet, les fibres de collagènes étaient organisées en travées longitudinales parallèles externes semblable à l'original, tandis que les corps cellulaires s'organisaient de manière centripète, participant à l'architecture du corps caverneux.

Discussion

Cette étude a montré la faisabilité d'une greffe de tunique albuginée de corps caverneux, obtenue par la culture de fibroblastes autologues, et sa supériorité par rapport à une greffe de tissu acellulaire en termes de rétraction après 4 mois de suivi. La synthèse d'un tel type de matériaux a déjà été publiée (5), mais aucune greffe sur l'animal n'avait été rapportée.

L'adjonction de cellules autologues sur une matrice résorbable a permis de diminuer le taux de rétraction moyen de l'albuginée du corps caverneux des rats expérimentaux, devenant comparable au témoin.

Cependant, la pression intracaverneuse moyenne des rats du groupe greffé de la matrice ensemencée est significativement moins élevée que dans le groupe contrôle. Cette différence en termes de fonction érectile peut être expliquée par différentes observations. La densité cellulaire présente dans le groupe greffé de fibroblastes semble plus importante que dans le corps caverneux controlatéral, comme nous le montre l'étude histologique. Ce phénomène, à l'origine d'une fibrose plus intense et d'une diminution des espaces sinusoides, diminue les capacités fonctionnelles du tissu caverneux. L'utilisation d'une matrice telle qu'un maillage d'acide polyglycolique provoque également une réaction inflammatoire par sa dégradation en 7 à 10 jours, source d'une fibrose locale importante. Le groupe greffé de la matrice seule a présenté une rétraction importante, et seuls deux rats sur les huit présentaient une courbe de pression intracaverneuse interprétable par le logiciel Elphy®, les autres rats n'ayant que quelques pics de pressions à peine significatifs lors de la stimulation. Ces deux éléments ont pu contribuer à une fibrose locale du corps caverneux, source de la dysfonction érectile. Pour améliorer ce procédé, nous devons donc optimiser la concentration cellulaire et utiliser un matériau inerte comme support à la culture afin de conserver au maximum l'architecture du corps caverneux.

L'utilisation de cultures cellulaires dans le but d'un remplacement tissulaire comporte plusieurs difficultés. Premièrement, la législation concernant l'utilisation de sérum de veau foetal peut compromettre la transposition de ce type de procédé sur l'homme. De plus, les agressions chimiques dues au détachement des cellules par la trypsine peuvent induire des anomalies chromosomiques (27).

Les mécanismes physiopathologiques régissant la maladie de Lapeyronie, bien que non totalement élucidés, sont liés à des

réactions de fibroses et à des mécanismes immunologiques qui pourraient être à la source d'une cicatrisation pathologique de la tunique albuginée (12, 25, 26). C'est pourquoi nous avons utilisé des lignées de cellules autologues. D'autres types cellulaires pourraient être utilisés, possédant des capacités immunorégulatrices et de différenciations multiples (13-22). Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) sont une source de cellules intéressante. Leurs capacités pluripotentes de différenciation multiple (chondroblastes, ostéoblastes, fibroblastes...) et leurs propriétés immunosuppressives ont été démontrées [23, 27-29]. Les cellules souches dérivées des adipocytes possèdent des caractéristiques semblables aux CSM, mais leur isolement est plus simple avec un meilleur rendement (30). Ces cellules souches sont une source intéressante pour l'ingénierie tissulaire et de bons candidats pour générer un tissu résistant et extensible, tout en diminuant l'inflammation liée au traumatisme chirurgical et en apportant des facteurs anti-oxydants nécessaires à une bonne cicatrisation et au bon fonctionnement du corps caverneux. L'utilisation de cellules adultes a cependant permis une réorganisation fonctionnelle du tissu caverneux, comme en témoigne l'orientation centripète des corps cellulaires sur les coupes histologiques, et l'on peut distinguer des travées de collagène longitudinales, témoin d'une réorganisation de l'albuginée (fig. 4).

Conclusion

Cette première étude de remplacement de la tunique albuginée par la greffe de fibroblastes autologues cultivés sur une matrice résorbable a prouvé sa faisabilité et son efficacité en termes de rétraction à 4 mois de suivi, par rapport à une greffe de matériau acellulaire. Cette découverte pourrait ouvrir de nouvelles perspectives dans le domaine de la chirurgie pénienne.

L'utilisation de cellules autologues a montré qu'elle offrait une meilleure reconstruction par une réorganisation architecturale davantage semblable à l'original, tandis que le remplacement par une tunique acellulaire produit une cicatrisation anarchique. Des progrès sont toutefois à attendre concernant la fonction érectile. L'utilisation de cellules souches mésenchymateuses ou dérivées des adipocytes permettrait une reconstruction avec différenciation en cellules endothéliales, musculaires lisses, en apportant des facteurs pro-angiogéniques et anti-inflammatoires, ce qui pourrait apporter un réel progrès à ce type de technique ; cependant, le devenir de ces précurseurs dans l'organisme n'est pas encore totalement connu. On sait par ailleurs que ces cellules multipotentes peuvent être recrutées par des tumeurs solides afin de participer à la néo-angiogénèse tumorale.

Les techniques d'ingénierie tissulaire offrent des solutions séduisantes dans le champ de la chirurgie urologique reconstructrice, et l'utilisation de cellules souches multipotentes pourrait restaurer des fonctions d'organes altérées.

Questions

Y. Laburthe-Tolra*

Existe-t-il des rapports entre les deux maladies de Lapeyronie et de Dupuytren ? Elles sont en effet toutes les deux rétractiles et concernent les fibroblastes et le TGF β .

Réponse

En effet, la comparaison entre les maladies de Dupuytren et de Lapeyronie a souvent été faite, l'origine inflammatoire commune médiée par le TGF- β leur confère une composante physiopathologique commune (12, 17, 31, 33). Une étude génétique a d'ailleurs été pratiquée et a retrouvé huit protéines pro-inflammatoires communes surexprimées dans les prélèvements de plaque de Lapeyronie et de nodule de Du-

puytren par rapport à l'albuginée normale et le *fascia* palmaire normal (32). On retrouve, d'ailleurs, chez certains auteurs, dans 20 % des cas une maladie de Lapeyronie associée à une maladie de Dupuytren (12, 31).

Références

1. Hauck EW, Diemer T, Schmelz HU, Weidner W. A critical analysis of nonsurgical treatment of Peyronie's disease. *Eur Urol* 2006 ; 49 : 987-97.
2. Tornehl CK, Carson CC. Surgical alternatives for treating Peyronie's disease. *BJU Int* 2004 ; 94 : 774-83.
3. Pilatz A, Schultheiss D, Gabouev AI, Schlote N, Mertsching H, Jonas U, Stief CG. Isolation of primary endothelial and stromal cell cultures of the corpus cavernosum penis for basic research and tissue engineering. *Eur Urol* 2005 ; 47 : 710-8 ; discussion 718-9.
4. Kwon TG, Yoo JJ, Atala A. Autologous penile corpora cavernosa replacement using tissue engineering techniques. *J Urol* 2002 ; 168(4 Pt 2) : 1754-8.
5. Schultheiss D, Lorenz RR, Meister R, Westphal M, Gabouev AI, Mertsching H, et al. Functional tissue engineering of autologous tunica albuginea: a possible graft for Peyronie's disease surgery. *Eur Urol* 2004 ; 45 : 781-6.
6. John T, Bandi G, Santucci R. Porcine small intestinal submucosa is not an ideal graft for Peyronie's disease surgery. *Eur Urol* 2006 ; 176 : 1025-9.
7. Hsu GL, Chen HS, Hsieh CH, Chen RM, Wen HS, Liu LJ, Chua C. Long-term results of autologous venous grafts for penile morphological reconstruction. *J Androl* 2007 ; 28 : 186-93.
8. Pryor J, Akkus E, Alter G, Jordan G, Leuret T, Levine L, et al. Peyronie's disease. *J Sex Med* 2004 ; 1 : 110-5.
9. Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, Rosen RC, Andersson KE, Althof S, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med* 2004 ; 1 : 6-23.
10. Ralph DJ, Minhas S. The management of Peyronie's disease. *BJU Int* 2004 ; 93 : 208-15.
11. Atala A, Bauer SB, Soker S, Yoo JJ, Retik AB. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. *Lancet* 2006 ; 367 : 1241-6.
12. Mulhall JP. Expanding the paradigm for plaque development in Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2003 ; 15 Suppl 5 : S93-102.
13. Kobayashi M, Inoue K, Warabi E, Minami T, Kodama T. A simple method of isolating mouse aortic endothelial cells. *J Atheroscler Thromb* 2005 ; 12 : 138-42.
14. Battle T, Arnal JF, Challah M, Michel JB. Selective isolation of rat aortic wall layers and their cell types in culture--application to converting enzyme activity measurement. *Tissue Cell* 1994 ; 26 : 943-55.
15. Vacanti P. Principles of tissue Engineering. Principles of Tissue Engineering, 3rd Edition Edited by Robert Lanza, Robert Langer and Joseph P. Elsevier ; 2007. 1344 p.
16. Giuliano F, Rampin O, Bernabé J, Jardin A, Benoit G. Approche expérimentale de l'érection réflexe chez le rat : modélisation et neuroanatomie fonctionnelle des voies nerveuses impliquées. *Prog Urol* 1996 ; 6 : 81-6.
17. Haag SM, Hauck EW, Szardening-Kirchner C, Diemer T, Cha ES, Weidner W, Eickelberg O. Alterations in the transforming growth factor (TGF)-beta pathway as a potential factor in the pathogenesis of Peyronie's disease. *Eur Urol* 2007 ; 51 : 255-61.
18. Leungwattanakij S, Bivalacqua TJ, Yang DY, Hyun JS, Hellstrom WJ. Comparison of cadaveric pericardial, dermal, vein, and synthetic grafts for tunica albuginea substitution using a rat model. *BJU Int* 2003 ; 92 : 119-24.
19. de Tejada S, et al. Anatomy, physiology and physiopathology of erectile function. Erectile dysfunction. Plymouth, UK ; Health Publication ; 1999 : 67-102.
20. Takebayashi S. Biological differences between arterial and venous smooth muscle cells. *Phlebology* 1992 ; 68 : 70.
21. Oite T, Suzuki Y, Morioka T, Saito M, Shimizu F. Efficient isolation of rat aortic endothelial cells by elimination of contaminating cells with a monoclonal antibody. *Microvasc Res* 1995 ; 50 : 113-8.
22. Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science* 1997 ; 276 : 71-4.
23. Wang T, Xu Z, Jiang W, Ma A. Cell-to-cell contact induces mesenchymal stem cell to differentiate into cardiomyocyte and smooth muscle cell. *Int J Cardiol* 2006 ; 109 : 74-81.
24. King JA, Miller WM. Bioreactor development for stem cell expansion and controlled differentiation. *Curr Opin Chem Biol* 2007 ; 11 : 394-8.
25. Mulhall JP, Thom J, Lubrano T, Shankey TV. Basic fibroblast growth factor expression in Peyronie's disease. *J Urol* 2001 ; 165 : 419-23.
26. Mulhall JP, Anderson MS, Lubrano T, Shankey TV. Peyronie's disease cell culture models: phenotypic, genotypic and functional analyses. *Int J Impot Res* 2002 ; 14 : 397-405.
27. Rodriguez LV, Alfonso Z, Zhang R, Leung J, Wu B, Ignarro LJ. Clonogenic multipotent stem cells in human adipose tissue differentiate into functional smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006 ; 103 : 12167-72.
28. Lee WC, Rubin JP, Marra KG. Regulation of alpha-smooth muscle actin protein expression in adipose-derived stem cells. *Cells Tissues Organs* 2006 ; 183 : 80-6.
29. Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2008 ; 8 : 726-36.
30. Planat-Benard V, Silvestre JS, Cousin B, André M, Nibbelink M, Tamarat R, et al. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. *Circulation* 2004 ; 109 : 656-63.
31. Mulhall JP, Schiff J, Guhring P. An analysis of the natural history of Peyronie's disease. *J Urol* 2006 ; 175 : 2115-8 ; discussion 2118.
32. Qian A, Meals RA, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Comparison of gene expression profiles between Peyronie's disease and Dupuytren's contracture. *Urology* 2004 ; 64 : 399-404.
33. Zhang AY, Fong KD, Pham H, Nacamuli RP, Longaker MT, Chang J. Gene expression analysis of Dupuytren's disease: the role of TGF-beta2. *J Hand Surg Eur Vol* 2008 ; 33 : 783-90.