
Chirurgie trachéale d'aujourd'hui et de demain

E MARTINOD, A SEGUIN, R JANCOVICI, J
AZORIN, A CARPENTIER

Service de Chirurgie Thoracique et Vasculaire, Hôpital Avicenne,
Bobigny, Paris XIII
Laboratoire d'Etude des Greffes et Prothèses Cardiaques, Hôpital
Broussais, Paris VI
Service de Chirurgie Thoracique, Hôpital d'Instruction des Armées
Percy, Clamart

Correspondance :
Dr Emmanuel Martinod.
Laboratoire d'Etude des Greffes et Prothèses Cardiaques (Pr.
Alain Carpentier).
EA 264. Hôpital Broussais.
Pavillon René Leriche. 96 rue Didot.
75674 PARIS Cedex 14
Email : emartinod@wanadoo.fr

Résumé

Le remplacement trachéal reste un problème non résolu et l'un des plus grands défis en chirurgie thoracique. En effet, plus de cinquante années de recherche n'ont pas permis de trouver un substitut idéal, synthétique ou biologique, à la trachée. Nous avons proposé une solution originale : l'utilisation d'un greffon aortique. **Matériel et Méthodes** : Cinquante et une brebis ont été opérées dans trois études successives : remplacement du segment antérieur de 2 anneaux trachéaux par un patch artériel autologue (n=10), remplacement segmentaire de la trachée par une autogreffe aortique (n=21) et par une allogreffe aortique fraîche (n=20). Une endoprothèse a été placée dans les remplacements étendus (n=41). L'évaluation post-opératoire a été clinique, fibroscopique et anatomo-pathologique après sacrifice des animaux avec une durée de suivi maximale allant jusqu'à 3 ans. Dans l'étude portant sur les allogreffes, un tissu aortique de bélier a été utilisé pour le remplacement d'un segment trachéal de brebis (n=6). La technique de PCR (détection du gène SRY du chromosome Y) a permis d'étudier l'origine des modifications tissulaires observées. **Résultats** : L'évolution post-opératoire a été simple dans 46 cas. Il n'y a pas eu de sténose en dehors de la première étude, de lâchage anastomotique ni de rupture du greffon. L'ablation de l'endoprothèse a été possible après 6 mois. L'étude anatomo-pathologique a montré une transformation progressive du greffon aortique en un tissu proche de celui de la trachée comportant un épithélium malpighien puis muco-ciliaire ou mixte et une néoformation de cartilage immature puis organisée en anneaux. La recherche du chromosome Y dans le cartilage néoformé a été négative. **Discussion** : Ce travail a montré une régénération trachéale à partir d'un greffon aortique. Les possibilités bien connues de réparation épithéliale à partir de la trachée native ont été confirmées. La régénération cartilagineuse, phénomène n'ayant jamais été rapporté avec les autres substituts, a été possible à partir de cellules du receveur issues de la trachée native ou de la circulation. Ces résultats ouvrent d'importantes perspectives dans la compréhension des mécanismes de régénération tissulaire et dans le domaine du remplacement trachéal chez l'homme.

Mots clés : Trachée / Aorte / Greffe / Autogreffe / Allogreffe / Régénération / Epithélium / Cartilage.

Abstract

Tracheal replacement using an aortic graft.

Tracheal replacement remains an unsolved problem and one of the main challenges in thoracic surgery. More than 50 years of research did not provide an ideal synthetic or biologic substitute. We proposed an original solution : the use of an aortic graft. **Methods** : Fifty-one sheep were operated in 3 successive studies : replacement of the anterior segment of two tracheal rings (n=10), tracheal replacement using an aortic autograft (n=21) or allograft (n=20). A tracheal stent was placed for extensive replacements (n=41). Post-operative evaluation included clinical, bronchoscopic and histologic examinations with a 3-year maximal follow-up. In the last study, an aortic allograft from male sheep was used for the tracheal replacement in 6 female sheep. The use of the PCR technique (detection of the SRY gene of the chromosome Y) allowed to analyze the origin of histologic transformations. **Results** : Postoperative course was uneventful in 46 animals. There was no stenosis except for animals of the first study, no anastomotic leakage, nor graft rupture. Removal of the stent was possible after 6 months. Histologic examinations showed a progressive transformation of the aortic graft into a tracheal tissue with epithelium and newly formed rings of cartilage. Chromosome Y was not found in newly formed cartilage. **Comment** : This work showed a tracheal regeneration from an aortic graft. The well-known possibilities of epithelial reparation from the native trachea have been confirmed. The regeneration of cartilage which has never been observed with other substitutes, was possible from recipient tracheal or circulating cells. These results offer major perspectives in the comprehension of tissue regenerative processes and in human tracheal replacement.

Key words : Trachea / aorta / graft / autograft / allograft / regeneration / epithelium / cartilage

L'avènement de la chirurgie trachéale

La chirurgie trachéale a progressivement évolué avec l'essor de l'anesthésie, l'analyse et la compréhension des différentes pathologies rencontrées et les efforts de nombreux chirurgiens dans le monde entier [1,2]. Même si la trachéostomie apparaît comme l'une des opérations les plus anciennes, la trachée a pourtant, pendant longtemps, été totalement ignorée des médecins. Au XVIème siècle, Ambroise Paré tentait la suture d'une plaie trachéale chez 2 blessés dont l'évolution était,

malgré tout, fatale. En 1950, Belsey, s'appuyant sur les travaux anatomiques de Rob et Bateman, fixait la limite supérieure de résection trachéale à 2 cm pour envisager une reconstruction par anastomose directe. Cette notion était, alors, érigée en dogme pour plusieurs années. D'autres facteurs contribuaient à l'absence de développement de la chirurgie trachéale : les difficultés anesthésiques pour maintenir une ventilation et une oxygénation efficaces lors d'une chirurgie trachéale étendue, les travaux insistant sur les faibles possibilités de cicatrisation du cartilage et la relative rareté des lésions de la trachée observées à cette époque. Les diverses pathologies étaient, dès lors, traitées de façon palliative par trachéostomie, désobstruction sous bronchoscopie ou par résection-anastomose dans les lésions courtes (≤ 2 cm) avec des résultats très inconstants. En l'espace d'une trentaine d'années, la chirurgie trachéale allait être profondément bouleversée par des travaux de grande importance menés, en particulier, par Grillo à Boston. Ferguson et coll. contestaient les travaux de Belsey en montrant qu'une résection-anastomose trachéale était possible pour des lésions étendues au tiers de la trachée. Plusieurs tentatives cliniques étaient réalisées sur des lésions encore limitées. Juvenelle et Citret proposaient, dans un travail expérimental, la réimplantation d'une bronche principale pour faciliter la résection et la reconstruction de la partie inférieure de la trachée. Barclay et coll. rapportaient la résection de 5 cm de trachée suivie d'une anastomose directe (après mobilisation trachéale et réimplantation de la bronche principale gauche dans le tronc intermédiaire) chez 2 malades avec des suites post-opératoires simples. Harris démontrait, dans une étude radiologique, que la longueur de la trachée située au dessus du repère des clavicles variait considérablement avec les mouvements de flexion-extension du cou. Michelson et coll. affirmaient, dans une étude sur le cadavre, que l'anastomose directe était possible après une résection trachéale de 4 à 6 cm à condition de réaliser une importante mobilisation de la trachée. Les travaux anatomiques de Grillo et Mulliken confirmaient ces résultats et ouvraient la voie à la chirurgie trachéale moderne en montrant que la résection-anastomose trachéale était licite pour des lésions envahissant la moitié de la trachée, en utilisant une flexion cervicale de 15° à 35° et des techniques de mobilisation du hile pulmonaire droit par voie intra-thoracique et/ou intra-péricardique. Parallèlement à ces recherches, l'équipe d'anesthésie du « Massachusetts General Hospital » à Boston, menée par Bendixen, codifiait la technique de ventilation par le champ opératoire en étroite collaboration avec Grillo, ce qui aboutissait, en 1962, à une première résection-anastomose trachéo-bronchique selon de nouvelles règles. L'important développement de l'anesthésie et de la réanimation conduisait rapidement à l'accroissement du nombre de sténoses observées après intubation endotrachéale. Cooper et Grillo reproduisaient ces lésions sur un modèle animal par le gonflement de ballonnets à haute pression, identifiaient le mécanisme lésionnel de nécrose trachéale aboutissant à la sténose du conduit et donnaient naissance à un prototype de sonde d'intubation comportant un ballonnet à

basse pression. Plusieurs études montraient la fragilité de la vascularisation trachéale et, en conséquence, la nécessité de sa préservation lors de toute chirurgie. Dedo et Montgomery décrivaient des techniques de mobilisation du larynx permettant le traitement des lésions hautes de la trachée. Les séries cliniques de Grillo, Eschpasse, Mathey et coll., Naef, Pearson et Andrews, Perelman et Koroleva illustraient, par la suite, les bons résultats de la reconstruction trachéale selon les principes édictés par les pionniers et appliquées aux différentes pathologies de la trachée : sténoses, tumeurs primitives et secondaires, lésions inflammatoires, infectieuses, traumatiques et congénitales. Après la réalisation d'études préliminaires chez l'animal, ces techniques étaient appliquées aux sténoses trachéales chez l'enfant avec une différence majeure par rapport à l'adulte : l'impossibilité de réséquer plus du tiers de la trachée sous peine d'observer des problèmes liés à la tension anastomotique lors de la croissance. Les principes de la chirurgie trachéale s'illustraient également dans le traitement des fistules oeso-trachéales. Les travaux de Gerwat et Bryce, Pearson et coll., Couraud et coll. permettaient l'extension du traitement chirurgical aux sténoses laryngo-trachéales. Enfin, Herzog et coll. proposaient l'utilisation d'attelles circulaires en polypropylène renforçant la membraneuse dans le traitement chirurgical des trachéomalacies.

Une chirurgie aujourd'hui très standardisée pour les lésions peu étendues

Grâce aux immenses progrès réalisés ces cinquante dernières années, la plupart des lésions de la trachée sont, aujourd'hui, traitées par résection avec anastomose directe termino-terminale. Les indications de la chirurgie trachéale regroupent :

- les lésions bénignes, principalement les sténoses trachéales
- les lésions malignes primitives : carcinome épidermoïde, carcinome adénoïde kystique (cylindre)...
- les lésions malignes secondaires : envahissement loco-régional, métastases...
- les lésions inflammatoires : tuberculose...
- les traumatismes ouverts ou fermés
- les fistules oeso-trachéales.

La chirurgie est réalisée par cervicotomie, cervico-sternotomie ou plus rarement par thoracotomie droite dans les lésions basses. La dissection consiste en une libération prudente de la zone à réséquer avec une obsession constante : préserver la vascularisation des deux extrémités trachéales à anastomoser. La résection se fait sous couvert d'une intubation dans le champ opératoire ou d'une « jet ventilation ». L'anastomose termino-terminale peut nécessiter l'utilisation d'une plastie en cas de problème de congruence et, dans certains cas, être protégée par un lambeau de couverture. Plusieurs techniques (flexion cervicale de $15-35^\circ$, mobilisation haute ou basse) permettent de diminuer la tension au niveau de la zone d'anastomose.

Une nécessité absolue dans les lésions étendues : l'utilisation d'un substitut trachéal

Dans certains cas où les lésions sont étendues à plus de la moitié de la trachée chez l'adulte ou du tiers chez l'enfant, la résection complète pose un grand problème de reconstruction, l'anastomose directe étant impossible à effectuer, même sous couvert d'une mobilisation trachéale maximale. Ces limites théoriques peuvent varier de manière importante avec l'âge, les caractéristiques anatomiques, le type de lésion et les traitements déjà effectués au niveau de la trachée. En effet, la mobilisation trachéale sera beaucoup plus difficile chez le sujet âgé, en cas de lésions inflammatoires chroniques, de récurrence tumorale ou d'antécédent de radiothérapie. La présence d'un ou plusieurs de ces facteurs et/ou d'une lésion trachéale étendue ($\geq 5-6$ cm) conduit, encore à l'heure actuelle, à un traitement palliatif (trachéostomie avec tube en T de Montgomery, endoprothèse trachéale, radiothérapie, abstention...), impliquant une altération de la respiration, de la déglutition, de la phonation et de la vie sociale. La fréquence des lésions trachéales traitées de façon palliative est habituellement sous-estimée ou non citée dans la plupart des séries. Le remplacement trachéal apparaît donc indiqué dans les lésions étendues, dont le meilleur exemple est le carcinome adénoïde kystique, pour lesquelles la résection avec anastomose directe en zone saine est souvent irréalisable. Pour répondre aux nombreux problèmes posés par les lésions étendues et parallèlement aux avancées chirurgicales décrites plus haut, de nombreux travaux ont tenté de trouver un substitut trachéal idéal biologique ou synthétique [3,4,5].

Les caractéristiques du conduit trachéal idéal semblent, aujourd'hui, bien définies :

- relative rigidité latérale et flexibilité longitudinale
- possibilité de ré-épithélialisation, au mieux de type respiratoire
- bio-compatibilité
- intégration aux tissus environnants avec absence d'inflammation chronique, de tissu de granulation et d'érosion
- résistance à l'infection
- absence d'utilisation d'une immunosuppression
- technique chirurgicale simple et reproductible.

Les différentes études réalisées peuvent être séparées en plusieurs groupes en fonction du type de matériau utilisé : prothèses synthétiques, allogreffes trachéales, autogreffes et tissus de synthèse.

Le remplacement trachéal : un problème non résolu

A la lumière des considérables progrès réalisés dans le domaine de la substitution d'organes ou de tissus, le remplacement d'un segment de trachée, conduit destiné principalement au passage de l'air entre le milieu extérieur et les poumons, pouvait apparaître comme relativement simple. Pourtant, plus de cinquante années de recherche

expérimentale sur le modèle animal n'ont pas permis de résoudre les nombreux problèmes posés par le remplacement trachéal et la découverte d'un matériau idéal de substitution. Ainsi, aucune des techniques évaluées ne permet, à ce jour, un remplacement trachéal sûr et efficace. En 1990, Hermes C. Grillo déclarait, dans un éditorial, au sujet du remplacement trachéal : "We must continue to maintain an open mind about this intriguing but thus far unsolved surgical dilemma – replacement of the tracheal conduit. Surgical ingenuity will continue to attack these problems in a host of different ways". Cet encouragement à la recherche et à la persévérance, prodigué par l'un des pionniers de la chirurgie trachéale moderne, est toujours d'actualité.

Une solution originale au problème du remplacement trachéal : l'utilisation d'un greffon aortique

Résumé de nos travaux

Le remplacement trachéal reste un problème non résolu et l'un des plus grands défis en chirurgie thoracique. En effet, plus de cinquante années de recherche n'ont pas permis de trouver un substitut idéal, synthétique ou biologique, à la trachée. Nous avons proposé une solution originale : l'utilisation d'un greffon aortique [6-10]. Cinquante et une brebis ont été opérées dans trois études successives : remplacement du segment antérieur de 2 anneaux trachéaux par un patch artériel autologue (n=10), remplacement segmentaire de la trachée par une autogreffe aortique (n=21) et par une allogreffe aortique fraîche (n=20). Une endoprothèse a été placée dans les remplacements étendus (n=41). L'évaluation post-opératoire a été clinique, fibroscopique et anatomo-pathologique après sacrifice des animaux avec une durée de suivi maximale allant jusqu'à 3 ans. Dans l'étude portant sur les allogreffes, un tissu aortique de bélier a été utilisé pour le remplacement d'un segment trachéal de brebis (n=6). La technique de PCR (détection du gène SRY du chromosome Y) a permis d'étudier l'origine des modifications tissulaires observées. L'évolution post-opératoire a été simple dans 46 cas. Il n'y a pas eu de sténose en dehors de la première étude, de lâchage anastomotique ni de rupture du greffon. L'ablation de l'endoprothèse a été possible après 6 mois. L'étude anatomo-pathologique a montré une transformation progressive du greffon aortique en un tissu proche de celui de la trachée comportant un épithélium malpighien puis muco-ciliaire ou mixte et une néoformation de cartilage immature puis organisée en anneaux. La recherche du chromosome Y dans le cartilage néoformé a été négative. Ce travail a montré une régénération trachéale à partir d'un greffon aortique. Les possibilités bien connues de réparation épithéliale à partir de la trachée native ont été confirmées. La régénération cartilagineuse, phénomène n'ayant jamais été rapporté avec les autres substituts, a été possible à partir de cellules du receveur issues de la trachée native ou de la circulation. Ces résultats ouvrent d'importantes perspectives dans la compréhension des mécanismes de régénération tissulaire et dans le domaine du remplacement trachéal chez l'homme.

Références

1. Grillo HC. Development of tracheal surgery : a historical review. Part 1 : techniques of tracheal surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;75:610-9.
2. Grillo HC. Development of tracheal surgery : a historical review. Part 2 : treatment of tracheal diseases. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1039-47.
3. Grillo HC. Tracheal replacement. *Ann Thorac Surg* 1990;49:864-5.
4. Grillo HC. Tracheal replacement : a critical review. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1995-2004.
5. Martinod E, Azorin J, Carpentier A. Remplacement trachéal : de nouvelles perspectives. *Rev Mal Respir* 2001;18:639-43.
6. Martinod E, Aupèle B, Zegdi R, Fornes P, Azorin J, Fabiani JN, Carpentier A. Remplacement segmentaire de la trachée par une autogreffe aortique : la « trachée-artère ». *Presse Med* 1999;28:1638.
7. Martinod E, Zakine G, Fornes P, Zegdi R, D'Audiffret A, Aupèle B, Goussef N, Azorin J, Chachques J-C, Fabiani JN, Carpentier A. Metaplastic transformation of an aortic autograft into a tracheal tissue. Surgical implications. *C.R. Acad. Sci. Paris, Sciences de la vie / Life Sciences* 2000;323:455-60.
8. Martinod E, Zegdi R, Zakine G, Aupèle B, Fornes P, d'Audiffret A, Chachques J-C, Azorin J, Carpentier A. A novel approach to tracheal replacement : the use of an aortic graft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:197-8.
9. Martinod E, Seguin A, Pfeuty K, Fornes P, Kambouchner M, Azorin JF, Carpentier A. Long term evaluation of the replacement of the trachea with an autologous aortic graft. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1572-8.
10. Martinod E, Seguin A, Holder-Espinasse M, Kambouchner M, Duterque-Coquillaud M, Azorin JF, Carpentier AF. Tracheal regeneration after replacement of the trachea using an arterial allograft. *Ann Thorac Surg* 2005 (sous presse).

Discussion

Intervention de M Malafosse

Votre travail est admirable, par sa méthodologie et ses résultats. Envisagez-vous le passage à l'application clinique ?

Réponse de E Martinod

Je vous remercie. Compte tenu des bons résultats obtenus d'un point de vue expérimental et du recul que nous avons, nous pensons que nous pouvons envisager une application clinique. Je tiens à préciser que cette technique s'adresse aujourd'hui à des malades en impasse thérapeutique pour lesquels il n'y a aucune alternative. Il semble également très important de saisir le comité national d'éthique avant toute application clinique. C'est d'ailleurs ce que nous allons faire dans les semaines à venir.

Intervention de J Natali.

Sur le problème particulier de l'apparition de cartilage au niveau de l'allogreffe aortique, je vous signale que j'avais observé l'apparition de substances cartilagineuses et surtout osseuses sur une allogreffe d'aorte laissée en place 10 ans sur un chien.

Cette observation a fait l'objet d'une publication en 1964 dans la presse médicale sous le titre « Greffe aortique de chien laissée en place 10 ans. Étude expérimentale ».

Réponse de E Martinod

Je ne manquerai pas de consulter cette publication que je ne connaissais pas. Elle confirme la notion que j'avais de la possibilité d'observer du cartilage et de l'os au niveau aortique, d'un point de vue expérimental comme vous le signalez mais aussi clinique puisqu'on retrouve souvent ce type de formations chez les malades porteurs d'anévrisme de l'aorte abdominale.

Intervention de M Gillet

Avez-vous une idée sur les mécanismes qui président à la mobilisation des cellules mésenchymateuses vers le greffon aortique ? et pourquoi ces cellules vont-elles fabriquer du cartilage là où précisément on le souhaite

Pourquoi une greffe aortique en remplacement de l'aorte abdominale par exemple (homogreffe) ne fabrique-t-elle pas de cartilage ?

Réponse de E Martinod

Je vous remercie de votre question. Nous savons, aujourd'hui, que la régénération épithéliale se fait à partir de la trachée native adjacente. C'est une notion parfaitement connue et bien étayée par de nombreuses publications scientifiques. La régénération cartilagineuse est beaucoup plus mystérieuse et notre hypothèse principale est la migration de cellules souches à partir de la moelle osseuse sous l'influence de stimuli à identifier, comme cela a déjà été observé pour le cerveau, le cœur, le foie, les reins et même le cartilage trachéal (Fuchs, 2003). Mais ces phénomènes seront élucidés dans un proche avenir, nous l'espérons, puisque le docteur Agathe Seguin, interne en chirurgie, doit partir, dans le cadre d'une thèse de sciences, à Minneapolis pour travailler sur ce sujet. Pour répondre à votre deuxième question, on pourrait expliquer cela par cette notion très ancienne qui disait que « la fonction crée l'organe ». Il semble exister ce que nous appelons une « mémoire trachéale » qui ne serait, en fait, qu'une réactivation de facteurs embryologiques sous l'influence de stimuli biologiques. Nous travaillons également sur ce sujet.

Intervention de Y Logeais

Je félicite vivement Martinod et les équipes associées d'Alain Carpentier et Jacques Azorin pour la qualité de ce travail très original, reconnue par ailleurs par l'Académie de Médecine avec l'attribution d'un prix chirurgical.

Ma question est la suivante : la longueur du remplacement trachéal peut-elle influencer le résultat ? Le remplacement total de la trachée est-il concevable avec votre protocole ?

Réponse de E Martinod

Je vous remercie M. Logeais, d'autant plus que je sais que vous avez soutenu nos travaux pour l'attribution du Prix de l'Académie de Médecine. Pour répondre à votre question, nous sommes, aujourd'hui, en pleine évaluation de la longueur de remplacement chez l'animal, en collaboration avec l'équipe du Mount Sinai Hospital où j'ai passé six mois. Il semble qu'il existe, en effet, une limite se situant autour de 12 cm qui représente la longueur de la trachée chez l'homme. De plus, le problème posé le plus souvent en pratique clinique est celui du carcinome adénoïde kystique, l'ancien cylindrome, qui est une tumeur dont l'extension trachéale est souvent très importante et concerne la carène. Nous sommes en train de démontrer, avec Agathe Seguin, que le remplacement de la carène par une allogreffe donne également de bons résultats, ce qui est un très grand espoir pour l'avenir dans ce domaine.