

Mise au point : avancées et perspectives en remplacement laryngé

Larynx replacement: advanced and perspective

Ch Debry MD, PhD [1], A Dupret MD [1], Ph. Schultz MD, PhD [1], Ph Laval, PhD [2]

1. Service de chirurgie ORL et cervico-faciale, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
2. U977, Biomatériaux et Ingénierie Tissulaire, Université de Strasbourg

Mots clés

- ◆ Laryngectomie totale
- ◆ Larynx artificiel
- ◆ Biomatériaux
- ◆ Implants titane

Résumé

Le traitement du cancer laryngé par laryngectomie totale entraîne, par l'abouchement définitif de la trachée à la peau, une mutilation majeure responsable d'importantes séquelles physiques et psychologiques. Plusieurs solutions de remplacements laryngés ont été proposées. Les greffes de larynx se sont heurtées à des problèmes de vascularisation, de rejet mais surtout de ré-innervation rendant pour l'instant ce choix impossible. Les reconstructions chirurgicales d'un néolarynx n'ont pour le moment pas été tentées mais pourraient être envisagées sachant que des néotrachées ont été réalisées récemment avec succès. La conception d'une prothèse laryngée implantable est une autre alternative qui semble prometteuse et sur laquelle porte nos recherches. Elle est constituée d'une partie biocompatible en titane poreux, inamovible, et d'une partie biofonctionnelle (fonctions sphinctérienne et phonatoire du larynx), amovible. L'utilisation de la partie inamovible en titane poreux, en substitution des cartilages laryngés, ne se conçoit que par une colonisation par les tissus conjonctifs environnants et un recouvrement sur sa face interne (endoluminale) par un épithélium de type respiratoire susceptible de restaurer les propriétés de l'épithélium laryngé. Le titane a été choisi en raison de ses propriétés : mécaniquement rigide, il assure un rôle de soutien ; inerte, il limite les réactions cellulaires et résiste aux milieux agressifs rencontrés au niveau des voies aérodigestives supérieures. L'assemblage de microbilles de titane permet la constitution d'un matériau lisse en tout plan limitant les réactions aux corps étrangers que provoquent les formes saillantes. La porosité du matériau autorise une colonisation cellulaire et une intégration dans le milieu implanté. La vascularisation de l'épithélium endoprothétique est assurée par les vaisseaux sanguins issus de la périphérie de la prothèse et qui pénètrent le biomatériau sur sa longueur et sa profondeur. De nombreuses expérimentations ont été effectuées chez les animaux petits et gros (rats et moutons), démontrant que le titane fritté peut potentiellement être utilisé dans le cadre de reconstructions laryngées, en association ou non avec des films de polyélectrolytes fonctionnalisés en recouvrement de surface permettant de diriger et de contrôler la colonisation cellulaire. La partie amovible, constituée d'une valve multifonction, permet de réguler les mécanismes complexes de la respiration, la déglutition et de la phonation. L'ensemble de ces travaux et leurs perspectives applicatives en remplacement laryngé font l'objet de cette communication, ainsi que les travaux en cours sur cette thématique publiés par d'autres équipes internationales.

Keywords

- ◆ Total laryngectomy
- ◆ Artificial larynx
- ◆ Biomaterials
- ◆ Titanium implants

Abstract

Epidermoid carcinomas of the upper aerodigestive tract, mostly due to alcohol and tobacco consumption, present an elevated incidence in France, with 4,226 new cases of laryngeal and hypopharyngeal cancer reported in 2000 alone. Preserving the larynx has been one of the major concerns of the past few decades, with extensive clinical research being undertaken. In the case of advanced tumor stage, the most common surgical option is total laryngectomy, which impacts heavily on patient quality of life, not so much because of the loss of voice, but rather due to the definitive tracheostoma and its particularly deleterious consequences. The first total laryngectomy conducted in 1873 by Billroth and the first partial laryngeal surgery undertaken a few years later by the same surgeon demonstrated the possibility of preserving laryngeal function by using non-mutilating surgery. This also applied to non-surgical therapies, with the first radiotherapy approach dating from the beginning of the 20th century.

The external partial surgery techniques developed over the past decades as well as the more recent use of robotic endoscopy aim to better preserve the larynx, while ensuring long-term recovery and best preservation of the organ's function. In the 1970s, induction chemotherapy with sequential radiotherapy first, and then concomitant chemotherapy in use over the last decade contributed to gradually improve the results, with this alternative therapeutic option becoming the standard of treatment in terms of laryngeal preservation. This therapy is firstly aimed at improving patient survival, although new techniques of laryngeal rehabilitation are still required in the case that the larynx cannot be preserved. Given this scenario, removing the tracheostomy orifice would therefore lessen the patient's feeling a loss of physical integrity. In addition to the psychological factors, there are

Correspondance :

Christian Debry
Service de chirurgie ORL et cervico-faciale, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
E-mail : Christian.Debry@chru-strasbourg.fr

the physiological consequences affecting quality of life, including loss of olfaction and cough (due to the absence of the sudden closure and opening of the larynx, resulting in bronchial obstruction). Most of the research undertaken by different teams was until now focused on restoring normal phonatory function. However, given that no technique has succeeded in suppressing the tracheostomy orifice, it is still necessary to reestablish a common passage between the respiratory and deglutition pathways.

The larynx has three functions: deglutition (protection of airways), respiration, and phonation. This complex organ is closely linked to the pharynx, where the food bolus passes during deglutition. The dysfunction of one may have direct consequences on the other (for example, during peripheral and especially central neurological disorders). Total laryngectomy or total pharyngo-laryngectomy (the term used when the ablation is more extensive) is associated with a definitive tracheotomy that is generally poorly perceived by the patient. Even if phonation is possible and comprehensible with an esophageal voice after reeducation or a surgical shunt created between the trachea and esophagus, the voice is toneless due to the loss of the vocal chords. In this case, breathing is completely separated from the digestive pathway, with false passages no longer possible.

Over the last decade, endolaryngeal silicon protheses have been made available and are indicated in patients with non-functional (significant false passages) or stenotic larynx (breathing difficulties). These devices have allowed us to assimilate the larynx to a simple tube prolonging the trachea and to propose an implant for larynx replacement following total laryngectomy (1-3). This implant made of biocompatible material (porous titanium entirely colonized by tissues) was designed after numerous animal experiments in rats and sheep (4-13). It may be used in association with or without polyelectrolyte films to form a complete surface covering layer, which allows directing and controlling cellular colonization (14-19). Its final aim is to obtain, by relatively simple positioning, a tutor with no stent for support, ensuring a stable respiratory axis within its calibre, while preserving endoluminal epithelialisation, which is indispensable to long-term viable expectoration. This implant device is provided with protective valves designed to avoid false passages of food. Clinical trial authorization to test the device in man has been requested.

Other innovating solutions have been put forth by different research teams: laryngeal transplantations requiring immunosuppression that is difficult to accept from an ethical point of view in cancer patients, tissue engineering (bioreactors) and autografting, these two last solutions being applicable mainly in the case of trachea replacement. Of note is that the progress made in all these different research fields is likely to be combined in one way or another.

Given that the larynx is not a vital organ, it should be kept in mind that the proposed solutions must be highly reliable and should not delay indispensable therapeutic options such as radiotherapy or cause complications that are life-threatening or increase patient morbidity. However, the passive acceptance of a major mutilation with significant psychological consequences is also difficult to accept from an ethical point of view. As is always the case, the sustained solution will be the one that satisfies the overall ethical objective of these various issues.

Les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures (dus majoritairement à une intoxication alcoolo-tabagique) représentent en France une pathologie dont l'incidence reste élevée : 4 226 nouveaux cas de cancer du larynx et de l'hypopharynx ont été recensés en 2000. La préservation laryngée est l'une des préoccupations majeures ces dernières décennies et fait l'objet de recherches cliniques intensives.

État actuel

En cas de tumeur évoluée, l'option chirurgicale reste le plus souvent la laryngectomie totale, avec son retentissement sur la qualité de vie, pas tant du fait de la perte de la voix que de la présence d'un trachéostome définitif aux conséquences particulièrement délétères. La première laryngectomie totale en 1873 effectuée par Billroth et, quelques années plus tard, la première chirurgie partielle laryngée effectuée par le même opérateur avaient déjà démontré la possibilité d'une préservation possible de la fonction laryngée par une chirurgie non mutilante. Il en a été de même avec le traitement non chirurgical suite à la première irradiation datant du début du XXe siècle. Les techniques de chirurgie partielle, développées depuis des décennies par voie externe ou plus récemment par endoscopie couplée à la robotique, ont comme but de toujours mieux préserver cet organe en assurant une guérison à long terme tout en préservant au maximum ses fonctions. La chimiothérapie d'induction dans les années 1970 avec radiothérapie séquentielle, puis la chimiothérapie concomitante depuis une dizaine d'années ont permis progressivement d'optimiser les résultats, cette alternative thérapeutique devenant un standard en termes de préservation laryngée. Celle-ci est assumée pour favoriser en premier lieu la survie du patient, mais laisse une place à la recherche de nouvelles techniques de réhabilitation du larynx si celui-ci ne peut être malgré tout préservé.

Objectif

La suppression de l'orifice de trachéostomie permettrait en ce cas de diminuer ce sentiment de perte d'intégrité physique ressentie par le patient. Aux facteurs psychologiques s'ajoutent les conséquences physiologiques qui vont peser sur la qualité de vie, entre autre perte de l'olfaction et de la toux (par absence de fermeture/ouverture brutale du larynx, participant à la survenue d'un encombrement bronchique). La grande majorité des travaux des différentes équipes dans le monde s'est axée jusqu'à présent sur la restauration de la fonction phonatoire, mais aucune technique n'a encore réussi à supprimer l'orifice de trachéostomie, imposant de rétablir un passage commun entre les voies de la respiration et de la déglutition.

Le larynx assure trois fonctions : déglutition (protection des voies aériennes), respiration et phonation. Cet organe complexe est aussi étroitement associé au pharynx, où transite le bolus alimentaire lors de la déglutition. La dysfonction de l'un peut alors avoir des conséquences directes sur l'autre (par exemple lors d'atteintes neurologiques périphériques et surtout centrales). La laryngectomie totale (ou pharyngo-laryngectomie totale, terme utilisé lorsque l'ablation est plus étendue) s'accompagne d'une trachéotomie définitive, souvent mal vécue, même si la phonation reste possible et compréhensible (avec une voix œsophagienne par rééducation, ou shunt chirurgical créé entre trachée et œsophage), mais totalement détimbrée par perte des cordes vocales. La respiration est en ce cas complètement séparée des voies digestives, les fausses routes n'étant alors plus possibles.

Avancées

Nous avons depuis une décennie l'expérience des prothèses dites endolaryngées en silicone, indiquées dans des larynx non fonctionnels (fausses routes majeures) ou sténosés (difficultés à respirer), qui nous ont permis en fait d'assimiler le larynx à un simple tube prolongeant la trachée et de proposer un implant qui pourrait faire envisager son remplacement après laryngectomie totale. Cet implant, constitué de matériaux

biocompatibles (titane poreux entièrement colonisé par les tissus), a été conçu après de nombreuses expérimentations animales (rats, moutons), en association ou non avec des films de polyelectrolytes fonctionnalisés en recouvrement de surface, permettant de diriger et de contrôler la colonisation cellulaire. La finalité est d'obtenir par une relative simplicité de pose un tuteur sans stent de soutien - assurant un axe respiratoire stable dans son calibre - tout en préservant une épithélialisation endoluminale, indispensable à une expectoration viable au long cours, l'ensemble complété par un système de protection sous forme de valves ayant comme fonction d'empêcher les fausses routes alimentaires. Les autorisations d'essais chez l'homme sont à ce jour en cours d'approbation.

Autres perspectives

D'autres solutions innovantes ont été récemment mises en avant par d'autres équipes : les transplantations laryngées mais nécessitant une immunosuppression difficilement acceptable éthiquement chez des patients atteints de cancer, l'ingénierie tissulaire et les greffes autologues (ces deux dernières applicables surtout aux remplacements de trachées), sachant que les progrès réalisés dans tous ces domaines sont probablement destinés à s'associer et à ne pas rester unicistes.

Conclusion

Il faut bien garder à l'esprit dans ces recherches que le larynx n'étant pas un organe vital, les solutions proposées doivent être les plus fiables possibles et ne pas retarder un traitement indispensable type radiothérapie, ou générer des complications qui pourraient mettre en jeu le pronostic vital ou augmenter la morbidité. Cependant, l'acceptation passive d'une mutilation majeure entraînant des répercussions psychologiques très fortes reste tout autant difficilement acceptable. Comme toujours, la solution pérenne se fera dans le respect éthique de ces équilibres.

Références

1. Debry C, Charles X, Frenot M, Gentine A. Intra-laryngeal endoprosthesis: an alternative therapeutic approach to surgical procedures of laryngeal exclusion. *J Laryngol Otol* 2000 ; 114 : 760-4.
2. Chambres O, Schultz P, Debry C. The Larynxane ST (R) intralaryngeal endoprosthesis for laryngotracheal pathologies. *J Laryngol Otol* 2006 ; 4 : 1-7.
3. Schultz P, Wiorowski M, Chambres O, Debry C. Polychondrite chronique atrophiant de localisation laryngo-trachéale. Attitude thérapeutique à propos d'un cas. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2002 ; 119 : 369-72.
4. Dupret-Bories A, Schultz P, Vrana NE, Lavalle P, Vautier D, Debry C. Development of a surgical protocol for the implantation of tracheal prostheses in sheep. *JRRD* 2011 ; 7 : 1-13.
5. Devos M, Schultz P, Guilleré F, Debry C. Thyroplasty for unilateral vocal fold paralysis using an adjustable implant in porous titanium. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2010 ; 6 : 204-12.
6. Schultz P, Charpiot A, Vautier D, Fauvet F, Debry C. Research solutions to find the conception of artificial larynx. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010 ; 39 : 410-4.
7. Schultz P, Charpiot A, Vautier D, Guilleré F, Debry C. Les voies de recherche pour la conception d'une prothèse laryngée. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010 ; 39 : 410-4.
8. Schultz P, Vautier D, Dupret-Bories A, Debry C, Charpiot A. Replacement of the trachea using surgical reconstruction: current state of research. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2009 ; 126 : 272-7.
9. Schultz P, Vautier D, Atallah I, Gentine A, Debry C. Reconstruction of the anterior mandibular arch by porous titanium implant: case report. *Ann Rev Laryngol Otol Rhinol* 2008 ; 129 : 201-5.
10. Schultz P, Debry C. Development of tracheal prostheses made of porous titanium: a study on sheep. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007 ; 264 : 433-8.
11. Schultz P, Vautier D, Egles C, Debry C. Experimental study of a porous rat tracheal prosthesis made of Ti40: long-term survival analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004 ; 261 : 484-8.
12. Debry C, Schultz P, Vautier D. Biomaterials in laryngotracheal surgery: a solvable problem in the near future? *J Laryngol Otol* 2003 ; 117 : 113-17.
13. Schultz P, Vautier D, Chluba J, Marcellin L, Debry C. Survival analysis in rats implanted with porous titanium tracheal prosthesis. Experimental study of a new porous tracheal prosthesis made of Ti40. *Ann Thorac Surg* 2002 ; 73 : 1747-51.
14. Vrana NE, Dupret-Bories A, Coraux C, Vautier D, Debry C, Lavalle P. Hybrid Titanium/Biodegradable Polymer Implant with an Hierarchical Pore Structure as a Mean Control Selective Cell Movement. *PLoS One* 2011 ; 6 : 26-9.
15. Mertz D, Vogt C, Hemmerlé, Debry C, Voegel JC, et al. Tailored design of mechanically sensitive biocatalytic assemblies based on polyelectrolyte multilayers. *J Mater Chem* 2011. In press (Advance Article)
16. Muller S, Koenig G, Charpiot A, Debry C, Voegel JC, Lavalle P, Vautier D. VEGF-Functionalized polyelectrolyte multilayers as proangiogenic prosthetic coatings: advanced functional materials 2008 ; 18 : 1767-75.
17. Arntz Y, Ball V, Benkirane-Jessel N, Boulmedais F, Debry C, et al. Les polymères utilisés dans le domaine des biomatériaux : de la fonctionnalisation de surface à l'ingénierie tissulaire. *L'actualité chimique* 2007 ; 310 : 20-31.
18. Schultz P, Vautier D, Richert L, Jessel N, Haikel Y, et al. Polyelectrolyte multilayers functionalized by a synthetic analogue of an anti-inflammatory peptide, alpha MSH, for coating a tracheal prosthesis. *Biomaterials* 2005 ; 26 : 2621-30.
19. Vautier D, Hemmerlé J, Vodouhe C, Koenig G, Ludovic R, et al. 3-D surface charges modulate protrusive and contractile contacts of chondrosarcoma cells. *Cell Motil Cytoskel* 2003 ; 56 : 147-58.