

Premier long remplacement trachéal par une autogreffe aortique humaine

First tracheal replacement by aortic autograft

Jacques F Azorin*, Francois Bertin**, Emmanuel Martinod*,***, Vincent B Melloni**, Marc Laskar**

* Service de chirurgie thoracique et vasculaire. Hôpital Avicenne. Bobigny, Université Paris XIII.

** Service de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, CHU Limoges.

*** Laboratoire d'étude des greffes et prothèses cardiaques (Pr.A. Carpentier). Hôpital Broussais, HEGP UPRES 264, Université Paris VI.

Mots clés

- ◆ Trachée
- ◆ résection étendue
- ◆ remplacement
- ◆ autogreffe aortique

Résumé

Objectifs : La chirurgie de la trachée après des résections étendues reste un challenge pour le chirurgien thoracique. Différentes techniques ont été développées à travers le monde sans résultats probants. Nous proposons une solution originale : l'utilisation d'une auto- ou d'une allogreffe aortique

Méthodes : Lors de l'étude animale réalisée par le Dr Martinod, 51 brebis furent opérées dans 3 groupes successifs ; le remplacement trachéal était assuré par une autogreffe ou une allogreffe aortique avec un suivi allant jusqu'à 3 ans. Un stent silicé trachéal type Dumon était mis en place pour éviter le collapsus trachéal. Lors du premier cas humain, nous avons remplacé un segment de trachée tumoral de 7 cm en utilisant son aorte abdominale sous-rénale étayée par un stent en silicone. L'aorte abdominale a été remplacée au cours de la même intervention par un tube de Dacron®.

Résultats : Dans l'expérimentation animale, les suites opératoires à distance furent sans incident particulier. L'ablation des stents fut possible au bout de 6 mois. L'examen histologique montrait une transformation progressive du tissu aortique en tissu trachéal. Chez notre patient, les suites opératoires immédiates furent simples. Le stent fut retiré au bout de 3 mois. Le patient décéda 6 mois après son remplacement trachéal dans un tableau d'infection pulmonaire aiguë sans signe de lâchage ni de nécrose de son autogreffe.

Discussion : L'utilisation d'allogreffe permet de diminuer la morbidité du geste initial et de faciliter son utilisation. Nous présentons notre expérience des 2 premières allogreffes rapportées en France.

Conclusion : La stratégie thérapeutique en présence d'une lésion trachéale étendue reste très controversée. Dans le cas de notre patient, la chimiothérapie et/ou la radiothérapie seule ou combinée avec un traitement de désobstruction par laser avait été considéré comme une thérapeutique palliative. De plus, le stent en silicone a probablement été retiré trop tôt. L'infection pulmonaire fatale pour ce patient peut être la conséquence d'une tendance au collapsus du tissu aortique. Un nouveau champ d'étude clinique doit être investigué.

Keywords

- ◆ Tracheal
- ◆ extensive resection
- ◆ replacement
- ◆ aortic autograft

Abstract

Objectives: Tracheal replacement after extensive resection remains a challenge for thoracic surgery. We proposed an original solution: the use of an aortic autograft.

Methods: For the animal studies, fifty-one sheep were operated in 3 successive trials including tracheal replacement using an aortic autograft or allograft with a 3-year follow up. A tracheal stent was implanted to prevent collapse. In the first human case, we replaced 7 cm of a tumoral trachea using an aortic infra-renal autograft supported by a silicone stent. The aorta was replaced with a Dacron® tube graft during the same intervention.

Results: For most of the animals, the late postoperative period was uneventful. Removal of stents was possible after 6 months. Histological examinations showed a progressive transformation of the aortic graft into tracheal tissue. In the first human case, the early postoperative course was uneventful. The stent was removed at three months. The patient died at six months from an acute pulmonary infection without any sign of anastomosis leakage or graft rupture.

Discussion : The use of fresh aortic allograft allowed to decrease operative morbidity. We presented our experience of the 2 first fresh aortic allografts reported in France.

Conclusions: The therapeutic strategy of extensive tracheal lesions remains controversial. In this case, chemotherapy and/or radiotherapy alone or combined with laser treatment were considered as palliative therapy. In this case, the silicone stent was most probably removed too soon. The pulmonary infection leading to death could be the consequence of the collapsing tendency of the aortic wall. A new field of clinical study has to be investigated.

Correspondance :

Professeur Jacques Azorin. Hôpital Avicenne. 125 route Stalingrad 93000 Bobigny.

Tel : 331 48955230/31, Fax : 331 48955232

Email : jacques.azorin@avc.aphp.fr

La plupart des lésions trachéales peuvent être réséquées et une reconstruction primaire réalisée de manière sûre comme cela est détaillé dans la revue d'Hermes Grillo (1). Les limites générales d'une résection trachéale possible sont environ la moitié de la longueur trachéale chez l'adulte et un tiers de la longueur chez le petit enfant. Les limites varient largement en fonction de l'âge, du type de corps humain, de l'anatomie locale, de la pathologie en cause et d'un traitement antérieur.

L'utilité d'un substitut trachéal est de permettre l'exérèse de quelques rares tumeurs étendues, essentiellement les carcinomes adénoïde kystiques ou des tumeurs primitives trachéales. Fréquemment, ces patients sont pris en charge de manière palliative avec une irradiation, un stent siliciné, voire un tube de Montgomery. Une méthode sûre et reproductible de remplacement trachéal serait utile pour ces quelques patients. Nous proposons une solution originale : l'utilisation d'une auto- ou d'une allogreffe aortique. Pour étayer cette stratégie clinique, les premières études ont été réalisées chez l'animal. Après leurs résultats prometteurs, nous rapportons le premier long remplacement trachéal avec une autogreffe aortique chez un patient, ainsi que les 2 premières allogreffes aortiques fraîches auxquelles nous avons prêtées notre concours.

Matériel et méthodes

Étude animale

L'étude expérimentale a été conduite par le Dr Martinod dans le laboratoire pour l'étude des greffes cardiaques ainsi que des prothèses cardiaques UPRES 264, Université Paris VI du Pr A. Carpentier. Tous les animaux ont reçu des soins en accord avec le guide pour les soins et l'utilisation d'un laboratoire animal préparé par *The Institute of Laboratory Animals Resource, National research Councils* et publié par la *National Academy Press*, revu en 1986.

Au cours d'une première étape, il fut montré qu'une résection partielle ou circonférentielle d'un segment trachéal limité remplacée par une autogreffe artérielle conduisait à une transformation histologique en une structure ressemblant au tissu trachéal après quelques mois (2, 3).

La seconde étape fut le remplacement trachéal par une autogreffe aortique. Vingt-et-une brebis pesant entre 17 et 28 kg ont été utilisées. Un segment de 5 cm de long d'aorte thoracique descendante a été réséqué et remplacé par une prothèse vasculaire. Puis 5 cm d'un segment de trachée cervicale a été réséqué et remplacé par l'aorte thoracique prélevée. Dans la première étude de 13 animaux, un stent trachéal en nitinol ultraflex était placé dans la lumière de l'autogreffe aortique directement sous contrôle de la vue avec contrôle par fibroscopie pour prévenir le collapsus du nouveau conduit aérien. Cependant, vu l'impossibilité de retirer le stent en nitinol après un mois, le stent en silicone (Endoxane Novatech) a été utilisé chez 8 animaux supplémentaires. Le retrait du stent a été réalisé sous contrôle fibroscopique. Dans le groupe du stent temporaire (soit n = 8), tous les animaux ont eu des suites opératoires simples. Une tentative pour retirer le stent au premier et au troisième mois conduisait à un collapsus des voies aériennes au bout de deux jours et par la suite au décès de l'animal. Au contraire, chez les 4 animaux où le stent n'était retiré qu'après six mois, il n'y a eu aucun type d'insuffisance respiratoire, ni de sténose après trois et trente mois de suivi après le retrait de l'endoprothèse.

Le spécimen trachéal a été retiré à 24 mois montrant une transformation histologique complète en un tissu trachéal avec des anneaux réguliers de nouveau cartilage, une membrane postérieure, un épithélium continu mucociliaire qui avait retrouvé toute ses propriétés fonctionnelles après l'a-



Figure 1. Néo-transformation de l'aorte en trachée à 24 mois

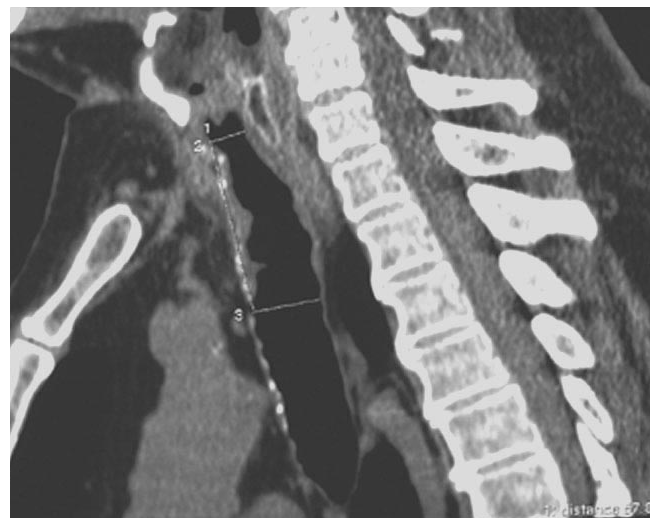


Figure 2. Scanner tumeur trachéale

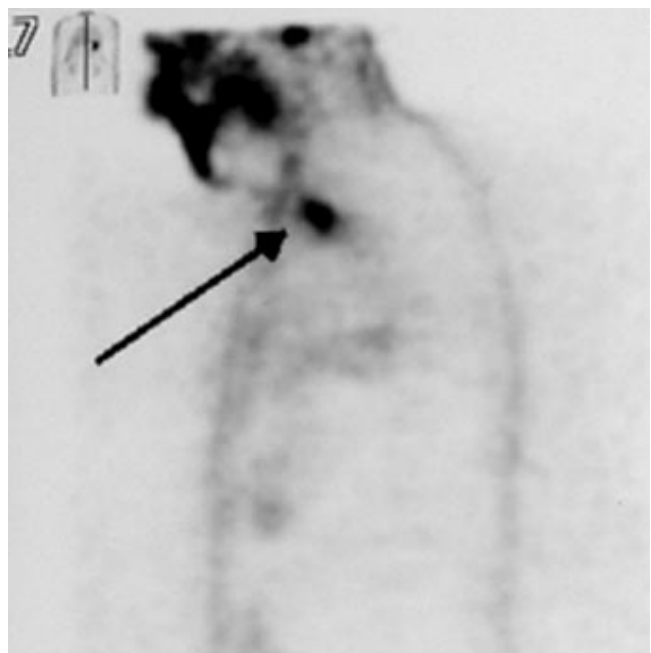


Figure 3. Pet-scan

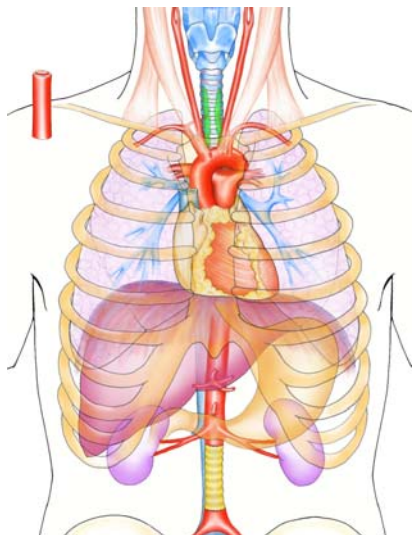


Figure 4. Schéma tumeur trachéale



Figure 5. Schéma d'exérèse trachéale

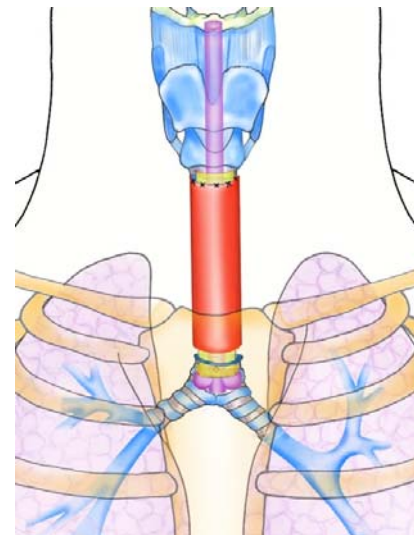


Figure 6. Remplacement aortique

blation du stent (4) [fig. 1].

La troisième étape fut le remplacement par une allogreffe aortique. Vingt allogreffes aortiques fraîches de 8 cm de long étaient prélevées au niveau de l'aorte thoracique descendante chez 10 brebis sacrifiées. La greffe aortique était conservée dans une solution de sang hépariné frais durant deux à cinq heures. Huit centimètres de trachée étaient résectionnés chez les autres brebis. La technique chirurgicale pour le remplacement trachéal était la même que pour les autogreffes aortiques. Pour chaque cas, un stent trachéal siliconé (Endoxane Novatech) était placé dans la lumière de la greffe aortique sous contrôle direct de la vue, en étant guidé par une endoscopie. Le stent était retiré après six mois sans aucun type d'insuffisance respiratoire ou de sténose avec un suivi d'un à seize mois après le retrait. L'examen histologique avec une préparation à base d'éosine hématoxyline montrait un épithélium squameux avant 3 mois, des cellules mésenchymateuses indifférenciées et des chondroblastes entourés de collagène et de fibres élastiques à 3 mois. Un degré d'agrandissement supérieur montrait des îlots de cartilage immature (5) et, à 12 mois, un cartilage nouvellement formé, vascularisé. Ces travaux de remplacement du tissu trachéal ont été poursuivis par Agathe Seguin au niveau de la carène en utilisant la crosse aortique (12).

Expérience clinique

Nous rapportons ici la première expérience d'un long remplacement trachéal avec une autogreffe aortique chez un patient (6). Celui-ci était âgé de 68 ans et présentait un carcinome épidermoïde de la trachée, découvert en février 2004 durant le bilan étiologique pour hémoptysies. Nous avons retrouvé des antécédents d'insuffisance coronarienne et un infarctus du myocarde en 1987, une artériopathie oblitérante des membres inférieurs avec un pontage fémoro-poplité (le patient étant sous antiagrégant plaquettaire), une insuffisance respiratoire chronique obstructive avec de nombreux épisodes de pneumopathie, une hernie discale opérée en 1984. La tumeur était strictement limitée à la trachée, sans extension médiastinale ni lymphatique (fig. 2 et 3). Aucune métastase n'avait été retrouvée. Un traitement de désobstruction de la lumière trachéale par laser avait été employé de manière répétitive mais avec des récurrences permanentes de la tumeur trachéale et surtout des hémoptysies. Ce cas avait été discuté dans le cadre d'un staff oncologique multidisciplinaire et il avait été décidé de proposer une résection chirurgicale associée à un traitement par radiothérapie. Cette tumeur excédait 7 cm et était au-dessus des recommandations traditionnelles pour les

résections trachéales, suivie d'une anastomose de première intention. Le patient a accepté le principe d'un remplacement de sa trachée par son aorte abdominale et signa un consentement éclairé. Il a été opéré le 8 juin 2004 par une équipe de chirurgie thoracique et vasculaire à l'hôpital de Limoges (J Azorin, F Bertin, M Laskar). La première étape a consisté à prélever 7 cm d'aorte abdominale et à réaliser son remplacement par un tube de Dacron® (fig. 4). La deuxième étape a été de résectionner 8 cm de tumeur trachéale juste au-dessus du cartilage cricoïde (fig. 5) et de procéder à son remplacement par la greffe aortique préparée (fig. 6). Enfin, un stent en silicone de Dumon fut mis en place dans la greffe aortique à travers le champ opératoire (fig. 7). Les suites immédiates furent simples. Le patient a été extubé à la douzième heure. Au quinzième jour post-opératoire, une irradiation de 30 Gy fut délivrée sur toute la trachée et le greffon. Le 13 juillet 2004, le patient fut transféré dans un centre de convalescence pneumologique près de Limoges. Le 15 juillet 2004, il présentait un syndrome de détresse respiratoire aigu dû à un tissu de granulation développé au niveau de l'anastomose proximale au niveau du cartilage cricoïde où un granulome fut traité en introduisant un nouveau stent trachéal supplémentaire. Aucune complication post-opératoire ne fut notée après le placement de ce nouveau stent. Le patient fut autorisé à rentrer à son domicile le 23 juillet 2004 et fut capable de vivre normalement sans aucune aide.



Figure 7. Endoprothèse trachéale

Le 18 août 2004, il était dans un bon état général, avait pris 4 Kg. Au début de septembre, durant un contrôle, il fut décidé de retirer le stent car celui-ci avait tendance à glisser sur la partie basse de la trachée. En fait, il avait tendance à obstruer le départ des deux bronches souches au niveau de la carène, entraînant des difficultés respiratoires.

Différents contrôles fibroscopiques en octobre et en novembre ne montraient aucun collapsus du tissu aortique. Les deux anastomoses étaient parfaitement cicatrisées, sans granulome. La surface aortique était lisse et régulière, rosée, sans aspect de nécrose (fig. 8).

Le 12 décembre, le patient présentait un syndrome de détresse respiratoire aigu. Une fibroscopie ne montrait aucun lâchage de l'anastomose, ni nécrose du tissu aortique. Malgré une réanimation adaptée, le patient décédait dans un contexte de septicémie avec une pneumopathie bilatérale. Malheureusement la famille n'a pas accepté qu'une autopsie soit réalisée.

Commentaires

Dans une revue complète de la littérature, Hermes Grillo (1) discute la nécessité d'un remplacement trachéal en distinguant les résections avec anastomose primaire, les nécessités d'un remplacement trachéal, les nombreux efforts réalisés au siècle dernier pour remplir cet objectif, aussi bien sur le plan expérimental que clinique (7-9).

Notre expérience dans le domaine de la chirurgie thoracique et vasculaire, et l'utilisation d'allogreffe aortique pour le remplacement de prothèse aortique infectée dans le cadre de la chirurgie de l'aorte sous-rénale, nous a incité à utiliser les auto- et allogreffes aortiques.

L'avantage principal de ce substitut est sa résistance à l'infection, l'absence d'antigénicité et de nécessité de revascularisation, mais aussi son diamètre, sa solidité et son élasticité. Son principal inconvénient est sa tendance au collapsus et la morbidité potentielle du prélèvement et de la reconstruction pour les autogreffes aortiques. L'utilisation d'une allogreffe aortique devrait éviter la morbidité du prélèvement d'une autogreffe aortique.

La stratégie thérapeutique en présence de lésions trachéales extensives reste très controversée. Dans le cas de notre patient, la chimiothérapie et la radiothérapie, seules ou combinées au traitement par laser avaient été considérées comme une thérapeutique palliative. Dans l'introduction de son livre dédié à la chirurgie trachéale, Hermes Grillo dit clairement « *La technique de remplacement trachéal pour être proposée comme une alternative, doit être totalement reproductible et provoquer un minimum de complications ou risques de décès* » (1). Cependant, dans un autre chapitre, nous retrouvons « *... il n'est pas largement reconnu que les techniques modernes de la chirurgie trachéale combinée à la radiothérapie pouvaient entraîner des guérisons ou des rémissions à long terme chez de nombreux patients avec des tumeurs trachéales primitives. L'ensemble des résultats des traitements chirurgicaux sont plus encourageants que les résultats oncologiques de prise en charge du cancer du poumon sur lesquels la majorité des efforts thérapeutiques convergent régulièrement.* »

Les résultats expérimentaux d'une auto- ou d'une allogreffe aortique laissent espérer des résultats encourageants chez l'humain. L'utilisation d'une endoprothèse dans la lumière aortique peut conduire à des difficultés supplémentaires qui devront être résolues dans le futur.

Chez notre patient, nous pensons que l'endoprothèse de Dumon a vraisemblablement été retirée trop tôt. Les épisodes de pneumopathies itératives et le syndrome de détresse respiratoire peuvent être expliqués par le collapsus expéritoire de la greffe aortique du au retrait trop précoce de l'endoprothèse. Malheureusement, nous n'avons pas pu analyser le

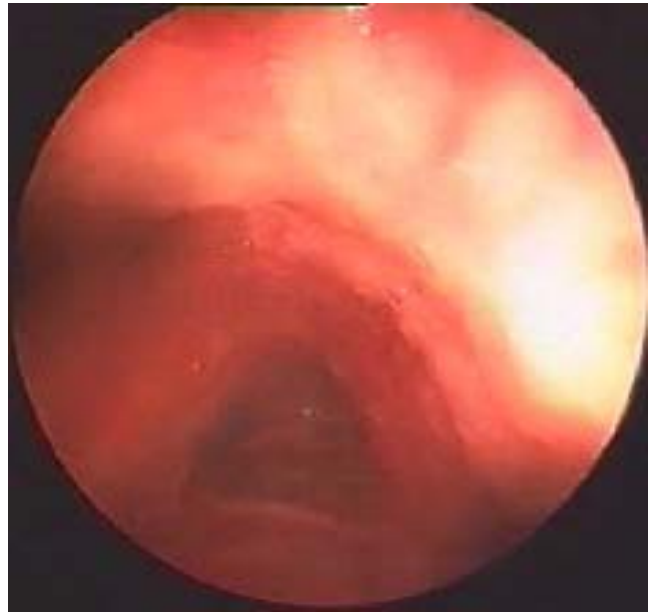


Figure 8. Endoscopie post-ablation d'endoprothèse

greffon aortique chez le patient décédé. Nous pouvons considérer que le patient a eu une survie suffisamment prolongée de 6 mois avec une greffe aortique qui n'a jamais présenté de signe de nécrose ou de lâchage au niveau de l'anastomose. Depuis, nous avons contribué à la réalisation des deux premières allogreffes fraîches à Lille dans le service et sous la conduite du Pr Wurtz en avril 2005 (11).

Premier patient

La première allogreffe fut réalisée le 31 mars 2005 au CHRU de Lille (A Wurtz, J Azorin, H Porte, M Conti, CH Marquette). Il s'agissait d'un homme de 46 ans présentant un carcinome muco-épidermoïde de 7 cm de la trachée avec une paralysie de la corde vocale gauche et un envahissement de la paroi musculaire de l'œsophage. La trachée a été remplacée par une allogreffe fraîche d'aorte thoracique de 10 cm de long prélevée chez un jeune homme qui venait de mourir dans un accident avec un cross-match pour le groupe sanguin. Après une résection de 10 cm de la trachée tumorale et de la bifurcation pour atteindre des marges saines, une néocarène a été reconstituée associée à une myoplastie par un lambeau de muscle grand pectoral pédiculé. Une endoprothèse bifurquée fut utilisée pour soutenir le greffon. Les suites post-opératoires furent simples, hormis une déhiscence de l'anastomose proximale à J15. Le patient présenta une ischémie coronarienne au 3^e mois et bénéficia d'une angioplastie coronarienne avec endoprothèses. À 21 mois, est notée la présence de métastases. À ce jour, il est toujours en vie à 3 ans. Il n'a cependant toujours pas été possible de retirer l'endoprothèse de Dumon. Il semble que la transformation de l'aorte en néo-trachée soit plus longue chez l'homme que chez l'animal.

Deuxième patient

La seconde allogreffe a été réalisée (A Wurtz, J Azorin, H Porte, M Conti, CH Marquette) chez un jeune homme de 17 ans, souffrant depuis plusieurs années d'un cylindrome adénoïde kystique extensif de la trachée et de la bifurcation trachéale ayant nécessité plusieurs désobstructions endoscopiques répétées. Le 22 avril 2005, fut réalisée par la même équipe que précédemment une résection trachéale partant du deuxième anneau, emportant la carène, l'origine de la bronche souche gauche et le lobe supérieur droit. Une néocarène

fut reconstruite entre le tronc bronchique intermédiaire droit et l'origine de la bronche souche gauche avec ventilation séparée des 2 bronches. La trachée fut remplacée par une allogreffe aortique fraîche soutenue par une endoprothèse bifurquée de Dumon, les deux extrémités du Y étant solidarisées avec les 2 bronches à l'aide de fils non résorbables. Au réveil, le patient a présenté une tétraplégie indépendante de la technique opératoire, mais suite vraisemblablement à la mise en place en préopératoire d'une péridurale thoracique haute. Après une survie de 2,5 ans, le patient est décédé suite à de nombreuses complications itératives.

L'équipe lilloise du Pr Wurtz a poursuivi son expérience à l'aide d'allogreffes cryopréservées. À ce jour, aucune endoprothèse de soutien n'a pu être retirée complètement.

Le programme de prise en charge des greffes trachéales associant les services de chirurgie thoracique du CHR Lille et de l'Hôpital Avicenne à Bobigny, est en train d'être mis en place. Il faut cependant rester très prudent quant aux indications et ne retenir que les carcinomes adénoïdes kystiques dépassés ou les tumeurs isolées primitives de trachée ne répondant pas aux indications de la chirurgie conventionnelle.

Conclusion

Un long remplacement trachéal reste toujours un grand défi de la chirurgie thoracique. L'évolution d'une allogreffe fraîche ou cryopréservée en chirurgie expérimentale laisse entrevoir un substitut prometteur. Le mécanisme de transformation tissulaire semble lié à la transformation des cellules souches de l'hôte sous l'influence de différents facteurs dont l'étude est en cours (12). L'évaluation humaine reste difficile du fait de la rareté des indications. Il est nécessaire d'être extrêmement prudent dans les indications du fait de la transformation tissulaire qui semble beaucoup plus lente chez l'homme que chez l'animal. Ce type d'étude ne peut être poursuivi que dans le cadre d'un protocole de recherche clinique après accord de l'AFSSAPS et du comité d'éthique national.

Références

1. Grillo HC. Tracheal replacement: a critical review. *Ann Thorac Surg* 2002;73(6):1995-2004.
2. Martinod E, Zakine G, Fornes P, et al. Metaplasia of aortic tissue into tracheal tissue. Surgical perspectives. *C R Acad Sci* 2000;323(5):455-60.
3. Martinod E, Zegdi R, Zakine G et al. A novel approach to tracheal replacement: the use of an aortic graft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122(1):197-8.
4. Martinod E, Seguin A, Pfeuty K, et al. Long-term evaluation of the replacement of the trachea with an autologous aortic graft. *Ann Thorac Surg* 2003;75(5):1572-8.
5. Martinod E, Seguin A, Holder-Espinasse M, et al. Tracheal regeneration following tracheal replacement with an allogenic aorta. *Ann Thorac Surg* 2005;79(3):942-8.
6. Azorin JF, Bertin F, Martinod E, et al. Tracheal replacement with an aortic autograft. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29(2):261-3.
7. Macchiarini P, Mazmanian GM, de Montpreville V, et al. Experimental tracheal and tracheoesophageal allotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1037-46.
8. Lenot B, Macchiarini P, Dulmet E, Weiss M, Dartevielle P. Tracheal allograft replacement. An unsuccessful method. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993;7(12):648-52.
9. Jacobs JP, Elliott MJ, Haw MP, Bailey CM, Herberhold C. Pediatric tracheal homograft reconstruction: a novel approach to complex tracheal stenoses in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112(6):1549-58.
10. Kieffer E, Gomes D, Chiche L, Fléron MH, Koskas F, Bahnini A. Allograft replacement for infrarenal aortic graft infection: early and late results in 179 patients. *J Vasc Surg* 2004;39(5):1009-17.
11. Wurtz A, Porte H, Conti M, et al. Tracheal replacement with aortic allografts. *N Engl J Med* 2006;355(18):1938-40.
12. Seguin A, Martinod E, Kambouchner M, et al. Carinal replacement with an aortic allograft. *Ann Thorac Surg* 2006;81(3):1068-74.