

Greffes trachéales: options actuelles

Rev Med Suisse 2011; 7: 1924-28

P. Dulguerov
 P. M. Socal
 S. Bouayed
 O. Huber
 B. Pittet

Tracheal replacement grafts: current options

A critical review of publications on tracheal reconstruction is presented. The extent of the resection defect in terms of horizontal circumference or longitudinal extension determines the difficulty of the reconstruction. To allow a valid comparison, a classification of tracheal defects is proposed. The reconstruction materials can be subdivided into synthetic grafts, autografts, allografts, and bioengineering constructs.

Reconstruction of tracheal defects greater than half of the tracheal length was not possible until recently. Numerous publications on animal experimental techniques, and rare human case reports show few successful outcomes. During the last five years, new reconstructive options have emerged: autograft of composite flaps mimicking tracheal architecture and bioengineered tracheal constructs.

Une analyse critique de la littérature sur les possibilités de reconstruction trachéale est présentée. L'extension en circonférence et en longueur du défaut a une influence déterminante sur la difficulté de reconstruction. Les matériaux utilisés peuvent être subdivisés en matériaux synthétiques, autogreffes, allogreffes et techniques issues du bioengineering.

Des pertes de substance trachéale plus importantes que la moitié de la longueur trachéale n'étaient pas reconstituables jusqu'à récemment. La littérature abonde de multiples techniques expérimentales et de quelques cas chez l'homme, avec peu de succès probants. Les cinq dernières années ont vu apparaître des possibilités de reconstruction nouvelles: des autogreffes de lambeaux composites recréant l'architecture trachéale, ainsi que l'implantation de trachée allogénique colonisée de cellules cultivées en laboratoire.

INTRODUCTION

La trachée est un organe dynamique et compressible d'une longueur de 10-12 cm chez l'adulte et dont la rigidité provient d'environ 20 anneaux cartilagineux (environ 2/cm) tandis que la souplesse résulte de la forme en anneau incomplet des cartilages et du conjonctif de soutien qui les relie. Les fonctions de la trachée sont: 1) un conduit unique de la ventilation entre

le larynx et les bronches, 2) l'évacuation des sécrétions broncho-pulmonaires grâce au mouvement muco-ciliaire épithélial, et 3) la protection mécanique des voies respiratoires pulmonaires par le réflexe de toux (250 km/h).

La possibilité d'une résection d'un segment limité (2 cm) de trachée fut établie dans les années 1950¹ et la résection-anastomose termino-terminale de la trachée reste la technique la plus aisée. Néanmoins, le segment de trachée pouvant ainsi être réséqué reste limité à la moitié de la longueur trachéale (5-6 cm)² chez l'adulte, malgré diverses manœuvres pour diminuer la tension des segments anastomotiques. La flexion du cou, la mobilisation de la trachée intrathoracique et la section des attachements du larynx à l'os hyoïde permettent chacune de gagner environ 1-2 cm et de diminuer ainsi la tension entre les segments anastomosés. Les manœuvres/techniques de mobilisations intrathoraciques, associées à une plus grande morbidité, ne permettent de gagner que peu de centimètres supplémentaires et il y a une limite minimale (4-5 cm) de trachée résiduelle nécessaire à une anastomose sans tension induite.²

Pour des pathologies bénignes (sténoses) légèrement plus étendues, la trachéoplastie de glissement (*slide tracheoplasty*)³ permet de préserver des segments sains et un rétablissement de la continuité en biais. Au-delà, la nécessité d'un remplacement trachéal s'avère nécessaire.

CARACTÉRISTIQUES D'UNE GREFFE TRACHÉALE

Une greffe trachéale optimale doit être: 1) rigide latéralement permettant à la lumière de rester ouverte, 2) compressible verticalement ce qui est favorable



pour la toux, 3) couverte d'un épithélium cilié respiratoire.¹ Cette dernière exigence n'est pas vue comme indispensable² si une toux efficace permet le passage des sécrétions sur un épithélium malpighien ou des matériaux synthétiques. D'autres contraintes sont: 4) une bonne étanchéité, 5) une bonne stabilité qui perdure, 6) une excellente intégration avec la trachée restante et les tissus avoisinants, évitant une infection ou une inflammation chronique et la formation de tissu de granulation, 7) une bonne tolérance immunologique évitant la nécessité d'une immunosuppression, surtout lors de cancer, 8) une bonne biocompatibilité, évitant l'érosion et le rejet, 9) une mise en place chirurgicale peu contraignante, donnant des résultats reproductibles et 10) des matériaux permettant une épithélialisation.²

La complexité des fonctions trachéales rend nécessaire une reconstruction avec une architecture tissulaire comparable. Globalement, une greffe trachéale pourrait être décomposée en trois éléments: 1) support, censé reproduire le cartilage trachéal, 2) tissu de soutien, permettant une certaine souplesse et assurant l'étanchéité et l'intégration avec les tissus avoisinants, et 3) épithélium interne.

CLASSIFICATION DES PERTES DE SUBSTANCE TRACHÉALE

Une perte de substance partielle de la circonférence trachéale est nettement plus facile à reconstruire qu'une résection circonférentielle, une évidence qui n'est souvent pas explicite dans les publications. Pour cela, nous proposons de classer les pertes de substance horizontales ou en largeur (w pour width) en quatre groupes: <90°, 90-180°, >180°, 360° ou totale (tableau 1). Les possibilités et difficultés de reconstruction sont nettement moindres si un patch peut être utilisé. Souvent le patch n'a même pas besoin d'être vascularisé et il s'agit en général de cartilage costal⁴ ou plus récemment de segments artériels. Cette revue ne s'intéresse qu'aux reconstructions circonférentielles (4w), donc les plus difficiles.

Comme discuté précédemment, l'étendue de la résection verticale change dramatiquement les besoins en reconstruction, puisque jusqu'à récemment, une perte de substance plus étendue que 6 cm n'était pas reconstructible chez l'humain.⁵ Aussi, nous proposons de classer les pertes de substance verticales ou en hauteur (L pour length) en quatre groupes: <4 cm, 4-8 cm, >8 cm, étendue à la carène (ta-

bleau 2). Cette revue ne s'intéresse qu'aux pertes de substance ne pouvant pas bénéficier d'une anastomose termino-terminale.

Tableau 2. Classification des pertes de substance trachéale verticales

Groupe	Perte de substance verticale en cm	Possibilités de reconstruction
1L	< 4 cm	Anastomose termino-terminale
2L	4-8 cm	Greffe
3L	> 8 cm	Greffe
4L	Totale ou étendue à la carène	Greffe

MATÉRIAUX DE RECONSTRUCTION

Une multitude de matériaux ont été utilisés dans le but de reconstruire la trachée (figure 1), mais il est possible de les grouper en matériaux synthétiques, greffes biologiques autologues, allogreffes et constructions issues de la bio-ingénierie.

La majorité des matériaux synthétiques utilisés se sont soldés par la formation de tissu de granulation, des infections, une obstruction et souvent par des érosions plus ou moins fatales.^{2,6}

Si du tissu autologue sous forme de greffe libre est utilisé couramment pour des défauts partiels (patch), son utilisation pour un remplacement segmentaire de la trachée s'est toujours soldée par des échecs.^{2,7}

GREFFES AUTOLOGUES

Les premiers essais d'utilisation d'un lambeau cutané local, armé par du cartilage comme soutien, ont été publiés par Edgerton et Zovickian en 1954.⁸ L'ensemble des cas publiés de greffe circonférentielle sont colligés dans le tableau 3. Beldholm et coll.⁹ ont reconstruit un segment circonférentiel étendu (4w3L) avec un lambeau micro-anastomosé radial soutenu par un stent à demeure – tissu de granulation et sténoses ont compliqué le suivi. Spaggiari et coll.¹⁰ ont reconstruit un segment circonférentiel de 9 cm avec un lambeau de peau thoracique suturée à l'œsophage et recouverte d'omentum pédiculé, le tout soutenu par un stent endotrachéal – les auteurs ne signalent pas de difficulté majeure à deux ans.

Par contre, Olias et coll.¹¹ ont reconstruit une perte de substance circonférentielle de 8 cm avec une greffe composite comprenant des côtes placées dans un lambeau antébrachial (étape 1) ainsi que de la muqueuse buccale (étapes 2 et 3) qui est micro-anastomosée dans le cou (étape 4). Kolb et coll.¹² ont procédé à des reconstructions circonférentielles étendues chez sept patients avec une technique similaire, mais en un seul temps opératoire et sans greffe de muqueuse. Sur leurs sept patients, deux sont décédés de complications obstructives précoces et

Tableau 1. Classification des pertes de substance trachéale horizontales

Groupe	Perte de substance horizontale en degrés	Possibilités de reconstruction
1w	< 90°	Patch ou suture primaire
2w	90°-180°	Greffe ou patch
3w	> 180°	Greffe
4w	360° ou totale	Greffe

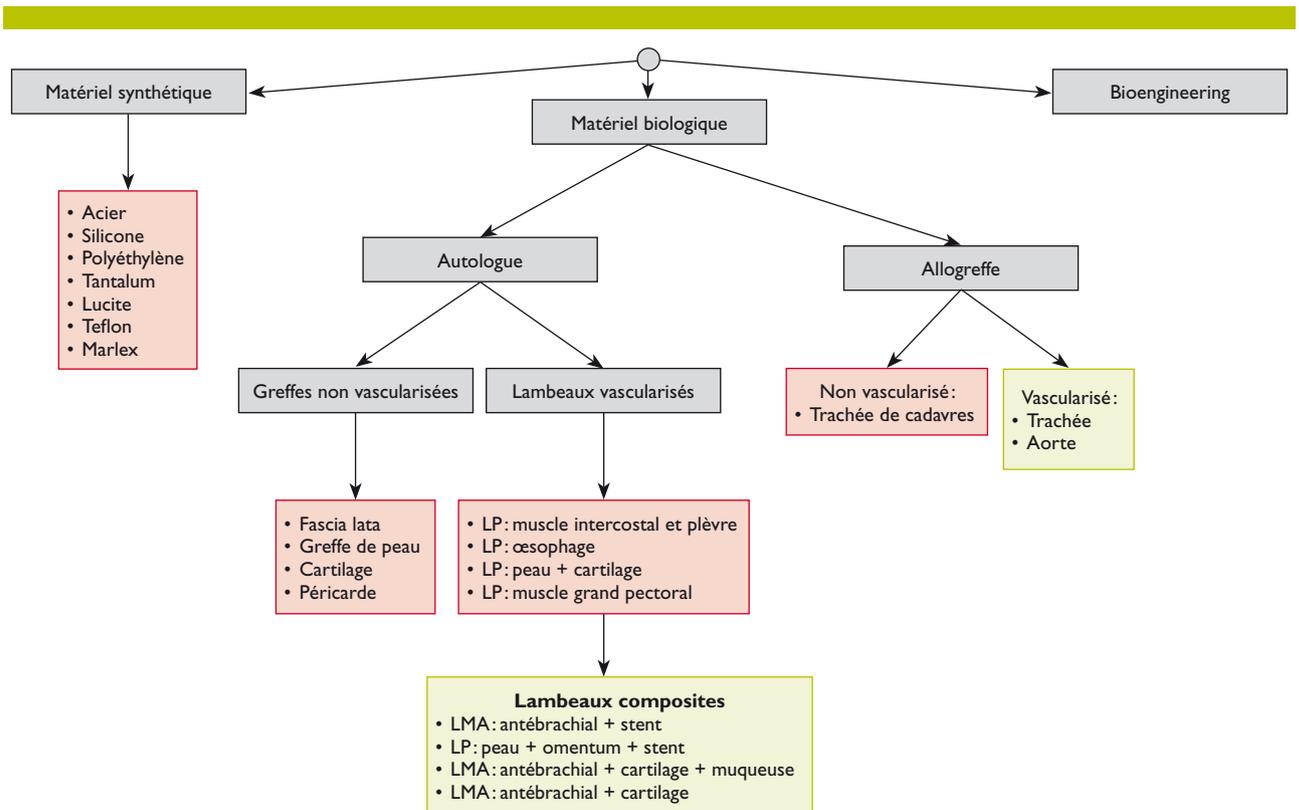


Figure 1. Représentation schématique des matériaux utilisés pour le remplacement d'un segment trachéal chez l'homme

LP: lambeau pédiculé; LMA: lambeau micro-anastomosé.

Tableau 3. Publications de reconstruction trachéale circonférentielle chez l'humain

LC: lambeau cutané; LMA: lambeau micro-anastomosé.

Auteur	Année	Groupe horizontal	Groupe vertical	Nombre de cas	Matériel	Muqueuse	Stent	Résultat
Beldhoml ⁹	2003	4w	3L	1	LMA (radial)	Non	Définitif	Granulations, sténose
Spaggiari ¹⁰	2005	4w	3L	1	LC + omentum pédiculé	Non	Définitif	OK
Olias ¹¹	2005	4w	3L	1	LMA (radial) + côte	Oui	Non	OK; 4 étapes
Kolb ¹²	2010	4w	3L	7	LMA (radial) + côte	Non	Temp.	OK; 2 décès
Yu ¹³	2011	4w	2L	1	LMA (radial) + stent + grand pectoral	Non	18 mois	OK; Fuite postopératoire
Dulguerov	2011	4w	2L	1	LMA (radial) + côte	Non	Temp.	OK

cinq sont bien portants. Cette équipe n'a pas encore publié la série.

Nous avons récemment reconstruit une perte de substance trachéale de 6 cm due à la résection d'un carcinome adénoïde kystique avec un lambeau micro-anastomosé antébrachial dans lequel des côtes étaient sculptées et placées entre le derme et le fascia, selon la technique de Kolb et coll. Le patient est actuellement à 6 mois de la reconstruction, ambulatoire, sans trachéotomie ni stent, avec une filière trachéale perméable qui ne présente pas de sténose (figure 2).

Il faut admettre qu'actuellement la résection d'un large segment circonférentiel de trachée est reconstructible avec un greffon composite qui essaye de reproduire l'architecture trachéale. Un lambeau musculocutané antébrachial semble être la solution la plus robuste et fait appel à une technique largement maîtrisée. Le lambeau doit être rigidifié et un greffon de côte semble la solution biologique la plus logique. La reconstruction peut être accomplie en un temps. Il est probable que la mise en place de greffes de muqueuse buccale ou nasale pourrait être effectuée dans le même temps, après désépidermisation du lambeau. Actuellement,

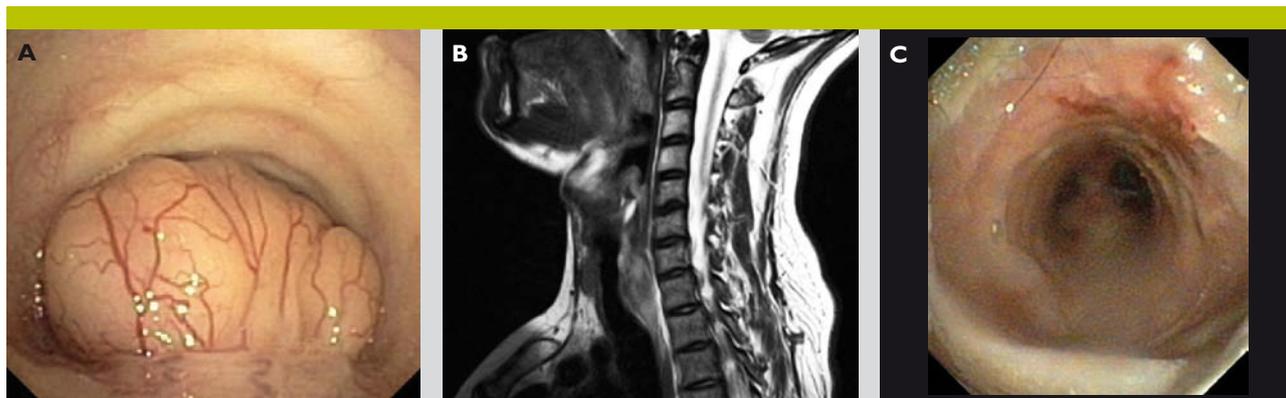


Figure 2. Patient avec un carcinome adénoïde kystique obstruant la trachée (A)

B. IRM préopératoire après désobstruction endoscopique montrant une extension depuis le cartilage cricoïde sur 5,5 cm. **C.** Image endoscopique 4 mois après la mise en place du greffon antébrachial.

la mise en place d'un stent endotrachéal temporaire reste conseillée. Si cette technique semble reproductible et prometteuse, elle n'a été pour l'instant appliquée que chez l'adulte. Le diamètre beaucoup plus petit de la trachée de l'enfant, voire du nouveau-né, complique certainement la problématique.

ALLOGREFFES

La vascularisation multiple et étagée de la trachée ne se prête pas à une revascularisation par anastomose à cause de la taille des vaisseaux. Ainsi, même les autogreffes (chez le même animal) expérimentales non vascularisées se soldent par une fibrose, une sténose, une résorption et une nécrose.² Diverses techniques de revascularisation indirecte par des lambeaux pédiculés ou micro-anastomosés entourant la trachée permettent la survie de l'autogreffe trachéale. La problématique principale des allogreffes était le rejet² et la muqueuse semble être la source antigénique principale.¹⁴

La première allogreffe chez l'homme date de 1979, mais les résultats à long terme ne sont pas clairs.¹⁵ Jacobs et coll.¹⁶ ont rapporté, en 1999, 100 allogreffes à l'échelle mondiale, dont 37 enfants. Les trachées sont prélevées et placées 14 jours dans de la formaline, 56 jours dans du Thimerosal (ethylmercurithiosalicylate) et 10 jours dans de l'acétone pour enlever les cellules viables et les «antigènes».¹⁴ La greffe est placée stentée, sans vascularisation et il n'y a pas d'immunosuppresseurs. On note la nécessité de bronchoscopies fréquentes pendant la période initiale pour enlever du tissu de granulation, son absence étant l'indication pour le retrait du stent. Sur les 37 enfants opérés pour des sténoses, on relève 6 décès (2 sans relation avec la greffe), 7 avec stents ou trachéotomie et 24 succès définitifs ! Une série récente de Cincinnati semble confirmer ces résultats :¹⁷ dix enfants (âge : 2,6-17 ans) avec des longueurs limitées (2-8 cm; moyenne 3,8 cm) ont été greffés 14 fois, avec mise en place d'un stent (durée moyenne du stent 0,7 an). Il faut relever un décès, 80% d'infections et encore sept procédures en moyenne par patient, mais finalement 60% des enfants ont été décanulés.

Plus récemment, une allogreffe enveloppée dans du fascia antébrachial micro-anastomosé a été effectuée chez un

adulte. L'immunosuppression était temporaire et il n'y avait pas de stent, mais la procédure a pris plusieurs étapes et environ une année.¹⁸

Après des expériences chez le mouton,¹⁹ des allogreffes d'aorte ont été pratiquées chez l'humain.²⁰ Wurtz et coll. décrivent des résections subtotaux de la trachée (4w3-4L) chez six patients pour des cancers avec une reconstruction par un segment d'aorte autologue, stenté et vascularisé par un lambeau du grand pectoral ; il n'y avait pas d'immunosuppression. Néanmoins, la période postopératoire est difficile avec des changements de stents fréquents dus au raccourcissement de la greffe (30% environ) ainsi que des nécroses partielles et des fistules trachéo-œsophagiennes.

Il est difficile de concilier ces publications, sauf pour conclure que la greffe de trachée autologue est possible et sans immunosuppression. Elle doit avoir perdu la muqueuse initiale et être idéalement acellulaire. Elle ne sert finalement que de conduit qui est colonisé par les cellules de l'hôte. Donc, il n'est pas impossible que l'aorte puisse être utilisée comme conduit, même si l'utilisation de la trachée semble plus logique. Très probablement, une vascularisation indirecte par un lambeau micro-anastomosé est préférable pour diminuer le nombre de procédures adjuvantes.

BIOENGINEERING

Au-delà des constructions composites décrites, le bioengineering fait appel à la culture de cellules, ainsi qu'à des échafaudages de support plus ou moins biologiques. Pour la trachée, ceci implique : 1) le prélèvement d'une trachée de cadavre et sa «décellularisation» ; 2) le prélèvement de cellules chez le receveur, suivi de culture de cellules pour obtenir des cellules épithéliales et des chondrocytes ; 3) un bioréacteur qui permet la colonisation de la trachée décellularisée par les cellules épithéliales et chondrocytes cultivés.

La trachée du donneur est «décellularisée» par des détergents et des enzymes^{21,22} pour obtenir une construction acellulaire et non immunogénique mais qui conserve ses propriétés biomécaniques. Ceci semble résulter de la préservation d'une bonne partie des protéines de la matrice extracellulaire²² et des facteurs angiogéniques qui permettent une revascularisation rapide, ne nécessitant pas de



lambeau de revascularisation.²¹ Les cellules épithéliales sont obtenues de biopsies bronchiques et les chondrocytes à partir de cellules souches mésenchymateuses d'une aspiration de moelle.^{21,22} Un bioréacteur rotatif permettant des conditions de culture différentes des deux côtés de la paroi, ainsi que des flux d'oxygène et des nutriments a été mis au point et est actuellement commercialisé.²³

L'ensemble de ces travaux a permis la création de la première trachée issue du bioengineering et son insertion dans un seul temps chirurgical et sans lambeau de vascularisation chez l'humain.²¹ Depuis, apparemment dix greffes de trachée ont été accomplies avec la même technique. Plus récemment, une greffe entièrement fabriquée à partir de cellules souches a été effectuée par la même équipe.²⁴

CONCLUSION

La greffe de trachée, au-delà d'une perte de substance de 5 cm, impossible il y a seulement cinq ans, est actuellement faisable. De plus, plusieurs techniques sont disponibles : 1) autogreffe à l'aide d'un lambeau antébrachial micro-anastomosé, armé par des greffons costaux et greffé de muqueuse buccale; 2) trachée issue du bioengineering, soit entièrement, soit sur un support d'allogreffe trachéale; 3) allogreffes trachéales avec ou sans revascularisation indirecte. L'autogreffe est chirurgicalement plus compliquée mais s'appuie sur des techniques chirurgicales actuellement maîtrisées. L'allogreffe semble chirurgicalement triviale, mais demande un savoir-faire technologique. Il ne nous semble pas que les allogreffes aient un avenir très prometteur. ■

Implications pratiques

- Les difficultés de reconstruction trachéale dépendent de la longueur de la perte de substance trachéale
- De nouvelles techniques permettent de reconstruire la trachée in toto
- La technique actuelle est un lambeau antébrachial micro-anastomosé et armé par des greffons de cartilage costal, comme pratiqué sur le patient décrit
- Une alternative prometteuse est la reconstruction par greffe de trachée issue du bioengineering

Adresse

Pr Pavel Dulguerov
Dr Salim Bouayed
Service d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale
Dr Paola M. Gasche-Soccal
Service de pneumologie et Service de chirurgie thoracique
Dr Olivier Huber
Service de chirurgie viscérale
Dr Brigitte Pittet-Cuenod
Service de chirurgie plastique reconstructive et esthétique
HUG, 1211 Genève 14
pavel.dulguerov@hcuge.ch
salim.bouayed@hcuge.ch
paola.soccal@hcuge.ch
olivier.huber@hcuge.ch
brigitte.pittet-cuenod@hcuge.ch

Bibliographie

- 1 Belsey R. Resection and reconstruction of the intrathoracic trachea. *Br J Surg* 1950;38:200-5.
- 2 Grillo HC. Tracheal replacement: A critical review. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1995-2004.
- 3 Tsang V, Murday A, Gillbe C, Goldstraw P. Slide tracheoplasty for congenital funnel-shaped tracheal stenosis. *Ann Thorac Surg* 1989;48:632-5.
- 4 Bailey M, Hoeve H, Monnier P. Paediatric laryngo-tracheal stenosis: A consensus paper from three European centres. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003;260:118-23.
- 5 Yu P, Clayman GL, Walsh GL. Human tracheal reconstruction with a composite radial forearm free flap and prosthesis. *Ann Thorac Surg* 2006;81:714-6.
- 6 Doss AE, Dunn SS, Kucera KA, Clemson LA, Zwischenberger JB. Tracheal replacements: Part 2. *ASAIO J* 2007;53:631-9.
- 7 Kucera KA, Doss AE, Dunn SS, Clemson LA, Zwischenberger JB. Tracheal replacements: Part 1. *ASAIO J* 2007;53:497-505.
- 8 Edgerton MT, Zovickian A. Reconstruction of the trachea and infraglottic larynx. *Plast Reconstr Surg* 1954;13:167-92.
- 9 Beldholm BR, Wilson MK, Gallagher RM, et al. Reconstruction of the trachea with a tubed radial forearm free flap. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126: 545-50.
- 10 Spaggiari L, Calabrese LS, D'Aiuto M, et al. Successful subtotal tracheal replacement (using a skin/omental graft) for dehiscence after a resection for thyroid cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1455-6.
- 11 * Olias J, Millan G, da Costa D. Circumferential tracheal reconstruction for the functional treatment of airway compromise. *Laryngoscope* 2005;115:159-61.
- 12 Première greffe de la trachée en France. *L'Express*, 2010. (Accessed at www.lexpress.fr/actualite/sciences/sante/premiere-greffe-de-la-trachee-en-france_940924.html).
- 13 Yu P, Clayman GL, Walsh GL. Long-term outcomes of microsurgical reconstruction for large tracheal defects. *Cancer* 2011;117:802-8.
- 14 Bujia J, Wilmes E, Hammer C, Kastenbauer E. A comparison of class II antigenicity of human tracheal allografts stored in cialit and in merthiolate. *Laryngoscope* 1990;100:1337-40.
- 15 Rose KG, Sesterhenn K, Wustrow F. Tracheal allotransplantation in man. *Lancet* 1979;1:433.
- 16 Jacobs JP, Quintessenza JA, Andrews T, et al. Tracheal allograft reconstruction: The total North American and worldwide pediatric experiences. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1043-51.
- 17 Propst EJ, Prager JD, Meinen-Derr J, et al. Pediatric Tracheal reconstruction using cadaveric homograft. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;137:583-90.
- 18 Delaere P, Vranckx J, Verleden G, De Leyn P, Van Raemdonck D. Tracheal allotransplantation after withdrawal of immunosuppressive therapy. *N Engl J Med* 2010;362:138-45.
- 19 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;75:1572-8.
- 20 Wurtz A, Porte H, Conti M, et al. Surgical technique and results of tracheal and carinal replacement with aortic allografts for salivary gland-type carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:387-93 e2.
- 21 * Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, et al. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. *Lancet* 2008;372:2023-30.
- 22 * Kalathur M, Baiguera S, Macchiarini P. Translating tissue-engineered tracheal replacement from bench to bedside. *Cell Mol Life Sci* 2010;67:4185-96.
- 23 Asnaghi MA, Jungebluth P, Raimondi MT, et al. A double-chamber rotating bioreactor for the development of tissue-engineered hollow organs: From concept to clinical trial. *Biomaterials* 2009;30:5260-9.
- 24 Lab-made organ implanted for first time. *CNN Health*, 2011. (Accessed at www.cnn.com/2011/HEALTH/07/07/trachea.transplant/index.html).

* à lire

** à lire absolument