

LES MONOGRAPHIES AMPLIFON  
ÉDITION 2024

# Le larynx : naissance et renaissance

**AUTEURS :**

Pr Christian Debry  
Dr Léa Fath

**Avec la participation de :**

Pr Béatrix Barry, Dr Christelle Bertsch,  
Dr Esteban Brenet, Pr Philippe Céruse,  
Dr Philippe Lavalle, Pr Jean-Paul Marie,  
Dr Clémence Muller, Pr Philippe Schultz,  
Dr Claire Thibault, Dr Amélie Vialet

 **amplifon**

<b>PRÉFACE</b> .....	<b>3</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>4</b>
<b>AUTEURS</b> .....	<b>5</b>
<b>I PHYLOGÉNÈSE DU LARYNX PAR ORDRE DE PRIORITÉ FONCTIONNELLE</b> .....	<b>6</b>
1. Fonction sphinctérienne de protection .....	6
2. Respiration .....	15
3. Phonation .....	18
Pour aller plus loin, rencontre avec le Dr Amélie Vialet à l'Institut de Paléontologie Humaine - Muséum national d'Histoire naturelle de Paris .....	31
<b>2 HISTORIQUE DE LA CHIRURGIE CARCINOLOGIQUE LARYNGÉE</b> .....	<b>38</b>
1. De la première laryngectomie totale en 1873... ..	38
2. ... à l'essor de la chirurgie laryngée : place et indications des laryngectomies partielles en 2024 .....	40
<b>3 ÉTAT DE L'ART DES TECHNIQUES DE RECONSTRUCTIONS LARYNGÉES</b> .....	<b>56</b>
1. La transplantation laryngée .....	56
2. La réinnervation laryngée (travaux de l'équipe rouennaise) .....	58
3. L'ingénierie tissulaire .....	62
4. Greffes .....	65
5. Perspectives .....	68
Pour aller plus loin : Interview du Pr Philippe Céruse .....	69
<b>4 LE LARYNX ARTIFICIEL</b> .....	<b>77</b>
1. Du tout biomatériau... ..	77
2. ... au biologique .....	79

## PRÉFACE

Le larynx, ou plutôt devrait-on parler de l'entité pharyngo-larynx, est un organe extraordinairement complexe aux fonctions essentielles assumant respiration, déglutition, protection des voies aériennes et phonation. Cette dernière personnalise l'identité de chaque humain, façonnée sur des millions d'années en réponse aux impératifs guidés par des pressions environnementales et sociales.

En cas de dysfonctionnement carcinologique ou non, se pose le choix toujours difficile d'une trachéotomie définitive, avec toutes les conséquences socio-professionnelles que l'on connaît.

Le remplacement de cet organe reste encore une gageure incomplètement résolue, sujet de recherche constant depuis la première laryngectomie totale effectuée le 31 décembre 1873 par Theodor Billroth à Vienne et par Léon Labbé le 12 mars 1885 à Paris.

Nous avons la chance d'avoir, en France, des équipes de haut niveau travaillant sans relâche sur ce thème avec des résultats récents réellement encourageants mais pas à pas, conscients des immenses difficultés et partageant expériences et échecs.

Transplantations, allogreffes, biomatériaux, bio-ingénierie, toutes ces méthodes se complètent et leurs expérimentations ouvrent les champs du possible pour restaurer les fonctions de cet organe diabolique en réponse à des situations très variées.

Cette monographie est en ce sens passionnante.

Elle fait le point de nos connaissances actuelles, des avancées technologiques et de leurs écueils. Elle a comme ambition de servir de référence aux ORL se passionnant pour ce sujet, mais également aux orthophonistes et kinésithérapeutes travaillant au quotidien la voix, la déglutition et la respiration.

Je tiens à féliciter les auteurs et leur éditeur, en souhaitant à cet ouvrage tout le succès qu'il mérite.

Qu'il puisse donner aux jeunes générations l'enthousiasme nécessaire pour un jour clore cette longue aventure inachevée du remplacement laryngé.

**Pr Béatrix Barry**

## INTRODUCTION

Cette monographie est dédiée à un rêve jamais résolu depuis cent cinquante ans, une sorte de recherche de la pierre philosophale, le remplacement laryngé pour retrouver les trois fonctions du larynx et éviter un orifice de trachéotomie délétère pour l'immense majorité des patients tant sur le plan personnel que socio-professionnel.

S'engager dans cette voie demande une déraisonnable conviction, une indéniable inconscience et une orgueilleuse passion qui est celle de croire que l'on fera mieux que ceux qui nous ont précédés.

Mais seuls les défis nous portent et peuvent nous offrir la sérendipité, trouver ce que l'on cherchait sans chercher ce que l'on voulait trouver. Il faut pour cela explorer toutes les pistes possibles, et seul un travail de longue haleine le permet.

Puissamment portés maintenant par les jeunes générations, ces travaux de trois décennies

récompensent amplement des échecs relatifs, des avancées modestes et des faibles certitudes.

Cet aperçu donne ainsi une idée de la complexité d'une solution pérenne, de la somme des expériences acquises et des nombreux écueils d'un tel challenge.

Comme dans toutes recherches, plus la science avance, plus la complexité apparaît, des convictions s'estompent et le doute est un compagnon fidèle.

L'historique du larynx artificiel s'immisce dans ce mouvement complexe en constante évolution entre nouvelles opportunités et défis, porté par l'espoir d'une solution que l'on sait encore lointaine mais présente.

**Pr Christian Debry**  
**Chef du pôle tête et cou des Hôpitaux universitaires de Strasbourg et directeur général de l'IHU de Strasbourg**

## AUTEURS

### **Pr Béatrix Barry**

Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale CHU Paris Nord-Val-de-Seine -  
Hôpital Xavier Bichat-Claude Bernard – AP-HP

### **Dr Esteban Brenet**

Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, CHU de Reims, Hôpital Robert-Debré,  
rue Général-Koenig, 51100 Reims

### **Dr Christelle Bertsch**

Unité Inserm 1121 biomatériaux et bioingénierie, CRBS, 1 rue Eugène-Boeckel, 67000 Strasbourg

### **Pr Philippe Céruse**

Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, CHU de Lyon, Hôpital de la Croix-Rousse,  
Hospices Civils de Lyon

### **Pr Christian Debry**

Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, CHU de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre,  
1, avenue Molière, 67000 Strasbourg  
Unité Inserm 1121 biomatériaux et bioingénierie, CRBS, 1 rue Eugène-Boeckel, 67000 Strasbourg

### **Dr Léa Fath**

Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, CHU de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre,  
1, avenue Molière, 67000 Strasbourg  
Unité Inserm 1121 biomatériaux et bioingénierie, CRBS, 1 rue Eugène-Boeckel, 67000 Strasbourg

### **Dr Philippe Laval**

Unité Inserm 1121 biomatériaux et bioingénierie, CRBS, 1 rue Eugène-Boeckel, 67000 Strasbourg

### **Pr Jean-Paul Marie**

Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, CHU Rouen  
UR 3830 GRHVN, Groupe de recherche sur le handicap ventilatoire et neurologique,  
Université de Rouen Normandie

### **Pr Philippe Schultz**

Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, CHU de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre,  
1, avenue Molière, 67000 Strasbourg

### **Dr Claire Thibault**

Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, CHU de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre,  
1, avenue Molière, 67000 Strasbourg  
Unité Inserm 1121 biomatériaux et bioingénierie, CRBS, 1 rue Eugène-Boeckel, 67000 Strasbourg

### **Dr Amélie Vialet**

Institut de Paléontologie humaine - Muséum national d'Histoire naturelle de Paris

# I. PHYLOGÉNÈSE DU LARYNX PAR ORDRE DE PRIORITÉ FONCTIONNELLE

## INTRODUCTION

Le larynx, organe complexe des voies aériennes supérieures, connu principalement chez l'humain pour son rôle dans la phonation et la respiration, avait initialement une fonction essentiellement de protection des voies respiratoires. L'étude de l'histoire évolutive du larynx de la lignée humaine depuis les premiers êtres vivants a permis de comprendre les modifications anatomiques au fil du temps, liées à la nécessité d'une adaptation fonctionnelle guidée par des pressions sélectives environnementales [1].

L'apparition du larynx remonte à plusieurs millions d'années, au moment où les premiers vertébrés évoluaient des milieux aquatiques à terrestres. L'adaptation à la respiration aérienne a entraîné le développement d'un sphincter musculaire permettant de protéger les voies respiratoires de l'intrusion de l'eau [1]. Au fil de l'évolution, le larynx s'est complexifié devenant, chez les mammifères, une structure musculo-cartilagineuse complexe, cruciale dans la régulation de la respiration et de la déglutition ainsi que dans la production de sons grâce à l'unité crico-aryténoïdienne [2].

L'émergence de la parole chez l'être humain est intimement liée à cette évolution du larynx.

L'acquisition d'un langage complexe, caractéristique distinctive de notre espèce, a reposé sur la combinaison de plusieurs facteurs :

- une anatomie glottique adaptée à la production de sons fins ;
- un conduit vocal permettant de moduler ces sons et de les articuler ;
- un cerveau assez développé pour l'apprentissage du langage, ainsi que des conditions sociales et culturelles favorisant son développement.

Pour comprendre pleinement ces évolutions, il est essentiel d'examiner les preuves fournies par l'anatomie comparée avec d'autres espèces plus ou moins éloignées, la paléanthropologie et les données génétiques disponibles.

## I/ FONCTION SPHINCTÉRIENNE DE PROTECTION

Le larynx humain est un organe musculo-cartilagineux jouant un rôle crucial dans la protection des voies respiratoires (*Figure n° 1*). Cela est rendu possible, premièrement par le mécanisme d'ascension laryngée lors de la déglutition et, deuxièmement, par le recul de la base de langue qui entraîne la bascule postérieure de l'épiglotte sur celui-ci. Les muscles adducteurs du larynx permettent de fermer les voies aériennes inférieures tandis que la sensibilité laryngée déclenche le réflexe de toux, protecteur en cas d'inhalation [3].

Il existe communément trois niveaux de fermeture du sphincter laryngé :

- l'adduction des aryténoïdes fermant la glotte postérieure ;
- l'adduction des bandes ventriculaires ;
- l'adduction des plis vocaux par la contraction des muscles thyro-aryténoïdien, crico-aryténoïdien latéral et inter-aryténoïdien.

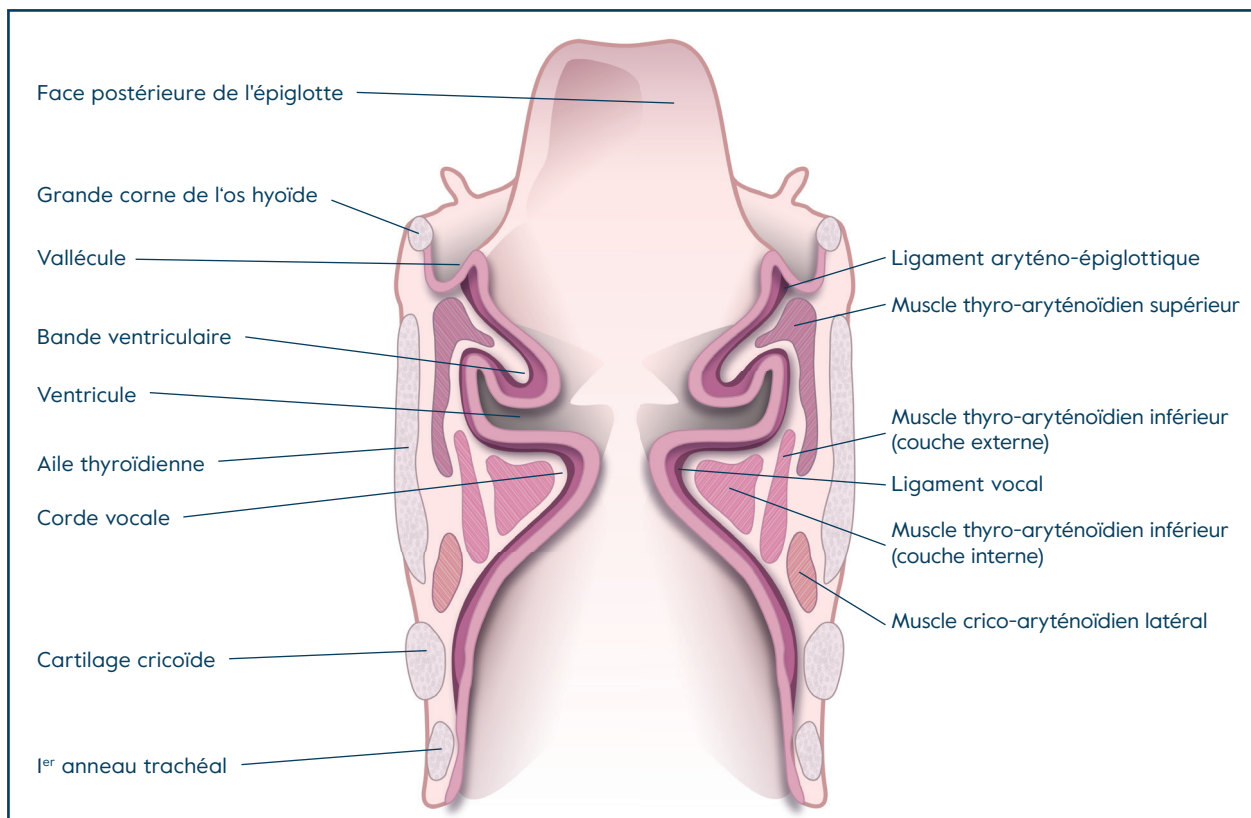


Figure n° 1 : Coupe frontale du larynx.

L'élaboration d'un mécanisme protecteur laryngé aussi sophistiqué s'est produite au cours de millions d'années d'évolution, en réponse à l'adaptation du vivant à son environnement.

### I.1 Des branchies aux poumons en milieu aquatique : genèse du sphincter laryngé

L'histoire évolutive du vivant retrace la transformation des organismes vivants, depuis les premières bactéries il y a plusieurs milliards d'années jusqu'aux diverses espèces que nous connaissons à ce jour. Au fil du temps, les êtres vivants ont dû s'adapter aux changements environnementaux et développer de nouvelles caractéristiques pour survivre.

Un moment clé dans cette histoire évolutive fut le passage progressif de la vie aquatique à la vie terrestre chez les vertébrés il y a environ 380 millions d'années, au cours de la période du Dévonien. Ce changement a été marqué par une série d'adaptations complexes, notamment celle de respirer efficacement en milieu aérien [4]. Les premiers vertébrés étaient des poissons. Ceux-ci vivant en milieu aquatique, ils extrayaient l'oxygène de l'eau grâce à leurs structures respiratoires appelées branchies. Certains de ces poissons sont devenus les ancêtres des vertébrés actuels, à savoir les amphibiens, les reptiles, les oiseaux et les mammifères dont nous faisons partie, tous dotés d'une structure essentielle à la respiration aérienne : les poumons [1,4].

L'exemple de la perche grimpanche permet de mieux comprendre cette transition. Comme tout poisson, elle extrait l'oxygène de l'eau ingurgitée par la bouche pendant la nage et qui passe par ses branchies. Vivant dans des eaux douces pauvres en oxygène, la perche a développé un diverticule respiratoire accessoire, appelé labyrinthe, permettant de capter l'oxygène atmosphérique [1]. Cette structure a

ainsi rendu possible le passage sur la terre ferme pendant de courts séjours en lui permettant de chercher des insectes pour se nourrir ou atteindre des eaux plus riches en oxygène. L'inconvénient de ce diverticule est que, sous l'eau, il ne garde pas l'air [1]. Le poisson bichir (*Polypterus*) présente quant à lui un diverticule respiratoire doté d'un sphincter musculaire actif en fermeture, permettant d'éviter toute entrée d'eau. Ce sphincter correspond aux prémices du larynx (Figure n° 2). Il se présente comme une fente longitudinale naissant du plancher du pharynx du poisson, comparable à l'ébauche du larynx chez l'embryon humain [1].

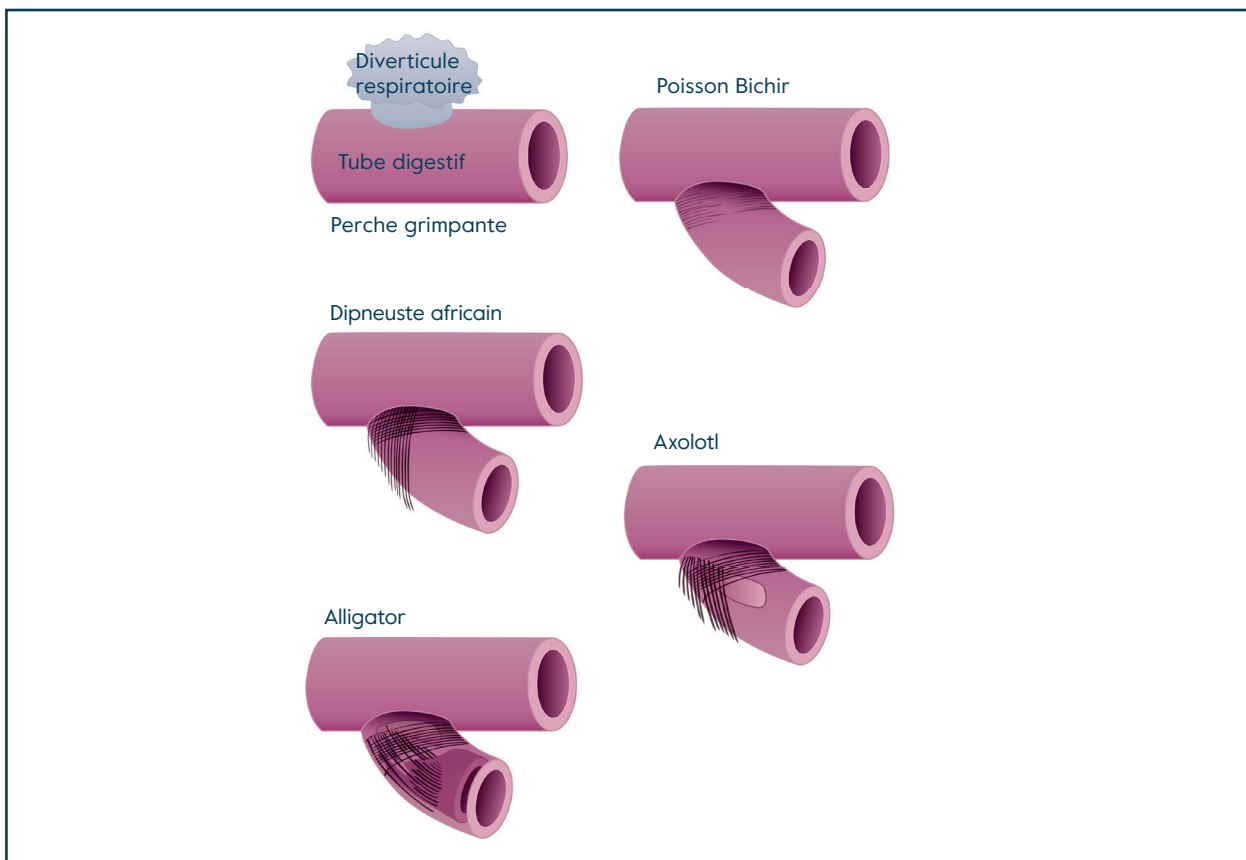


Figure n° 2 : Genèse du larynx (reproduit de *The Comparative Anatomy and Physiology of the Larynx*, de Negus)

Lorsque le poisson est sous l'eau, sa néoglotte reste fermée, mais lorsqu'il passe sur terre, le sphincter se relâche passivement, ce qui lui permet d'avaler une bouffée d'air qui sera amenée jusqu'au néopoumon par un mouvement de déglutition [1]. Le système respiratoire du dipneuste africain (*Protopterus*) est plus développé, avec notamment une glotte formée par un muscle constricteur et un muscle dilatateur, jouant un rôle actif dans la respiration, en plus de la protection du système respiratoire aérien [1,5].

L'étape suivante dans le développement du larynx est l'apparition de cartilages [1]. Le larynx de l'axolotl présente des cartilages latéraux servant d'attache aux fibres musculaires dilatatrices leur permettant de faciliter leur action. Chez la salamandre, les cartilages latéraux sont divisés en une partie crâniale, futurs aryténoïdes, et une partie caudale. Chez les oiseaux et certains reptiles plus avancés, cette partie caudale forme un anneau complet, comparable au cartilage cricoïde. Chez l'alligator, un troisième cartilage va apparaître, sous forme d'un anneau antérieur incomplet, ébauche du cartilage thyroïde. Il sera



fusionné au cartilage cricoïde pour ne former qu'un seul anneau crico-thyroïdien. Chez les mammifères supérieurs, cet anneau se sépare finalement en deux cartilages distincts, thyroïde et cricoïde. Ces derniers s'articulent, permettant de faciliter l'ouverture et la fermeture antéro-postérieure du larynx [1].

## I.2 Exemples d'adaptation pharyngo-laryngée chez les mammifères

Certaines espèces ont développé d'autres stratégies pour protéger leurs voies respiratoires de l'inhalation de toute autre substance que l'air. C'est notamment le cas des mammifères aquatiques. Il y a environ 65 millions d'années, à la fin du Crétacé, une extinction de masse s'est produite, entraînant la disparition des dinosaures non aviens ainsi que de nombreuses autres espèces. Certains mammifères terrestres ont survécu à cet événement et se sont développés et diversifiés en partie dans le milieu aquatique, aidés par la disparition des prédateurs qui peuplaient auparavant ce milieu [6]. Étant issus d'un environnement terrestre, ils possèdent un système respiratoire conçu pour extraire l'oxygène atmosphérique. Ils ont donc dû évoluer en adaptant leur tractus aéro-digestif supérieur à la vie aquatique.

Les mammifères aquatiques ont acquis la capacité de fermer leurs narines lorsqu'ils sont immergés. En plus de cette capacité, l'éléphant de mer par exemple possède une large épiglotte venant s'impacter au-dessus du palais mou, permettant d'isoler le larynx de la cavité buccale. L'animal peut ainsi ouvrir la bouche sous l'eau, en gardant les narines fermées, sans risquer d'inonder ses poumons. Il n'a donc pas nécessairement besoin de fermer son larynx sous l'eau, en dehors de moments de déglutition [1].

Chez les cétacés (Figure n° 3), tels que la baleine ou le dauphin, les narines sont remplacées par un orifice situé au sommet du crâne, appelé évent. Celui-ci est fermé lorsque l'animal est sous l'eau et s'ouvre par

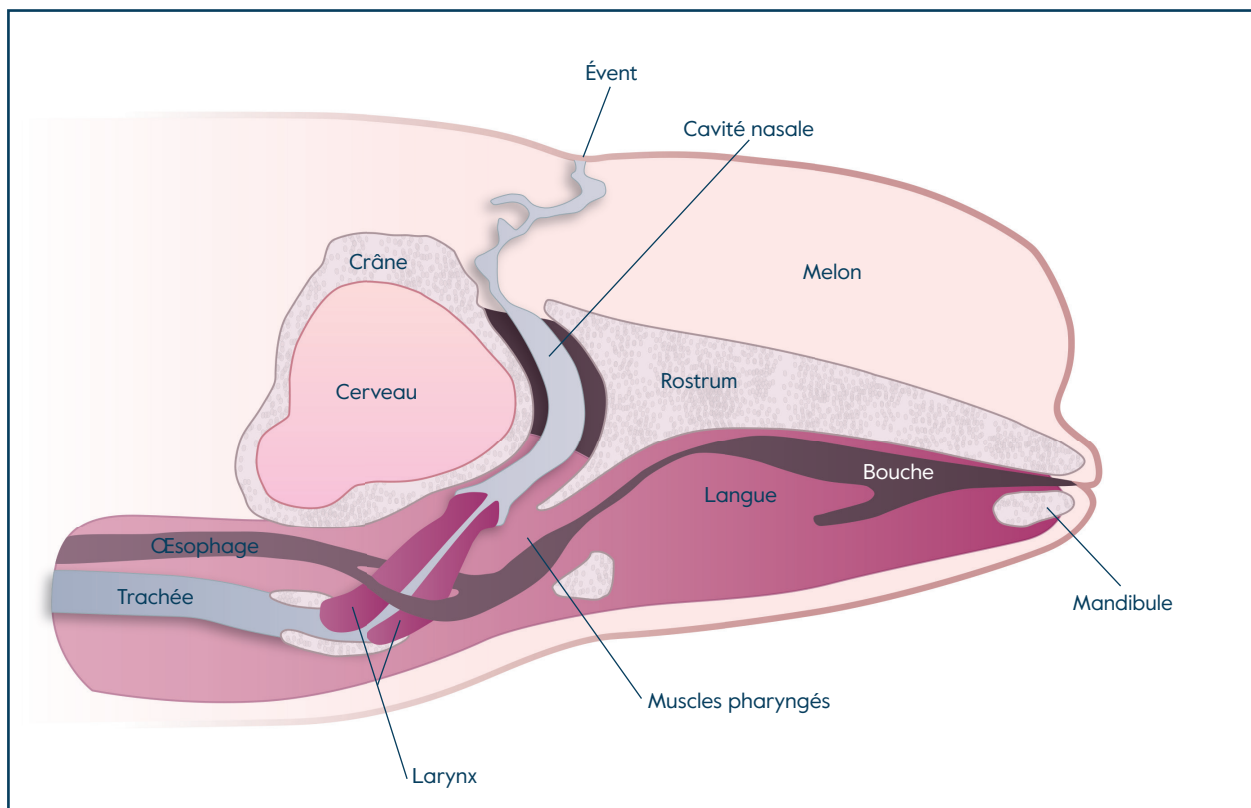


Figure n° 3 : Système aéro-digestif supérieur d'un dauphin.

contraction volontaire pour permettre une respiration rapide à la surface de l'eau. Leur larynx traverse le pharynx et se projette dans le nasopharynx, entouré d'un arc musculaire palato-pharyngien. En étant intra-nasal et en se contractant, le larynx crée des passages séparés pour les voies aériennes et digestives, ce qui empêche le risque de pénétration d'eau dans les poumons. Cela permet également de respirer sans interrompre la déglutition [1,7].

L'alligator [61], (Figure n° 4), prédateur dit subaquatique, chasse principalement dans l'eau. Ses puissantes mâchoires lui permettent de capturer ses proies et de les tuer en les submergeant. Pour éviter de se noyer, il possède une valve gulaire qui sépare sa cavité buccale de son pharynx. Cette valve est composée d'un pli muqueux dorsal, issu de l'extrémité postérieure du palais, et d'un pli muqueux ventral, supporté par le cartilage hyoïde et prenant naissance à la base de la langue. Lorsque l'animal est dans l'eau, ses narines à la surface lui permettent de respirer tandis que sa gueule est immergée. Lorsque celle-ci est ouverte, le pli ventral de la valve gulaire se ferme activement en avant du pli dorsal, isolant la cavité buccale du larynx et évitant toute pénétration d'eau [1,8].

Les serpents carnivores, tel que le python (Figure n° 5), ont l'habitude d'avaler leurs proies en un seul morceau, celles-ci dépassant souvent la taille de leur propre tête. Pour permettre cela, le serpent désarticule son maxillaire afin de permettre à sa prise d'être acheminée de la bouche vers l'œsophage. Cette progression peut être longue et durant cette période, le serpent doit être capable de respirer en toute sécurité. De ce fait, leur larynx tubulaire se place dans le plancher de la cavité buccale grâce à la contraction de muscles extrinsèques, apparentés à notre muscle géniohyoïdien, s'insérant à la partie supérieure de la trachée [1,9]. Ceci leur permet de respirer pendant la lente progression de leur proie.

À l'inverse, les mammifères herbivores doivent, pour s'alimenter suffisamment, ingérer une grande quantité de nourriture semi-solide sur une longue période de temps. Afin d'optimiser ce mode de nutri-

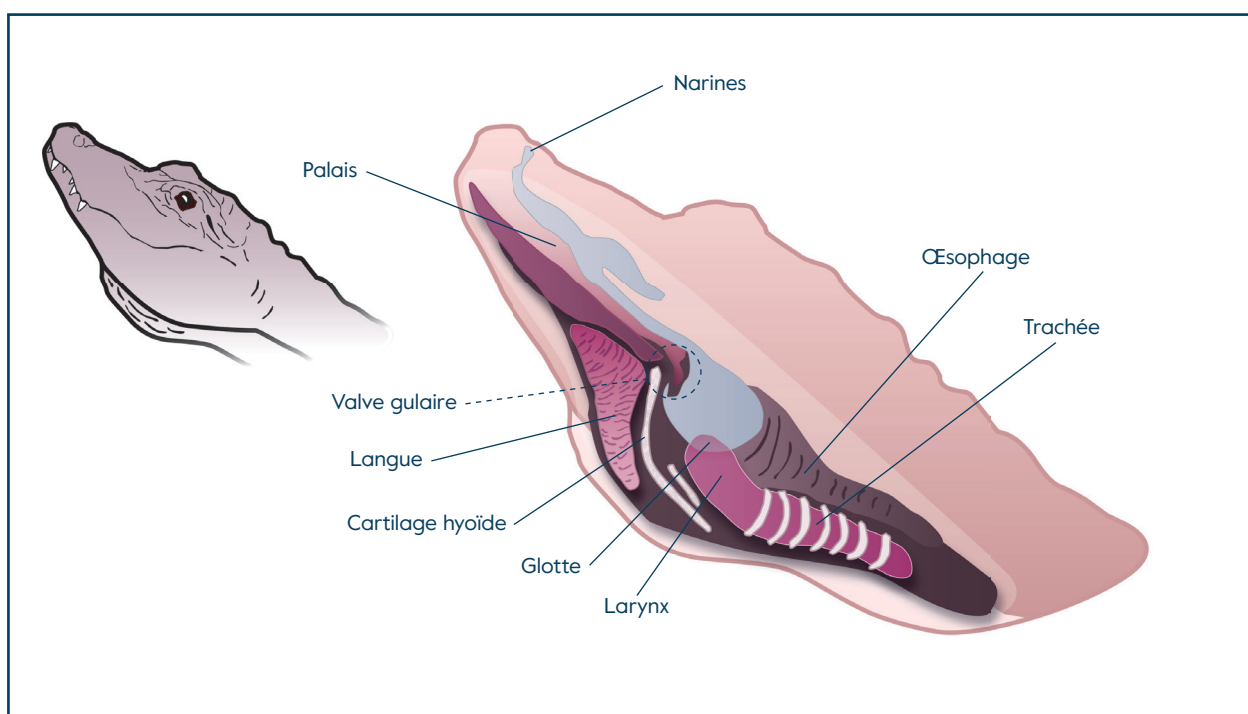


Figure n° 4 : Valve gulaire de l'alligator.

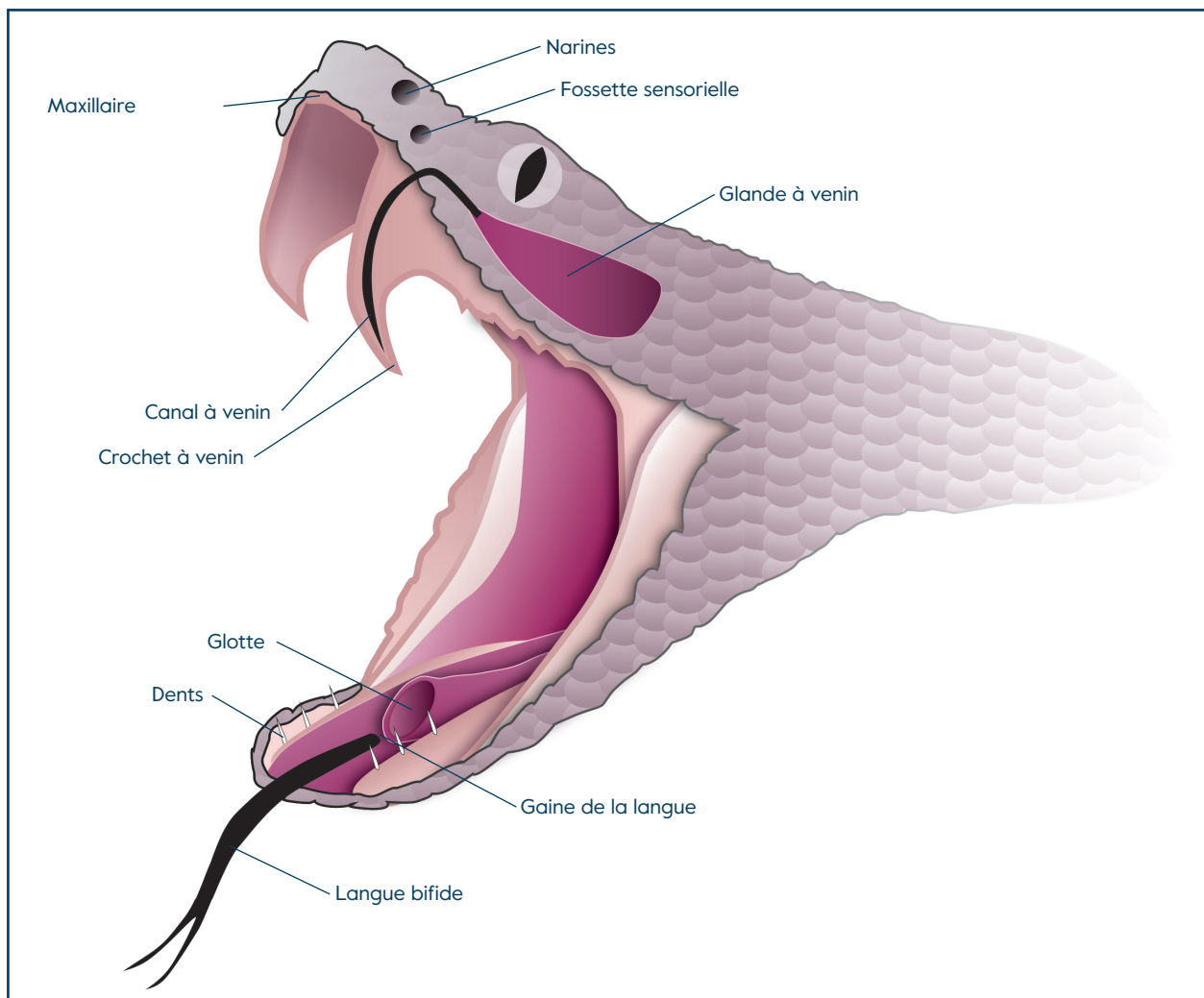


Figure n° 5 : Larynx intra-oral du serpent.

tion, l'anatomie pharyngo-laryngée a évolué de sorte à maintenir une respiration continue pendant la déglutition sans risquer d'inonder le larynx ni gêner l'olfaction, importante pour repérer d'éventuels prédateurs aux environs [1]. Leur large épiglote, par sa face laryngée, va venir s'apposer contre le palais mou, scellant la cavité buccale du pharynx, sauf au niveau de canaux latéraux d'alimentation qui vont passer de part et d'autre du larynx et diriger la nourriture jusqu'à l'œsophage (Figure n° 6). Ces canaux latéraux sont formés médialement par des replis ary-épiglottiques et parfois par des plis épiglottiques latéraux en fonction des espèces. Latéralement, l'arc palato-pharyngé naît du palais mou et rejoint la paroi pharyngée latérale. Grâce à ses couloirs bien délimités, l'animal peut continuer à manger sans interrompre la respiration et en minimisant le risque de fausse route. Ce rapprochement naso-laryngé permettant la respiration en même temps que la déglutition est bien établi anatomiquement mais reste physiologiquement non prouvé [1,10].

Toujours dans le but de protéger les voies respiratoires, ces animaux possèdent au sommet de leurs cartilages aryénoïdes une extension appelée cartilage de Santorini ou cartilage corniculé. Celui-ci permet d'élever un peu plus la hauteur de l'additus laryngé. De plus, ces petites excroissances cartilagineuses se prolongent en arrière jusqu'à la bouche de l'œsophage, qui est suspendue à ces dernières.

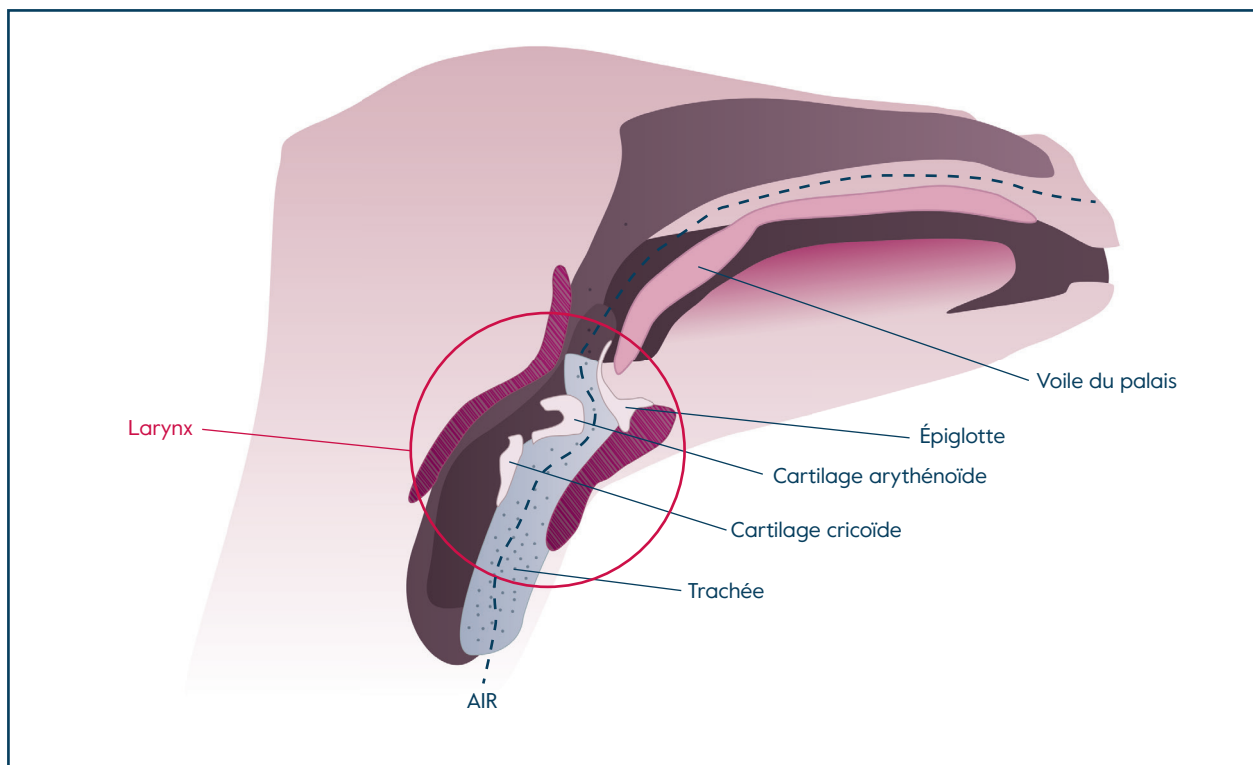


Figure n° 6 : Coupe sagittale de la tête d'un cheval

Cela facilite l'ouverture du sphincter supérieur de l'œsophage entraînée par la rotation des arythénoïdes lors de la fermeture du larynx à la déglutition, aidant ainsi le passage du bol alimentaire [1,11]. Une autre excroissance cartilagineuse retrouvée dans le larynx de la plupart des mammifères herbivores est le cartilage de Wrisberg ou cartilage cunéiforme. Ce cartilage long et fin, dérivé d'un processus médial de l'épiglotte, renforce le repli ary-épiglottique pour fournir un soutien additionnel aux remparts latéraux de l'entrée du larynx [1,12]. Chez certains animaux et notamment chez l'Homme, il y a une régression de ces couloirs alimentaires latéraux : les plis ary-épiglottiques sont plus bas, l'arc palato-pharyngé n'est quasiment plus présent. Par conséquent, le passage alimentaire latéral n'est possible que pour la salive ou de petites quantités de liquide dégluties [1].

### I.3 Le rôle de l'épiglotte

Selon Negus [1], il semblerait que la fonction première de l'épiglotte soit de favoriser le sens de l'olfaction avant de servir à protéger le larynx lors de la déglutition. Dans ses études anatomiques, il a remarqué que les mammifères ayant un sens olfactif performant possédaient une épiglotte bien développée et positionnée au contact du palais mou, isolant la cavité buccale du pharynx et permettant à l'air inspiré de passer exclusivement par le nez jusqu'aux voies respiratoires inférieures, optimisant ainsi l'olfaction. Cette configuration a été observée chez les herbivores comme décrit précédemment, mais également chez des carnivores prédateurs tels que les canidés et les félins par exemple. La particularité chez les canidés est que l'épiglotte est positionnée en dessous du palais mou, de manière que l'air inspiré passe par le nez, mais qu'à l'expiration, l'air puisse passer par la gueule permettant le halètement afin de réguler la température corporelle.

Une configuration analogue est rencontrée chez le nouveau-né humain (Figure n° 7).

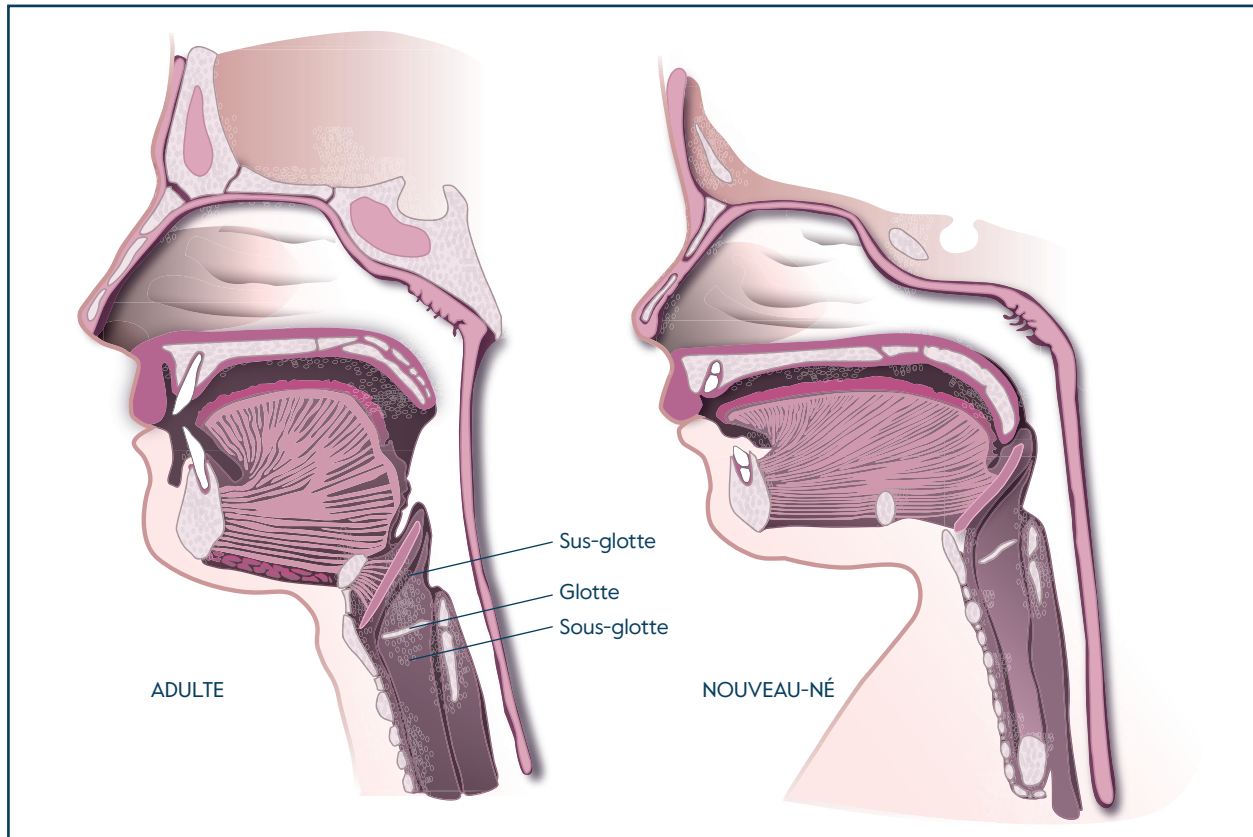


Figure n° 7 : Rapprochement naso-laryngé.

La position haute du larynx à hauteur des troisième et quatrième vertèbres cervicales avec une épiglote au contact du palais va permettre une respiration nasale exclusive pendant la tétée, et une limitation du risque de fausses routes. Entre 4 et 6 mois de vie, le larynx va commencer à descendre. L'épiglotte va alors se séparer du palais mou, permettant au nourrisson de respirer également par la bouche, notamment en cas de pleurs ou d'efforts respiratoires conséquents [13].

Ainsi chez l'Homme, l'épiglotte est conservée, mais celle-ci, du fait de sa position basse, le larynx étant à hauteur des cinquième et sixième vertèbres cervicales, perd son rôle dans l'olfaction. Cette observation coïncide avec celle que l'épithélium olfactif et les bulbes olfactifs sont moins développés chez l'Homme par rapport aux mammifères macrosmatiques ayant une épiglote au contact du palais [1,17]. Cette classification structurelle macrosmatique/microsmatique semble néanmoins obsolète, ne représentant pas les réelles capacités fonctionnelles olfactives de notre espèce [16].

Chez l'Homme, l'épiglotte a également perdu son rôle de séparation des voies digestives et respiratoires, ce qui met en danger cette dernière lors de l'alimentation. Sa fonction reste encore controversée. Bien que certains scientifiques considèrent l'épiglotte humaine adulte comme une structure vestigiale [1,14], sans fonction propre, d'autres considèrent qu'elle joue un rôle clé dans la prévention des fausses routes [14]. Lors de la déglutition, le recul de la base de langue et l'ascension laryngée entraînent une bascule postérieure de l'épiglotte qui recouvre le larynx comme un couvercle protecteur. Des études

ont cependant montré que des patients n'ayant plus d'épiglotte s'adaptent et maintiennent une déglutition intacte sans pénétration laryngée alimentaire ou liquide à la déglutition [14]. Il a été observé que l'innervation sensitive laryngée était la plus riche au niveau de l'aditus laryngé, notamment sur l'épiglotte [3]. La sensibilité laryngée est principalement assurée par le nerf laryngé supérieur (NLS). Elle est à l'origine du mécanisme protecteur de fermeture laryngée lors de la déglutition, médié par un réflexe polysynaptique du tronc cérébral. Il est intéressant d'observer que l'Homme ne possède pas de réflexe adducteur croisé contrairement aux animaux comme le chat. Ainsi, en cas de lésion du NLS d'un côté, l'absence de suppléance par le nerf controlatéral accroît le risque d'inhalation lors d'une fausse route, par défaut de fermeture laryngée complète [2,18].

#### 1.4 Genèse du réflexe de toux

La toux est un réflexe physiologique essentiel dans la protection des voies respiratoires, permettant d'évacuer les sécrétions bronchiques et les éventuels corps étrangers irritants venant au contact de la muqueuse respiratoire. Elle est déclenchée par la stimulation de récepteurs neurosensoriels situés au niveau des voies respiratoires et répondant à divers stimuli de type mécanique, chimique ou lié à une inflammation endogène. Ces afférences neurosensorielles sont situées au niveau du larynx, de la trachée et des bronches souches principales [19]. Elles proviennent principalement du nerf vague. Lorsque la stimulation afférente est suffisante, le centre de la toux dans le tronc cérébral va coordonner la réponse réflexe par contractions coordonnées des muscles respiratoires, sous contrôle, chez l'Homme, du cortex cérébral qui peut inhiber ou favoriser volontairement cette réponse.

La toux commence par une phase inspiratoire profonde puis une phase de compression où la glotte va se fermer pour augmenter la pression intra-pulmonaire. Par la suite, une phase expiratoire puissante permise par l'ouverture soudaine de la glotte va expulser l'air et les éventuelles substances étrangères pulmonaires [2].

Le réflexe de toux remonte probablement à des millions d'années. À ce jour, toutes les espèces mammifères étudiées présentent un réflexe de toux ou un réflexe respiratoire similaire provoqué par un stimulus [20]. Cependant, chez les nouveau-nés, le réflexe protecteur respiratoire est généralement absent à la naissance. En cas de pénétration laryngée, le larynx du nouveau-né réagit non pas en fermant la glotte et en toussant mais plutôt en se mettant en apnée. Cette inhibition est probablement liée à une adaptation prénatale au liquide présent dans les voies respiratoires fœtales *in utero*. Certains chercheurs spéculent qu'elle pourrait être une cause de mort subite du nourrisson. Avec l'âge et la maturation du système nerveux, cette réponse sera remplacée par la toux réflexe [3,21].

Concernant ce réflexe, il existe des différences distinctives entre les humains et les animaux. Dans l'évolution de la lignée humaine, la descente du larynx se rapprochant de l'ouverture de l'œsophage a exposé nos ancêtres à un plus grand risque d'inhalation.

Cette évolution a possiblement joué un rôle dans le façonnement du réflexe de toux mécano-sensoriel. Avec le développement du cerveau et l'apparition de la parole, les espèces du genre *Homo* vont créer des liens sociaux dans des espaces clos. Cela va entraîner un plus grand risque de contracter des infections contagieuses des voies respiratoires et une exposition aux émanations irritantes lors des feux. Ces événements ont possiblement influencé le développement de la toux réflexe de type chemo-sensoriel.

Les espèces du genre *Homo* vont également être capables de contrôler volontairement le déclenchement ou l'arrêt de leur toux ainsi que son intensité [20].

## 2/ RESPIRATION

### 2.1 Le larynx : un obstacle pour la respiration ?

Le larynx, placé au centre du tractus aérodigestif supérieur, est essentiel à la protection des voies respiratoires grâce à son rôle de sphincter. De par son anatomie, il constitue une zone de rétrécissement qui pourrait entraver le passage de l'air et ainsi nuire à la respiration. Chez les mammifères, la vitesse et l'endurance de course, que ce soit pour chasser ou s'enfuir, sont des facteurs importants pour la survie et donc l'évolution de l'espèce. Bien que les mécanismes physiologiques qui permettent à un animal de courir vite ou avec endurance soient multifactoriels, une respiration efficace est primordiale, impliquant le passage d'un flux d'air suffisant jusqu'aux poumons [1,22]. Le passage de l'air dans un tube va dépendre de son diamètre et de sa tortuosité. Un tube de petit diamètre et tortueux entraînera plus de résistance au passage de l'air qu'un tube large et droit [1]. Appliqué au tractus respiratoire des mammifères, deux zones anatomiques sont le lieu de résistance au passage du flux aérien : les narines et le larynx.

Chez l'Homme, la valve nasale est dotée de muscles dilatateurs (le muscle dilatator naris anterior, le muscle dilatator naris posterior et le muscle Ala nasalis) [23] permettant de réguler la résistance du passage de l'air à l'inspiration dans une certaine mesure [24]. Lors d'un effort physique intense, l'Homme peut en outre ouvrir la bouche et permettre, par la respiration buccale, de contourner cet obstacle. Chez les mammifères se déplaçant rapidement tel que le cheval, la respiration est exclusivement nasale puisque l'épiglotte est au contact du palais. Cependant leurs narines sont dotées de muscles dilatateurs assez efficaces pour permettre, lors de l'inspiration, une diminution suffisante des résistances pour l'effort conséquent fourni [1].

Chez les oiseaux, les reptiles et la plupart des mammifères, la tête est alignée avec la colonne vertébrale ce qui permet à l'air d'atteindre facilement le larynx depuis le nasopharynx en empruntant une ligne droite. Chez l'Homme, la fermeture de l'angle occipito-cervical affecte cet alignement, formant un angle droit qui provoque des turbulences dans le passage de l'air [1]. Néanmoins, ce désavantage peut être à nouveau compensé par la respiration buccale.

Par la suite, l'air doit atteindre l'arbre trachéo-bronchique en franchissant le larynx. Pour réduire les résistances inhérentes à ce passage, l'ouverture de la glotte à un diamètre maximal va ainsi permettre d'optimiser la capacité respiratoire. Il a été démontré mathématiquement qu'une ouverture glottique optimale est retrouvée lorsque le processus vocal des aryténoïdes tend vers une longueur égale à 70 % du diamètre de la glotte, prenant ainsi une forme de diamant [1].

Negus, en examinant les aryténoïdes de différents animaux, a remarqué un rapport entre leur longueur et l'activité de chaque espèce. Les mammifères les plus rapides, tels que le guépard, le cheval de course ou la gazelle, nécessitant une résistance respiratoire minimale, avaient un processus vocal plus long [1]. En reprenant l'exemple du cheval, la longueur de ses aryténoïdes se rapproche de 70 % du diamètre de la glotte. Chez les reptiles et les oiseaux, la longueur est presque égale au diamètre de la glotte, celle-ci prenant une forme triangulaire à base antérieure lors de l'ouverture, cette disposition étant moins efficace pour la respiration [1].

Chez l'Homme la nécessité de courir vite est supplantée par la nécessité de parler. Nos aryténoïdes sont courts, environ 50 % du diamètre de la glotte, mais nos cordes vocales sont ainsi plus longues, favorisant la phonation. La glotte prend alors une forme de triangle à base postérieure [1]. La varia-

tion de diamètre entre le larynx et la trachée peut aussi influencer le flux d'air en provoquant des turbulences lorsque la différence est marquée, augmentant ainsi la résistance de l'air. Chez les mammifères rapides, le rapport entre les deux diamètres semble être égal contrairement à l'Homme [1]. L'étude de Harrison sur divers animaux a montré qu'aucun ne présente une trachée plus petite que le larynx, ce dernier étant le point de résistance le plus élevé des voies aériennes inférieures (Figure n° 8). Cependant l'étude n'a pas permis d'établir une relation significative entre la vitesse maximale de course et le diamètre de la trachée ou de la glotte chez ces mammifères [22]. En fin de compte, le rétrécissement entraîné par la configuration glottique chez l'Homme ne semble pas représenter un réel obstacle pour les échanges respiratoires au vu de ses besoins quotidiens et des limites inhérentes à ses capacités cardiovasculaires.

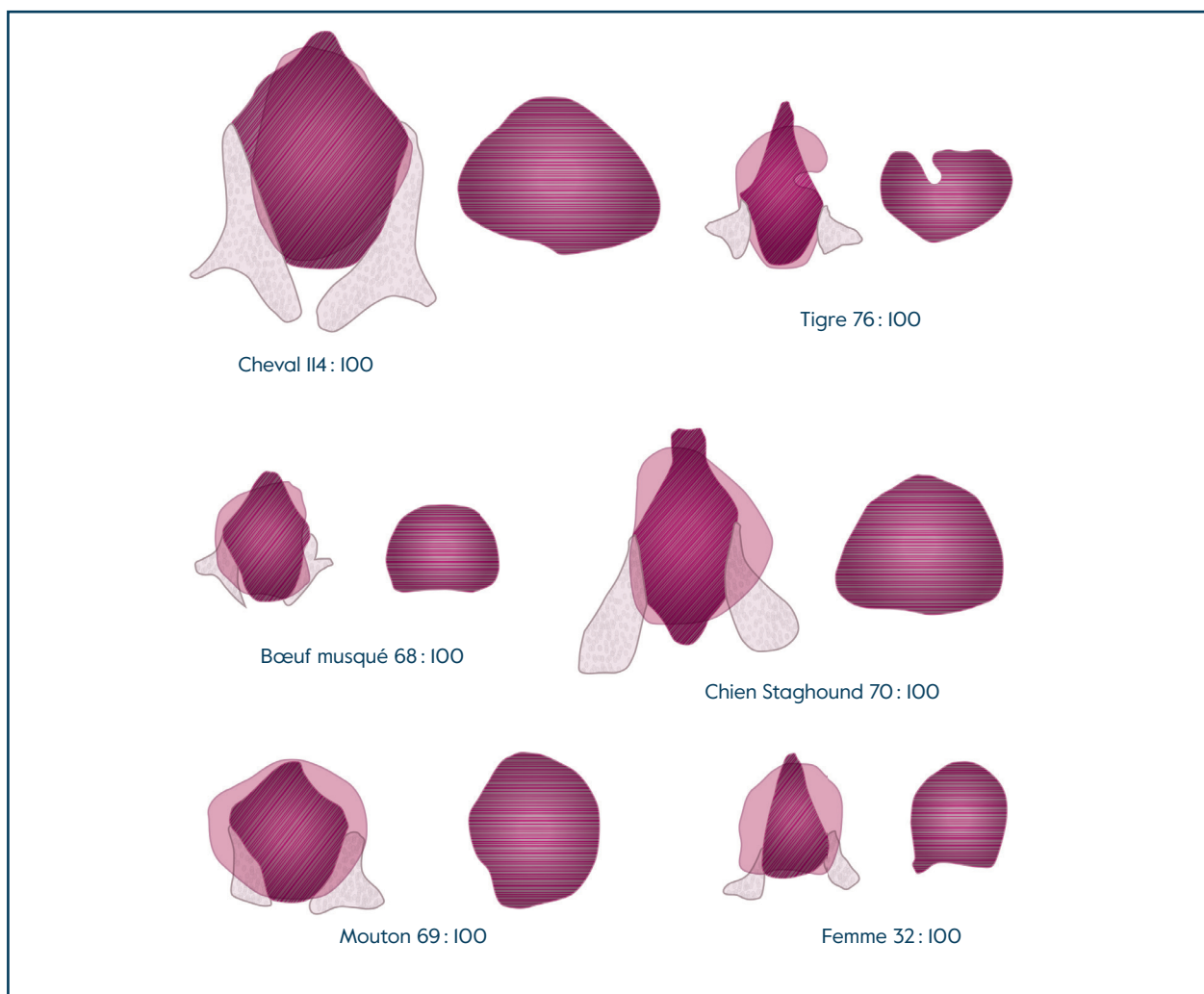


Figure n° 8 : Section transverse de la glotte et de la trachée chez diverses espèces (reproduit de *The Comparative Anatomy and Physiology of the Larynx* de Negus)

## 2.2 Finalement, un rôle majeur dans la régulation de la respiration

Le larynx a évolué au cours du temps pour devenir un organe actif dans la régulation de la respiration. Comme il a été vu précédemment, il existe chez certains poissons une possibilité de respiration



aérienne en plus de la respiration par les branchies. Ces structures respiratoires accessoires vont du simple diverticule aux poumons, avec une glotte dans sa forme la plus rudimentaire, permettant d'empêcher la pénétration d'eau. Chez les *Protopterus*, la respiration aérienne est réalisée en avalant une bouffée d'air par la bouche, qui est forcée puis retenue sous pression dans les poumons grâce à la fermeture de la glotte. L'expiration est permise par relâchement de cette dernière, aidé par la pression hydrostatique sous l'eau sur des parois pulmonaires d'une certaine élasticité. La glotte reste fermée pendant la respiration aquatique par les branchies [25]. Chez les amphibiens, le mécanisme de respiration est similaire, bien que leur système respiratoire soit plus développé avec notamment un larynx musculo-cartilagineux. N'étant dotés ni de côtes, ni d'un diaphragme, le remplissage des poumons est permis par la contraction du plancher buccal. Le plancher buccal s'abaisse permettant à l'air de rentrer par les narines jusqu'à la cavité buccale. Puis, le plancher buccal s'élève alors que la glotte s'ouvre, permettant de forcer l'air dans les poumons. Les échanges gazeux pulmonaires peuvent ainsi avoir lieu grâce à la glotte maintenue fermée. La respiration chez les amphibiens est complétée par la peau et la muqueuse buccopharyngée, riches en vaisseaux sanguins [26,21].

Ce mécanisme de respiration par lequel l'air est maintenu dans les poumons une certaine période par fermeture laryngée est finalement bien adapté pour ces derniers, ainsi que chez les reptiles ou chez les mammifères devant rester immergés sous l'eau un certain temps. Ainsi, le larynx a été crucial dans l'évolution du système respiratoire des vertébrés, agissant non seulement comme une valve de protection, mais aussi comme une composante clé du mécanisme respiratoire.

L'émergence chez les reptiles, les oiseaux et les mammifères de la cage thoracique va permettre la respiration par aspiration. Chez les mammifères, la contraction du diaphragme va créer une dépression thoracique et permettre l'entrée d'air lors de l'inspiration. Les reptiles et les oiseaux ne disposant pas de diaphragme, c'est la contraction des muscles intercostaux et abdominaux qui va permettre la respiration. Dans ce mode respiratoire cyclique par mouvements thoraco-abdominaux, le larynx ne jouera plus un rôle aussi essentiel.

Cependant, son squelette cartilagineux, avec notamment le cricoïde formant un anneau complet soutenant le tractus aérien supérieur, va empêcher l'effondrement de celui-ci pendant la respiration [1,21]. De plus, les mouvements d'adduction et d'abduction de la glotte permis par l'unité crico-aryténoïdienne vont permettre de réguler la résistance à l'écoulement de l'air, favorisant l'hématose au niveau des alvéoles [1,21]. Lors de l'inspiration, les cordes vocales vont s'ouvrir par l'action principale du muscle crico-aryténoïdien postérieur, si bien que l'action synergique du muscle crico-thyroïdien entraînant un étirement des cordes vocales va permettre d'agrandir le diamètre antéro-postérieur de la glotte [21]. Lors de l'expiration, les cordes vocales vont se rapprocher médialement grâce au relâchement partiel du muscle crico-aryténoïdien postérieur [21,27] et à l'action, dans une certaine mesure, des muscles adducteurs (crico-aryténoïdien latéral, inter-aryténoïdien) à l'exception du muscle thyro-aryténoïdien [29]. Lors de l'expiration, la fermeture partielle de la glotte va ralentir le flux d'air sortant, augmentant la pression intra-pulmonaire et favorisant ainsi la distribution de l'air dans les alvéoles distales, ce qui laisse le temps nécessaire aux échanges gazeux. Ainsi, la résistance variable du larynx va permettre un contrôle de la durée de l'inspiration et de l'expiration, donc de la fréquence respiratoire [1]. En effet, il a été remarqué qu'après une trachéotomie chez l'Homme, la fréquence respiratoire avait tendance à augmenter, par suppression du contrôle valvulaire laryngé [29]. La contraction des muscles laryngés intrinsèques précède de quelques millisecondes celle des muscles respiratoires tel que le diaphragme, illustrant bien le rôle régulateur majeur du larynx dans la respiration [1,28] (Figure n° 9).

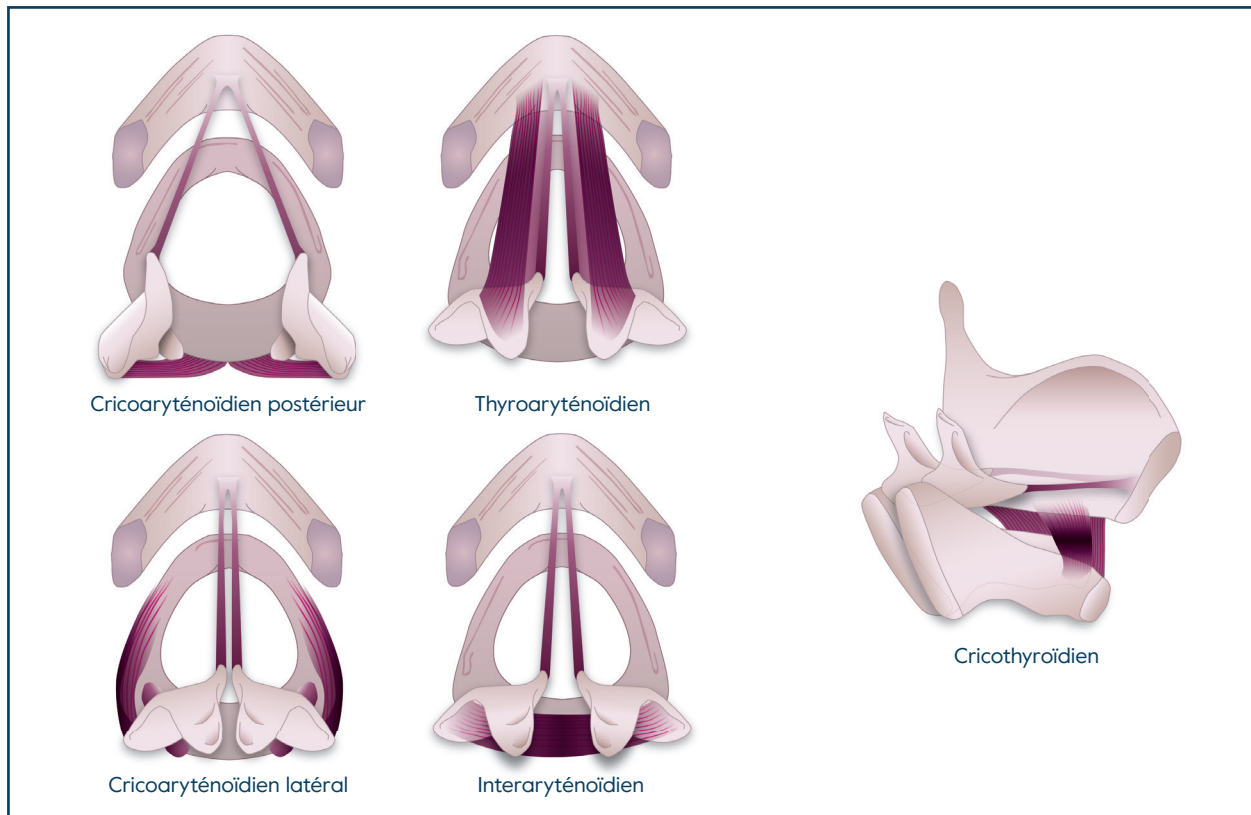


Figure n° 9 : Muscles laryngés intrinsèques.

Les mouvements respiratoires du larynx vont également exercer une influence sur le système circulatoire sanguin. La fermeture partielle de la glotte pendant l'inspiration provoque une chute de la pression intra-thoracique, aidant ainsi le retour veineux au cœur droit, puis vers les poumons pour l'hématose. Le retour sanguin vers le cœur gauche qui en résulte est ainsi augmenté, ce qui élève la pression artérielle systémique. À l'inverse, lors de l'expiration, la fermeture partielle de la glotte augmente la pression intra-thoracique, ralentissant le retour veineux vers le cœur, diminuant légèrement le volume d'éjection cardiaque. Le larynx a ainsi un rôle dans la régulation de la pression artérielle dans une certaine mesure, adaptant le rythme et la profondeur de la respiration en fonction des besoins [1,44].

### III/ PHONATION

Chez les vertébrés, la phonation est la production de sons permise par la vibration des cordes vocales. Celles-ci, mises en adduction, vibrent en phase sous l'effet du flux d'air expiré par les poumons. La fréquence de cette vibration est modulée par la contraction des muscles laryngés qui ajustent la tension des cordes vocales. Cette fréquence fondamentale,  $F_0$ , déterminera la hauteur du son émis. C'est la théorie myoélastique-aérodynamique [32]. L'onde acoustique ainsi produite est filtrée en passant par le conduit vocal (pharynx, cavités nasales et buccale) et crée ainsi les formants. Les formants sont des fréquences indépendantes de la fréquence fondamentale et donnent le timbre ou qualité perceptive de la vocalisation [37]. Chez l'Homme, celle-ci est modulée par les articulateurs (langue, palais, dents

et lèvres) du conduit vocal, produisant les différents phonèmes de la parole [30]. Chez aucun autre animal, la phonation n'a atteint la précision et la complexité qui caractérisent la voix humaine parlée. Cela est rendu possible grâce à l'évolution du larynx sur des millions d'années, devenant aujourd'hui un organe central dans la communication. Cette transformation a été associée à celle du conduit vocal et au développement des systèmes neuronaux centraux. Cette avancée soulève les questions suivantes : pourquoi, quand et comment l'Homme a-t-il acquis cette caractéristique qui lui est propre ?

### 3.1 La phonation chez les vertébrés

Dans le règne animal, plusieurs sens peuvent être utilisés pour la communication : vision, toucher, olfaction, ouïe. Parmi eux, cette dernière s'avère la plus avantageuse. Elle permet d'entendre des sons non intentionnels annonçant l'approche d'un prédateur ou d'une proie, mais également de capter des sons volontaires porteurs de messages et d'y répondre. Ces sons, plus ou moins sophistiqués, peuvent servir à indiquer sa position, avertir d'un danger, attirer un partenaire sexuel, exprimer une émotion. La percussion du thorax des gorilles va exprimer leur colère, le claquement de queue de l'alligator sur l'eau va permettre d'exercer son ascendant ou bien le coassement des grenouilles va attirer un partenaire.

Ces sons ont pour inconvénients d'être restreints dans la diversité des messages pouvant être transmis, d'avoir parfois une puissance sonore limitée, et de nécessiter souvent l'utilisation d'une partie du corps qui pourrait être employée à d'autres fins [1].

Les vertébrés ont l'avantage de posséder un appareil respiratoire, avec notamment des poumons, leur permettant d'émettre des sons plus précis par le modèle « source-filtre ». L'air expiré par les poumons passe par une zone de rétrécissement – le larynx chez les amphibiens, les reptiles et les mammifères ou le syrinx chez les oiseaux [32] – qui va émettre une onde acoustique par phénomène de friction. Cette onde va ensuite être filtrée par le conduit vocal. Cette forme de communication, dite vocale, présente l'avantage de pouvoir être effectuée à distance, sans nécessiter de contact visuel, tactile ou olfactif avec l'interlocuteur [1,30]. Certains animaux, bien que dotés d'un larynx, ne s'en servent pas ou peu pour la phonation. Cela peut s'expliquer par un environnement favorisant une communication non vocale, comme chez la plupart des reptiles. Cela peut également être lié au fait qu'ils possèdent un autre appareil phonatoire, presque tout aussi efficace, comme l'oiseau [1].

Les reptiles et oiseaux, comme vu précédemment, ont un larynx moins avancé que celui des mammifères. Les aryténoïdes sont longues, représentant la majeure partie de la glotte et laissant peu de place aux plis vocaux qui sont courts. Le son émis par la vibration de cette glotte cartilagineuse est donc de moins bonne qualité [1]. De plus, il n'y a pas d'articulation entre les cartilages thyroïde et cricoïde qui sont souvent fusionnés. Par conséquent, la possibilité de bascule du cartilage thyroïde sur le cricoïde par l'action du muscle crico-thyroïdien, pour ajuster la tension des cordes vocales et faire varier la hauteur du son émis, est plus limitée [1].

C'est dans ce contexte que les oiseaux ont développé un autre organe phonatoire situé proche de la bifurcation trachéale : le syrinx (Figure n° 10). L'origine évolutive du syrinx est peu connue mais il est probable que sa position basse l'ait libéré de la fonction de protection des voies respiratoires et ait joué un rôle dans sa grande diversité morphologique, en comparaison avec les larynx des mammifères, moins variés [31]. Il est d'ailleurs intéressant d'observer la présence d'un syrinx bien développé chez les oiseaux arboricoles, qui dépendent de la voix pour rester en contact, alors que les oiseaux vivant dans des environnements ouverts, tels que les aigles et les vautours, n'en possèdent pas [1]. Bien que son anatomie varie grandement d'une espèce à l'autre, le syrinx est communément constitué

de membranes vibrantes internes et externes contrôlées par des muscles s'insérant sur les anneaux cartilagineux trachéo-bronchiques.

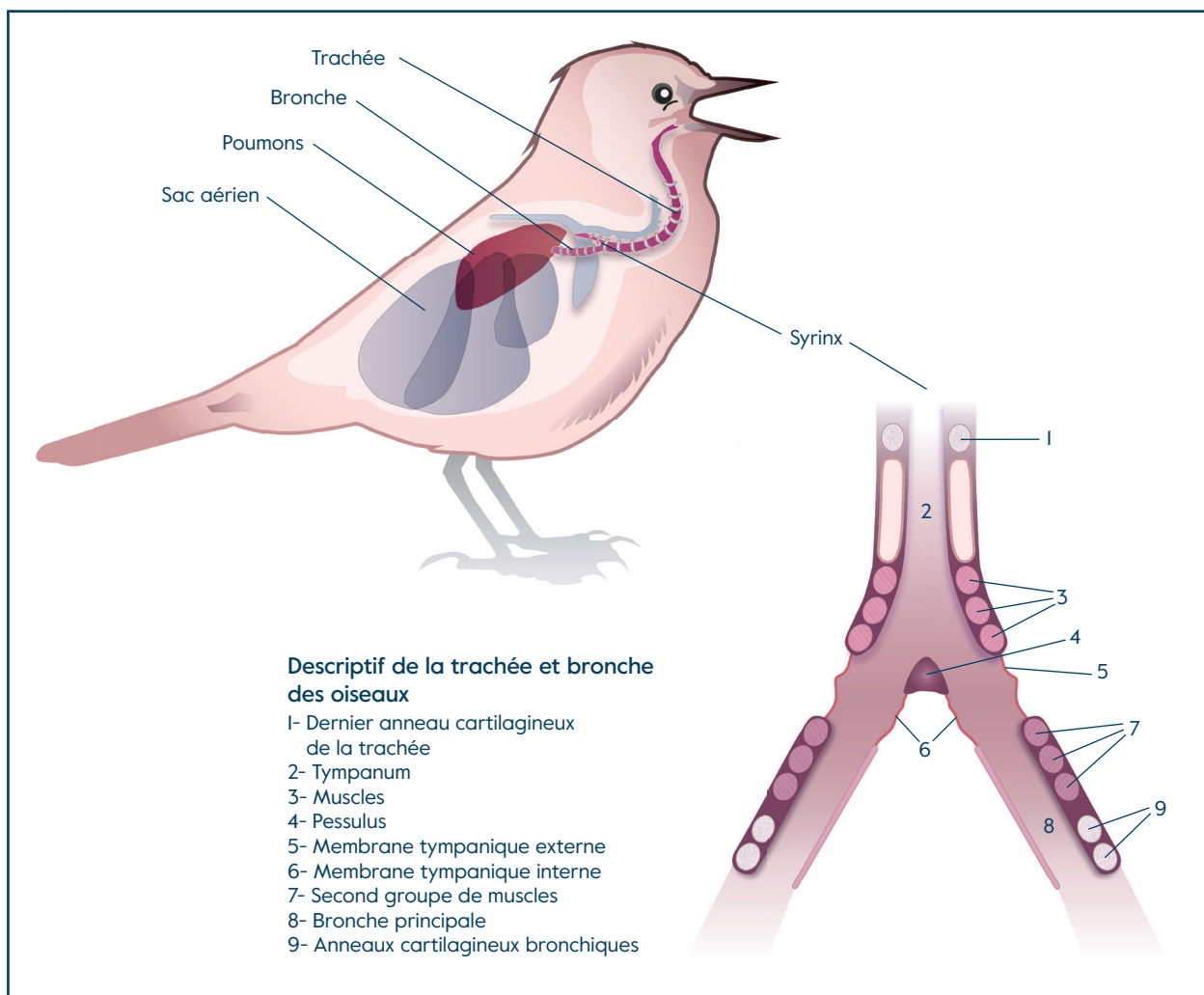


Figure n° 10 : Le syrinx.

Le mécanisme vibratoire de ces membranes et leur composition tissulaire sont sensiblement similaires à celui des cordes vocales des mammifères. Elles sont constituées d'une couche d'épithélium recouvrant un tissu conjonctif lâche, composé de collagène, fibres d'élastine et acide hyaluronique [31]. Leur vibration est influencée par les muscles faisant varier le degré d'ouverture du syrinx lors de la respiration.

Les oiseaux présentent généralement deux sources sonores, une au niveau de chaque bronche, leur permettant de produire deux tonalités indépendamment ou simultanément [31]. L'emplacement du syrinx offre plusieurs avantages. Le premier est lié au système respiratoire des oiseaux. Celui-ci est caractérisé par la présence de sacs d'airs cervicaux, thoraciques et abdominaux reliés aux poumons et permettant de les ventiler indépendamment de l'inspiration et expiration, assurant une oxygénation continue pendant le vol, qui est une activité coûteuse en énergie. Un sac d'air interclaviculaire, entourant le syrinx, va permettre de moduler la fréquence des sons émis par ce dernier en faisant

varier les pressions dans le sac. Ces sacs d'air joueraient également un rôle de caisse de résonance afin d'amplifier les sons. Le deuxième avantage de la localisation du syrinx est qu'il offre un plus long tractus supra-vocal, étant plus bas que le larynx. Cela facilite également la production de sons forts par effet de résonance [31].

Parmi tous les mammifères y compris l'Homme, la mécanique vibratoire du larynx est fondamentalement similaire, basée sur la théorie myoélastique-aérodynamique, décrite précédemment [32]. Il existe cependant des variations anatomiques de la glotte chez certains mammifères pouvant modifier cette dynamique acoustique. Un premier exemple est celui des lions et autres félins du genre *Panthera* qui présentent des cordes vocales avec une structure tissulaire propre, favorisant leur rugissement. La couche profonde de la lamina propria est riche en adipocytes alors que la couche superficielle est composée essentiellement de collagène et d'élastine. Cette graisse en profondeur donne du volume à la corde vocale qui prend une forme rectangulaire, donc plus large et avec une plus grande surface médiane. Cela va permettre de diminuer le seuil de pression phonatoire, facilitant la production de sons de basses fréquences à des intensités élevées qui caractérisent le rugissement. Cette graisse pourrait également jouer un rôle protecteur en amortissant les vibrations intenses tissulaires chez cette espèce [32,33].

Un autre exemple intéressant de modification de l'anatomie glottique est l'existence de la membrane vocale (Figure n° 11). Il s'agit d'une extension de tissu conjonctif à la partie supérieure des cordes vocales. Elle est observée notamment chez les primates non humains et les chauves-souris. Chez ces dernières, elle est très fine, de l'ordre de quelques microns de diamètre. Elles vont être capables de vibrer à très haute fréquence, produisant des ultrasons permettant le processus essentiel d'écholocation [32,34]. Chez les primates, des études ont montré qu'elle était la source principale de la production vocale à la place des cordes vocales. Elle est capable de vibrer à plus haute fréquence et pour un seuil de

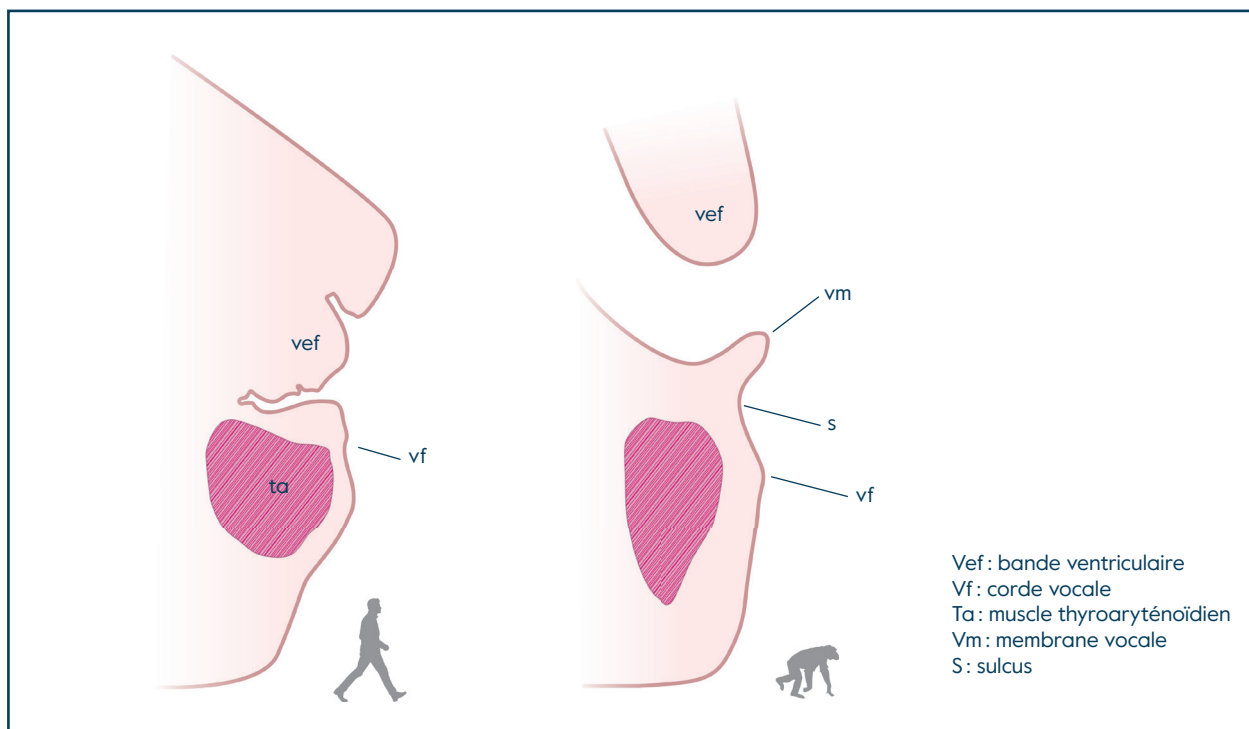


Figure n° II : La membrane vocale chez les primates.

pression phonatoire plus bas, augmentant ainsi la hauteur et l'intensité de la vocalisation pour un moindre effort, améliorant donc l'efficacité de la phonation pour ces mammifères. Cependant, il a été observé que les membranes vocales rentrent en collision de façon irrégulière, parfois en retard de phase avec les cordes vocales, et favorisent des phénomènes non linéaires qui se traduisent par une instabilité vocale. Chez l'Homme, la perte des membranes vocales, et donc de l'instabilité phonatoire associée, va améliorer la perception des fréquences des formants qui véhiculent la majeure partie des informations phonétiques du langage humain [32,34,35].

Pour permettre la phonation stable et précise caractéristique de l'humain, un contrôle fin des muscles laryngés, et notamment de la tension, longueur et masse des cordes vocales est nécessaire, grâce à l'action du muscle thyro-aryténoïdien. Lors d'études [1,45] comparant l'anatomie laryngée de l'Homme à certaines espèces de primates (marmouset, macaque), il a été mis en évidence une différence anatomique notable du muscle thyro-aryténoïdien. Chez ces primates, ce dernier forme un simple faisceau restant à l'écart du tissu fibro-élastique composant la corde vocale. Chez l'Homme, ce muscle est divisé en deux principaux faisceaux :

- i) un faisceau externe qui s'insère sur la ligne médiane du cartilage thyroïde en avant et remonte en arrière sur la partie antérolatérale de l'aryténoïde. Une partie de ces fibres rejoignent, vers le haut, la partie inférieure de l'épiglotte et le pli ary-épiglottique, constituant le muscle thyro-épiglottique ;
- ii) un deuxième faisceau interne s'insère sur la ligne médiane du cartilage thyroïde et sur le processus vocal de l'aryténoïde, formant le muscle vocal qui constitue la majeure partie de la corde vocale et est en relation étroite avec le tissu fibro-élastique de celle-ci. En effet, les fibres du muscle vocal sont comme entremêlées avec les fibres du ligament vocal. Ainsi le muscle thyro-aryténoïdien chez l'Homme peut avoir un meilleur contrôle sur la corde vocale que chez les autres primates.

Bien qu'il existe des variations de l'anatomie glottique chez les mammifères, il y a également une certaine diversité de morphologie de tractus vocal. Chez la plupart d'entre eux, le larynx est situé haut dans le cou, mettant en contact l'épiglotte et le palais pour favoriser la déglutition et l'olfaction. Sur la base de cette configuration, les sons laryngés devraient traverser les cavités nasales pour rejoindre l'extérieur, la cavité buccale étant exclue. Les cavités nasales étant de moins bons amplificateurs, l'intensité de la vocalisation serait moindre de quelques décibels [32]. De plus, le son ne passant pas par la cavité buccale, celui-ci ne pourrait pas être modulé par ses articulateurs. Néanmoins, il a été observé chez divers mammifères qu'il y avait un abaissement du larynx durant la phonation, permettant de dégager l'espace pharyngé et de le faire communiquer avec la cavité buccale, pouvant jouer son rôle d'amplificateur et d'articulateur [32]. Chez le loup, c'est le basculement postérieur de la tête lors du hurlement qui va permettre de désengager l'épiglotte du palais [1].

Chez les mammifères, le contrôle des articulateurs, principalement la langue et les lèvres, est généralement limité, ce qui rend les formants moins variés par rapport à l'Homme, ne permettant pas la parole [30]. Cependant, les formants chez les mammifères non humains peuvent tout de même présenter un rôle communicatif. La morphologie des voies vocales étant variable d'un individu à l'autre, les formants peuvent alors permettre l'identification de l'individu, comme c'est le cas pour le lémur à ventre roux [30,37].

De plus, il a été démontré que la longueur des voies vocales était proportionnelle à la taille du corps d'un individu. À l'inverse, la longueur du tractus vocal est inversement corrélée à la fréquence des formants émis. Ainsi, un animal de grande taille avec un long tractus vocal aura tendance à fournir une vocalisation perçue comme plus grave. L'élongation du tractus vocal observée chez de nombreuses

espèces de vertébrés aurait donc possiblement pour rôle d'exagérer la taille perçue du corps de l'individu, pouvant alors jouer un rôle dans l'attraction des femelles et l'intimidation de rivaux [30,32,37]. Chez plusieurs espèces de cerfs d'Eurasie, la descente du larynx est permanente. Chez les mâles en période de rut, les muscles sterno-thyroïdiens bien développés tractent le larynx encore plus bas, jusqu'au sternum, pour allonger le tractus vocal lors de la phonation. Cela a pour effet de diminuer la hauteur de leur rugissement, ce qui aide à attirer une femelle [32,36].

Un autre exemple d'allongement du tractus vocal est le proboscis ou trompe. Il s'agit d'une extension des cavités nasales qui est présente chez les éléphants, les tapirs, les musaraignes et les singes proboscis. Chez ces derniers, seuls les mâles possèdent cette caractéristique anatomique, qui pourrait avoir une fonction acoustique en abaissant la fréquence des formants émis pour attirer les partenaires femelles [32].

Chez les êtres humains, le larynx est initialement positionné haut chez les nouveau-nés, mais il descend progressivement au cours des premiers mois de vie. Une deuxième descente de quelques centimètres, spécifique au sexe masculin, est observée à la puberté [38]. Cette adaptation morphologique confère aux hommes une voix plus grave et plus imposante que celle des femmes.

Un dernier exemple intéressant de modification du tractus vocal chez les vertébrés est la présence de sacs aériens. Ces sacs d'air, reliés aux poumons chez les oiseaux, certains reptiles et certains poissons, jouent un rôle premier dans la respiration [1,32]. Bien qu'ils soient parfois impliqués dans la phonation, ils doivent être distingués des sacs d'air « vocaux », communiquant directement avec le conduit vocal.

Ceux-ci sont retrouvés chez certains primates non humains et les anoures, dont font partie les grenouilles et les crapauds. Chez les individus mâles de ces derniers, le sac vocal est une évagination du plancher buccal qui peut être unique ou paire. L'air expulsé des poumons passe par le larynx et gonfle le sac qui sert alors de caisse de résonance pendant la phonation. Cela permet d'amplifier les vocalisations, attirant ainsi les individus femelles durant la saison de reproduction. Chez certaines espèces d'anoures, lorsque le sac se dégonfle, l'air retourne aux poumons via le larynx, permettant une nouvelle vocalisation inspiratoire. Cela a l'avantage d'augmenter le taux de vocalisation [39].

Chez les primates non humains, les sacs d'air sont reliés au larynx et peuvent avoir différentes localisations anatomiques : ventriculaire latéral, sous-hyoïdien, sous-glottique et dorsal (Figure n° 12). L'anatomie et la distribution de ces différents types de sacs varient entre les espèces et ne sont pas encore bien établies. On retrouve essentiellement chez les grands singes des sacs aériens de type « ventriculaire latéral » [40]. Ceux-ci communiquent avec le larynx entre les cordes vocales et les bandes ventriculaires. Lorsqu'ils se gonflent d'air à l'expiration, ils occupent l'espace sous-cutané cervico-thoracique en passant entre le cartilage thyroïde et l'os hyoïde [45]. Ces sacs d'airs joueraient un rôle d'amplification des vocalisations, permettant à ces dernières de couvrir de plus grandes distances [42]. De plus, l'air expiré riche en dioxyde de carbone remplissant ces sacs est ré-inhalé dans les poumons à l'inspiration ce qui permettrait de limiter l'hyperventilation occasionnée par la production de vocalisations longues et répétées chez certaines espèces [43]. Par ailleurs, la présence de ces sacs d'airs augmenterait la diversité des résonances du tractus vocal permettant de produire des sons plus variés et complexes [42]. En autorisant des vocalisations plus puissantes, efficaces et diversifiées, ils facilitent ainsi la communication à longue distance à moindre effort, l'attraction d'un partenaire ou la défense d'un territoire. Bien qu'il existe un manque de données permettant de confirmer ces hypothèses sur des sacs d'air réels, ces derniers semblent constituer un avantage sélectif chez les primates non humains [41].

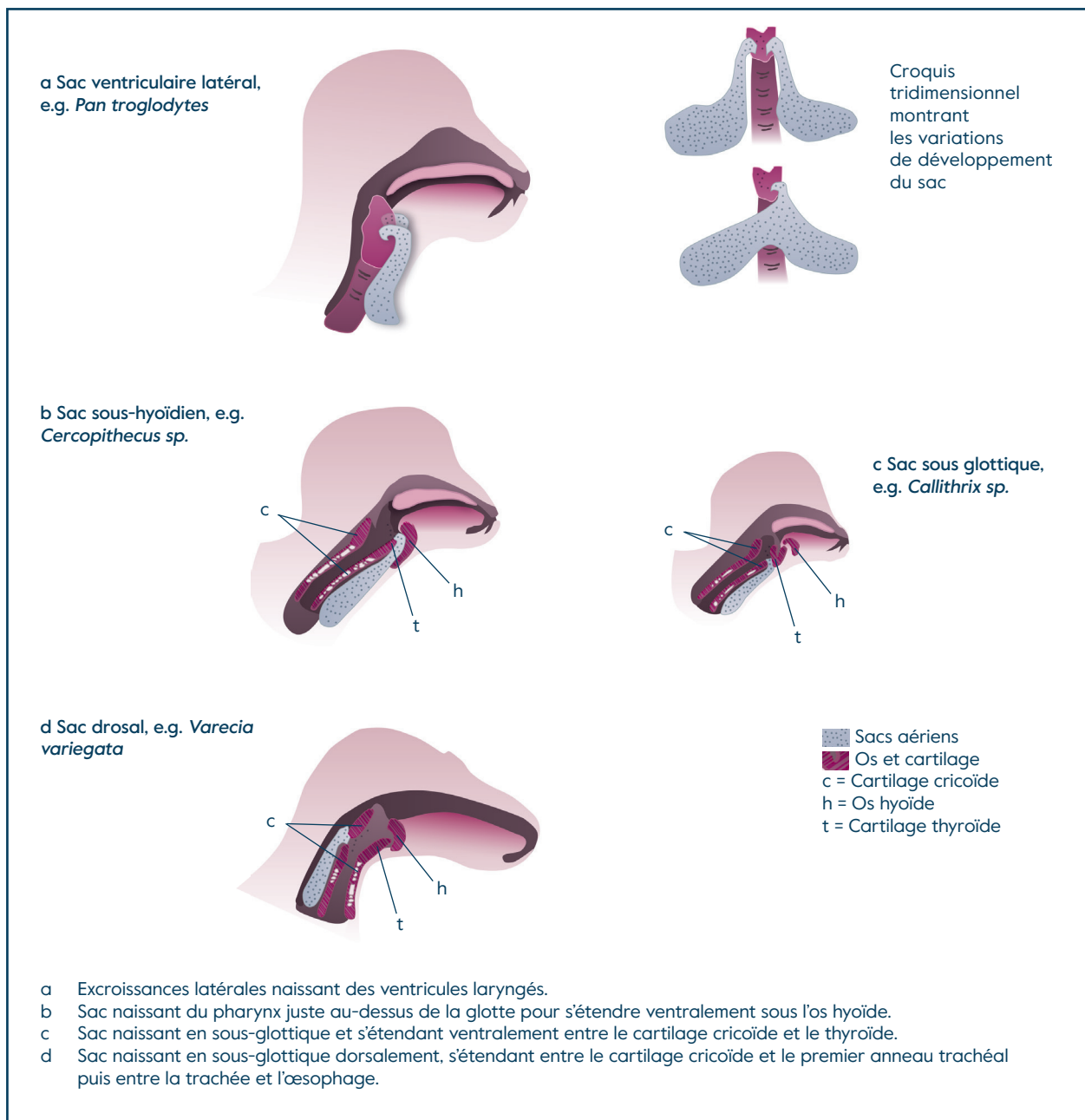


Figure n° 12: Les sacs aériens laryngés chez les primates.

Néanmoins, nous avons finalement perdu ces sacs d'air au cours de l'évolution.

La perte de ces sacs vocaux peut être expliquée par le fait qu'ils augmentent la variabilité de l'impédance du tractus vocal, ce qui provoque des phénomènes non linéaires déstabilisant la source vocale. Cela a pour conséquence la réduction de l'effet perceptible des articulations vocaliques.

Les modalités de communication de l'Homme ont évolué, se caractérisant par l'élaboration d'un langage articulé complexe à courte portée et nécessitant un signal sonore stable à la différence des ancêtres primates privilégiant une communication sonore intense et variable [41]. Ces sacs vocaux ont donc très certainement disparu lors de l'émergence de la communication vocale complexe chez l'Homme. Les ventricules de Morgani, entre les bandes ventriculaires et les cordes vocales, constitueraient ainsi le vestige des sacs vocaux (Figure n° 12).

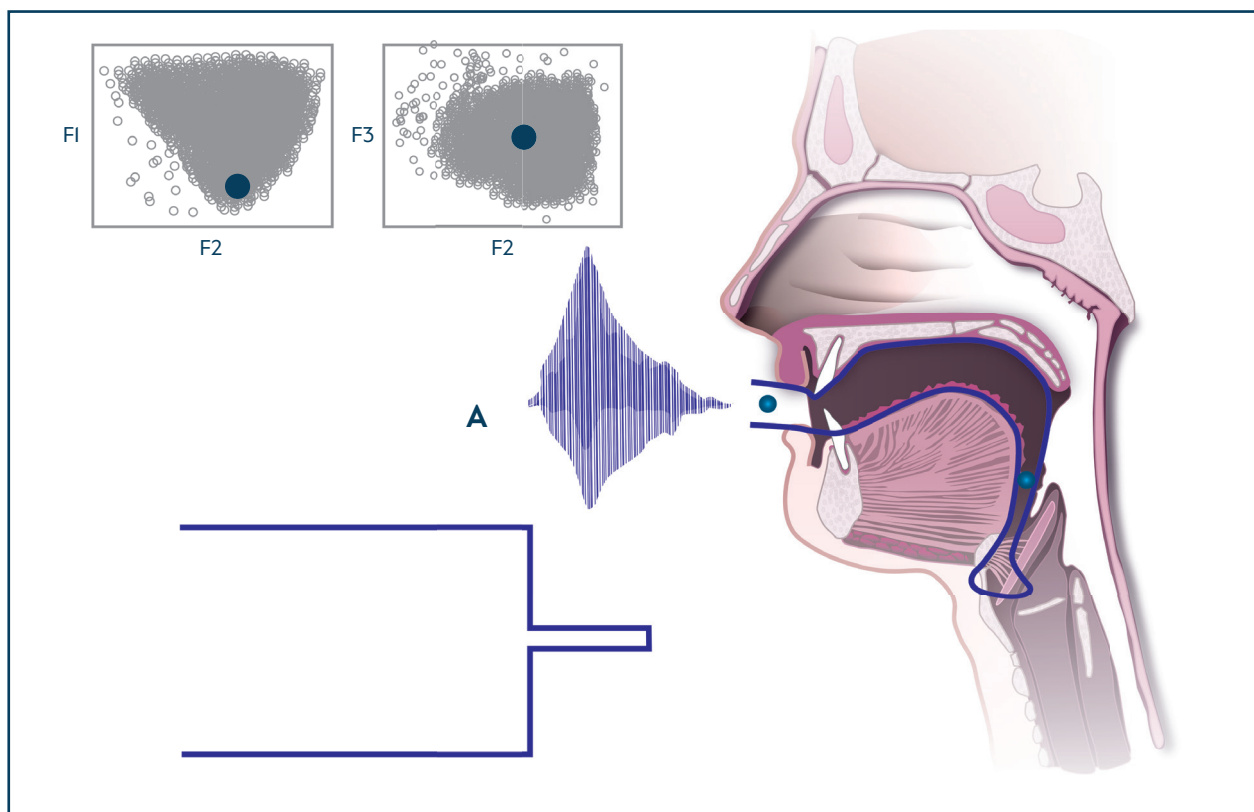


Finalement, bien que l'anatomie et la physiologie vocale des mammifères soient proches de celle de l'Homme, seul ce dernier a acquis la parole pour communiquer.

### 3.2 Acquisition de la parole chez l'humain

La parole est la production de sons articulés qui forment les phonèmes composant le langage. Le langage est un système communicatif complexe permettant l'expression d'une pensée de diverses manières : verbale par la parole mais également écrite ou paraverbale par la gestuelle. La parole est donc la manifestation concrète du langage à travers la voix. Ainsi, la parole dépend essentiellement des capacités vocales tandis que le langage dépend de capacités cognitives. L'apparition de la parole chez l'Homme est de ce fait sous-tendue par l'acquisition d'un tractus vocal et de capacités intellectuelles favorables à son élaboration, influencés par des pressions sélectives environnementales et sociales [37,56]. C'est pourquoi l'appréhension de cette évolution chez l'Homme nécessite une approche multidisciplinaire. Déterminer le moment et les circonstances de l'émergence de la parole dans la lignée humaine demeure encore actuellement un défi scientifique. Préalablement, la compréhension de la physiologie de la voix parlée, basée sur la théorie « source-filtre », a permis de cibler les organes à étudier pour mettre en lumière les évolutions ayant entraîné son apparition chez l'Homme. Les primates actuels partagent avec l'Homme un même ancêtre commun Hominine, encore inconnu. Ainsi, l'étude des primates actuels et l'étude des fossiles hominines se sont imposées comme deux axes importants de recherche pour comprendre l'origine de la parole [46,56].

Le conduit vocal est composé essentiellement de tissus mous qui ne se conservent pas après la mort. Ainsi, aucune preuve directe de sa forme exacte n'a été conservée chez nos ancêtres, ce qui complique la détermination de leur capacité à produire les voyelles fondamentales du triangle vocalique, essentielles à la parole [47] (Figure n° 13).



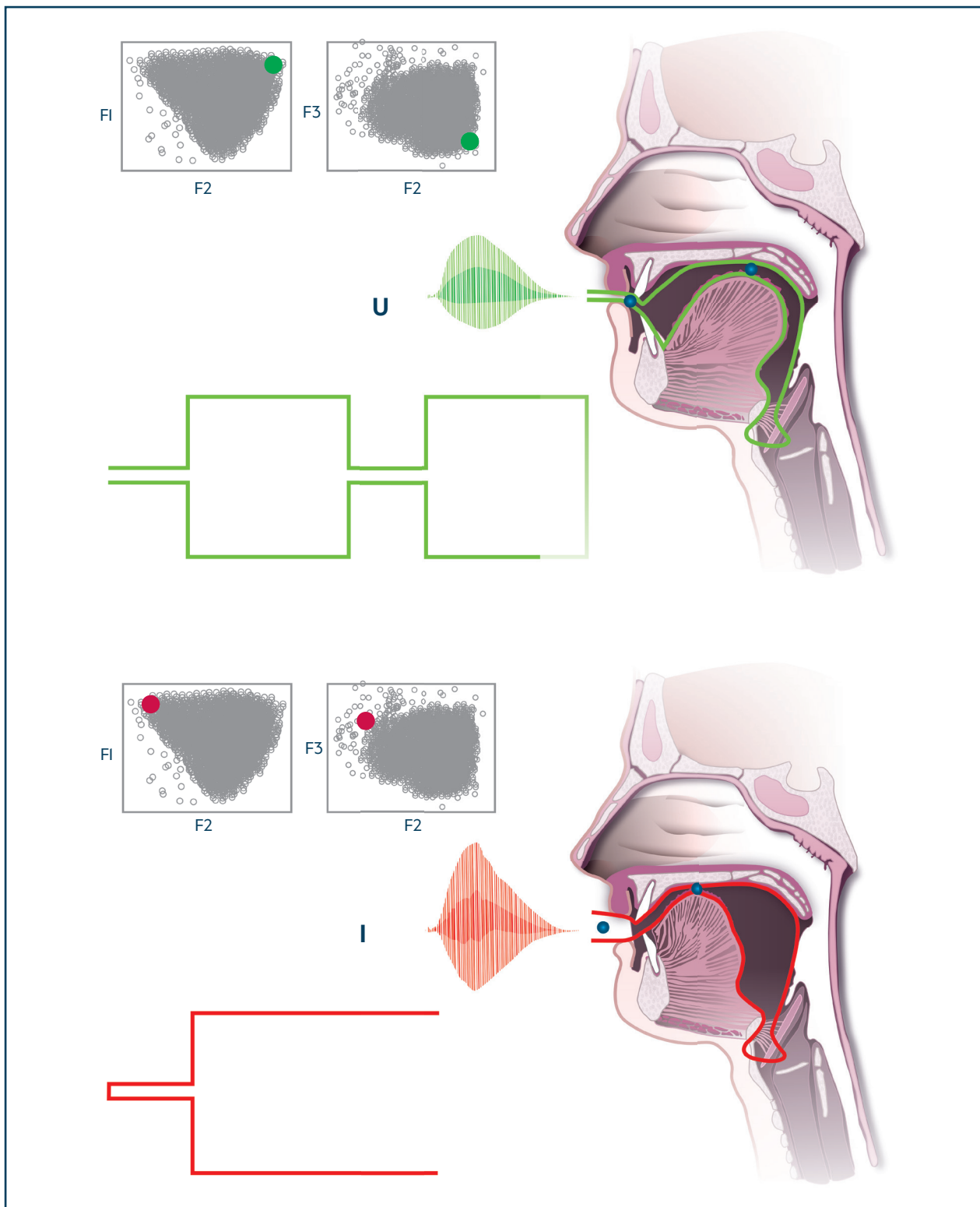


Figure n° I3 : Configuration vocale des voyelles i, a, u (reproduit de *Considérations ontogénétiques et phylogénétiques concernant l'origine de la parole* par Boë)

Les voyelles de la parole humaine sont déterminées essentiellement par trois fréquences de formants [47] :

- F1 correspond à l'aperture c'est-à-dire la hauteur de la langue par rapport au palais dans la cavité buccale.
- F2 correspond à la position horizontale de la langue d'avant en arrière dans la cavité buccale.
- F3 correspond à la position des lèvres arrondies ou étalées.

Les scientifiques ont eu pour défi de modéliser ce conduit vocal à partir des ossements fossilisés retrouvés de nos ancêtres, notamment l'*Homo neanderthalensis*. L'os hyoïde est intéressant car il est le seul os du tractus vocal. Il supporte la langue et le larynx y est suspendu, le plaçant au cœur des mouvements de déglutition et de parole. Connaître la position de l'os hyoïde permettrait de déterminer la position du larynx et donc la taille et la forme du tractus vocal supra-laryngé, en s'aidant des autres repères osseux crânio-faciaux et du rachis cervical. Cependant, l'os hyoïde est rarement retrouvé fossilisé du fait de sa petite taille. Même s'il se fossilise, restituer sa position de façon fiable est délicat. En effet, il ne s'articule avec aucun autre os, le rendant mobile dans les plans horizontal et vertical lors de la déglutition et de la parole [48].

Des scientifiques vont porter leur attention sur un autre repère anatomique pour déterminer la position du larynx chez nos ancêtres : l'angulation de la base du crâne. En effet, des études chez des mammifères ont mis en évidence une relation constante entre l'angulation de la base du crâne et la position du larynx dans le cou [49]. Chez les primates non humains et les nourrissons humains, le larynx est situé haut dans le cou et la base du crâne est peu fléchie alors que chez les humains adultes, la base du crâne est fléchie et le larynx situé bas dans le cou [50]. Lieberman et Crelin vont mettre en évidence, dans les années 1970, que l'angulation basicrânienne entre des primates actuels et celle du fossile néandertalien de La Chapelle-aux-Saints sont similaires, suggérant que le larynx de cet ancêtre était également haut placé dans le cou. Sur la base de ces résultats, le tractus vocal de cet hominine a été reconstitué, et il a été mis en évidence que sa cavité pharyngée était plus petite que la nôtre et proportionnellement plus petite par rapport au segment buccal du tractus vocal (Figure n° 14). Ainsi, la langue reposant principalement dans la cavité buccale et étant limitée dans ses mouvements, ne

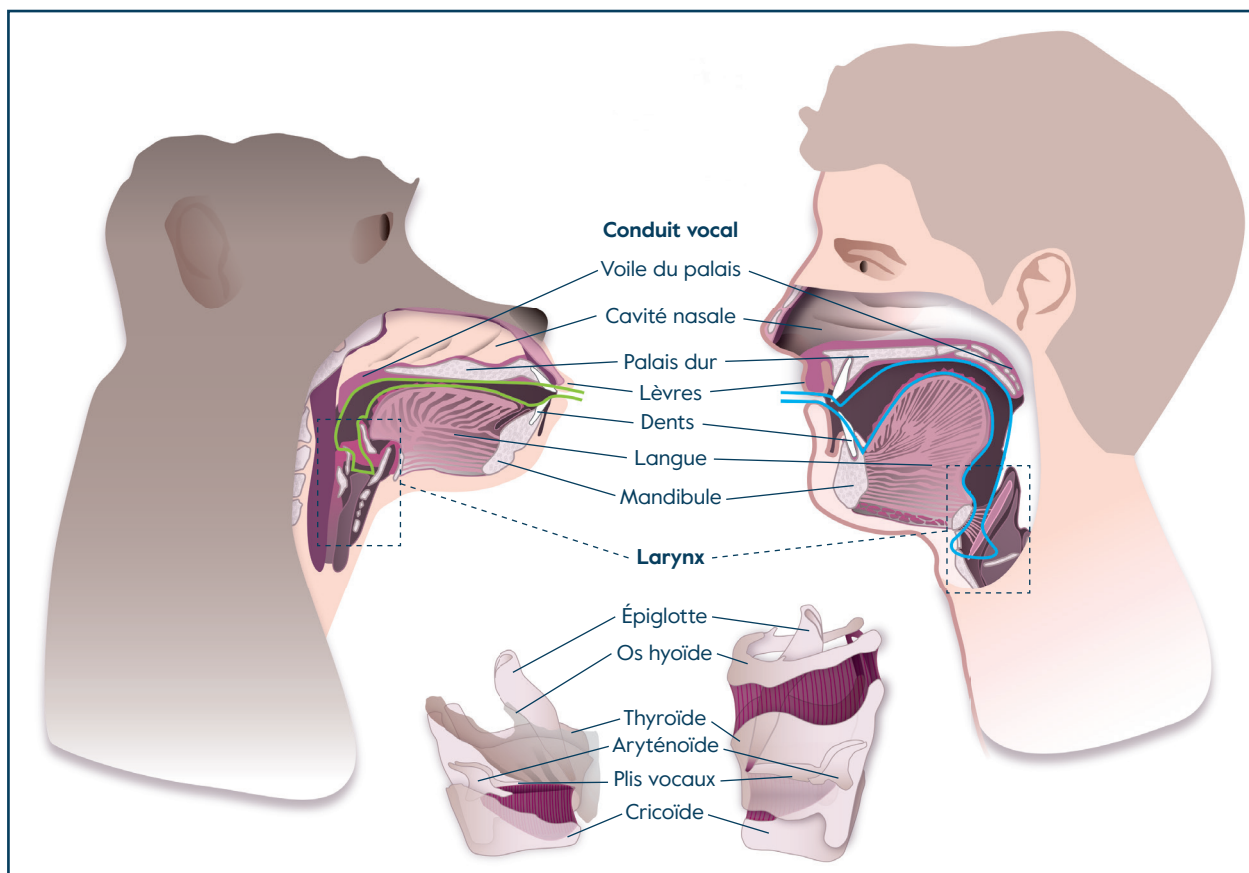


Figure n° 14 : Configuration du tractus vocal selon la position du larynx.

pourrait pas produire les voyelles fondamentales de la parole. Un larynx abaissé et un grand pharynx sont ainsi considérés comme des caractéristiques anatomiques clés pour la parole humaine moderne d'après Lieberman et Crelin [50]. Un début de flexion de la base du crâne a été observé chez des membres du genre *Homo erectus* tandis que la flexion complète, comparable à celle de l'Homme moderne, a été observée chez les premiers individus *Homo sapiens*. Ces observations permettraient de dater l'apparition du langage entre 300 000 et 400 000 ans [49].

Finalement, les données d'études scientifiques plus récentes ne démontrent aucune corrélation fiable entre l'angle basi-crânien et la position du larynx [51,52,53]. Ces données rendent les reconstructions des voies vocales basées sur l'angle basi-crânien seul non recevables.

En étudiant l'ontogénèse chez l'Homme [51], il est retrouvé que la flexion de la base du crâne et la croissance du conduit vocal ne se produisent pas au même moment au cours du développement et pas dans les mêmes proportions. En revanche, une relation évolutive linéaire est mise en évidence entre la position de l'os hyoïde, donc du larynx, et celle de la mandibule. En effet, certains auteurs [54] affirment que la mandibule, l'os hyoïde et le larynx sont liés par les mêmes processus de développement embryologique mais qu'ils sont indépendants de ceux du rachis cervical. Cependant, des études génétiques sur les gènes HOX et non HOX, qui interviennent dans la croissance osseuse de la tête et du cou, ne soutiennent pas ces assertions. Lors de l'embryogénèse, l'ossification de la partie antérosupérieure de la tête, du maxillaire et de la mandibule serait médiée par les gènes non HOX alors que les gènes HOX seraient responsables de l'ossification de l'occiput, de la base du crâne, de l'os hyoïde et du rachis cervical (Figure n° 15).

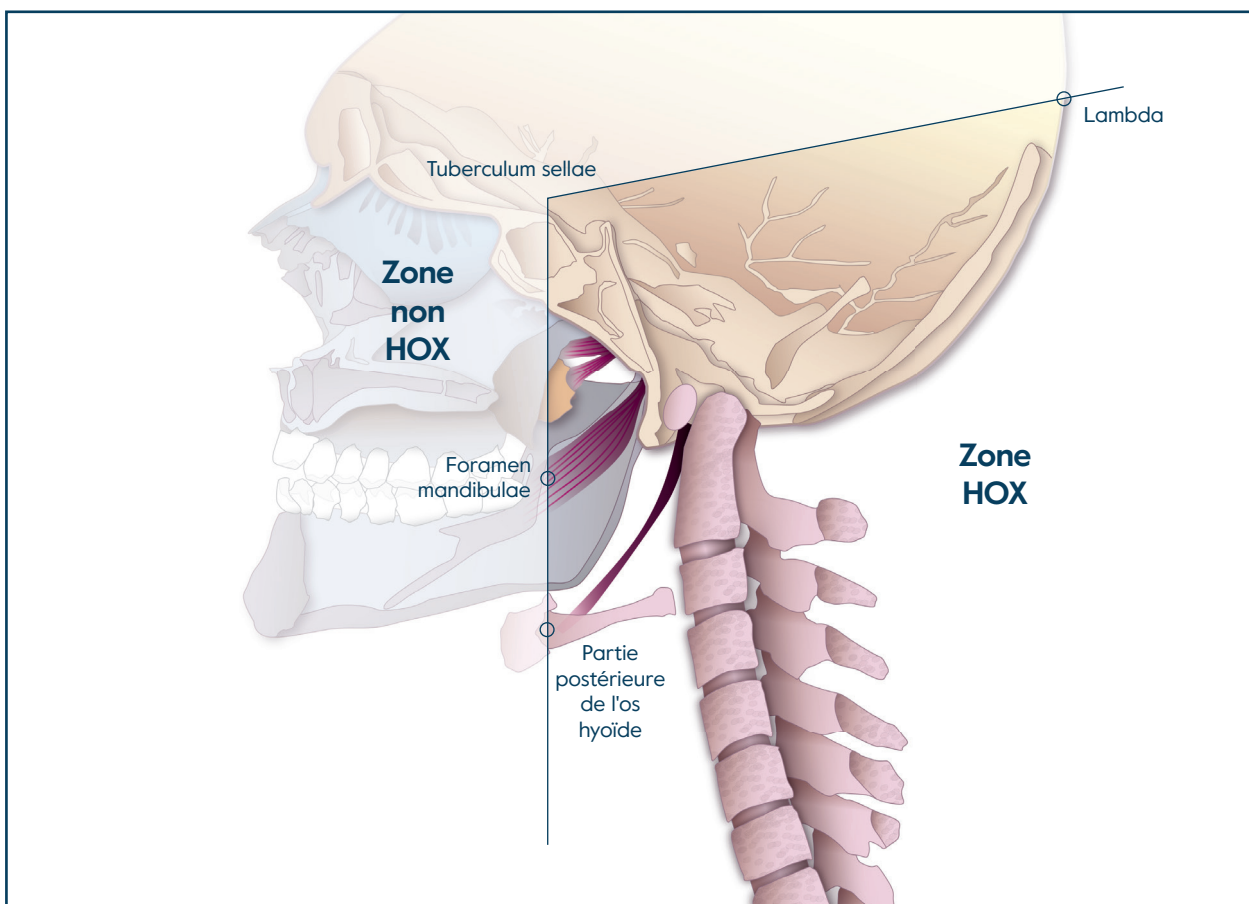


Figure n° 15 : Zones d'expression des gènes HOX et non HOX.

Finalement, nous pouvons retenir que le développement de l'os hyoïde est étroitement lié à celui de la base du crâne, de la mandibule et du rachis cervical au milieu desquels il est situé [48].

Boë *et al.* ont modélisé les possibles limites du conduit vocal d'un Homme de Néandertal à partir des données anthropométriques du crâne, du rachis cervical et de l'os hyoïde de La Chapelle-aux-Saints, La Ferrassie et Kebara [52,53]. Ils ont mis en évidence que la portion buccale du conduit vocal était probablement plus longue, tandis que la portion pharyngée était probablement similaire au conduit vocal de l'Homme moderne. Le larynx de nos ancêtres Néandertaliens était donc possiblement positionné bas dans le cou.

Les études acoustiques sur cette modélisation de conduit vocal néandertalien montrent que nos ancêtres présentaient les capacités anatomiques vocales favorables à la parole, et que la descente du larynx n'est pas responsable de l'émergence de la parole chez l'Homme [52,53].

Parallèlement, des études sur différentes configurations de conduit vocal de primates vivants, lors de mouvements oro-faciaux (divers cris, moments d'alimentation, claquement de lèvres), ont permis de mettre en évidence que leur conduit vocal est capable de produire les voyelles autorisant l'élaboration d'une communication linguistique, même si différente de celle de l'Homme [55]. Ces études montrent donc que la forme et longueur des portions du conduit vocal importent peu, mais que c'est le contrôle des articulateurs, à savoir la langue, les lèvres et la mâchoire, modulant le tractus vocal, qui permet de produire les voyelles fondamentales de la parole [52,53,55].

Si la descente du larynx n'est pas une évolution guidée par son avantage acoustique, d'autres hypothèses ont été formulées. DuBrul [56] a associé la descente du larynx à l'acquisition de la bipédie dans la lignée humaine. Cependant, d'autres espèces animales bipèdes, comme le kangourou ou l'orang-outan, ne présentent pas d'abaissement du larynx [37]. Une autre hypothèse est basée sur le fait que la fréquence des formants reflète la taille d'un individu. Ainsi, la descente du larynx vise, en allongeant le tractus vocal, à exagérer la perception de la taille du corps en abaissant la fréquence des formants émis. Pour appuyer cette idée, on peut rappeler l'exemple des mâles humains qui présentent un abaissement sexuellement dimorphe du larynx à la puberté et des cerfs d'Eurasie mâles qui abaissent un peu plus leur larynx lors de phonation en période de rut, pour attirer une partenaire femelle [32,36,37].

Finalement, les mécanismes qui régulent la descente du larynx restent encore inconnus mais ne semblent pas être guidés par l'acquisition de la parole. Pour dater son apparition dans la lignée humaine, la position du larynx n'est ainsi pas un élément déterminant. La disparition, chez nos ancêtres, de la membrane vocale et des sacs vocaux, peut être un indicateur de l'apparition de la phonation articulée complexe, nécessitant des vocalisations stables et intelligibles [35]. Grâce à l'étude de fossiles d'os hyoïdes, on peut estimer la date de la disparition des sacs vocaux. En effet, chez les primates actuels, la présence d'un sac aérien coïncide avec la présence de la bulle sur l'os hyoïde (Figure n° 16). La bulle est une extension de cet os en forme de tasse, gardant ouverte la connexion entre le tractus vocal et les sacs aériens pharyngés [41].

On peut donc estimer que la perte des sacs vocaux aurait eu lieu entre *Australopithecus afarensis* qui présentait une bulle il y a 3,3 millions d'années, et *Homo Heidelbergensis* il y a environ 600 000 ans, qui n'en avait plus [41].

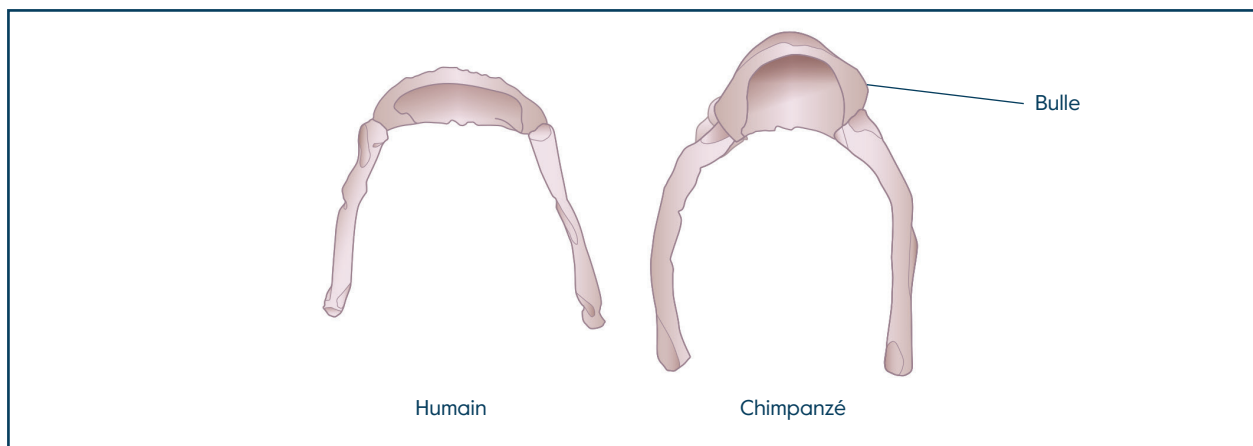


Figure n° 16 : La bulle de l'os hyoïde.

S'il a été démontré que nos ancêtres Néandertaliens possédaient très certainement les capacités vocales à produire des sons articulés, au même titre que les primates actuels, il n'est pas certain qu'ils possédaient les capacités cérébrales pour élaborer un langage [46,50].

En effet, bien que l'étude de l'origine de la parole passe par celle des capacités anatomiques périphériques, il est primordial de comprendre les mécanismes neuronaux permettant l'élaboration et l'apprentissage du langage, ainsi que le contrôle fin du larynx et des articulateurs permettant son expression orale. Les neurosciences et la génétique sont au cœur des recherches permettant la compréhension de ces mécanismes cérébraux.

La découverte d'un syndrome rare entraînant une apraxie verbale dès l'enfance a permis la découverte du gène FOXP2, impliqué dans cette maladie. Des études ont mis en évidence le rôle majeur de ce gène dans le développement embryonnaire de circuits neuronaux sous-corticaux impliqués dans la planification et la production motrice de la parole chez l'Homme.

Ainsi, une atteinte du gène FOXP2 semble entraîner des déficits de parole et de langage chez les humains, un apprentissage vocal altéré chez les oiseaux chanteurs, et des déficits d'apprentissage moteur chez les souris [57]. Bien que ce gène soit présent chez la plupart des espèces de vertébrés, il existe des différences dans la séquence protéique de ce gène par rapport à l'Homme. Les gènes FOXP2 de la souris et de l'Homme sont séparés par trois mutations tandis que celui du chimpanzé ne présente qu'une mutation différente de la version humaine [57].

Krause et ses collègues [58] ont permis de mettre en évidence que les Néandertaliens portaient un gène FOXP2 identique à celui des humains actuels, avec les deux seules mutations qui diffèrent entre l'Homme et le chimpanzé. Ces résultats suggèrent que ces changements génétiques se sont produits chez l'ancêtre commun des humains modernes et des Néandertaliens, il y a 300 000-400 000 ans. Le gène FOXP2 offre un élément supplémentaire permettant d'estimer l'émergence des capacités vocales et de l'élaboration du langage, propres aux humains, même s'il ne peut à lui seul répondre entièrement à cette question.

## POUR ALLER PLUS LOIN, RENCONTRE AVEC LE DR AMÉLIE VIALET À L'INSTITUT DE PALÉONTOLOGIE HUMAINE - MUSÉUM NATIONAL D'HISTOIRE NATURELLE DE PARIS

Bonjour Dr Vialet, pouvez-vous vous présenter ?

« Bonjour, je suis Maître de conférences, paléoanthropologue au Muséum national d'Histoire naturelle de Paris. Je suis spécialiste de l'évolution du complexe crânien des premiers hominines eurasiatiques. Je coordonne l'étude « Origins of speech-from bones to sound » pour laquelle l'équipe est accueillie à l'Institut des sciences du calcul et des données de Sorbonne Université qui vise à définir la capacité de langage au cours de l'évolution humaine. »

- Comment, en tant que paléoanthropologue, étudiez-vous le conduit vocal chez l'Homme en vous basant sur des ossements fossilisés ?

« Tout d'abord, lors de la découverte d'un spécimen on va analyser ses caractéristiques pour le dater et déterminer à quel genre, quelle espèce il appartient. Sur des fossiles plus ou moins complets, on va analyser principalement le crâne mais également la mandibule, le rachis cervical et l'os hyoïde, s'il est présent.

En Europe, les premiers fossiles qui ont été découverts sont les Néandertaliens, qui étaient contemporains des Homo sapiens. C'est une espèce qui s'est finalement éteinte mais qui nous a quand même transmis un peu de génétique parce qu'il y a eu bien avant des métissages avec les premiers Homo sapiens. Les Néandertaliens ont des caractéristiques morphologiques assez particulières, donc ils sont facilement reconnaissables. Ils ont notamment une base du crâne plus plate et allongée que nous et un bourrelet au-dessus de chaque orbite qu'on appelle le torus supra-orbitaire. En examinant ces caractéristiques, et en les comparant aux similitudes ou différences avec des spécimens plus anciens, cela nous permet de mieux comprendre les lignées qui ont évolué vers les Néandertaliens. Dans le cadre de l'étude sur l'origine de la parole, nous voulons étudier la langue, qui joue un rôle majeur. Les tissus mous n'étant pas conservés, nous travaillons sur l'empreinte que laissent ces tissus sur l'os, sous forme de saillies ou fossettes qui vont représenter les points d'insertion musculaire. Sur la mandibule, nous allons analyser la ligne mylo-hyoïdienne, les apophyses pour le génio-hyoïdien et le génio-glosse, la fosse digastrique, les fosses pour le masséter ou le ptérygoïdien médial par exemple. Nous nous rendons compte qu'il existe des différences inter- et intra-espèces finalement.

La question qui va nous intéresser, c'est comment, avec cette morphologie crânio-faciale différente de la nôtre, les Néandertaliens vont être capables de produire des sons et quels types de sons ? Afin de répondre à ces questions, nous allons nous aider de l'imagerie tridimensionnelle pour délimiter le conduit vocal et modéliser les tissus mous, à partir des repaires osseux que nous avons des fossiles. »

- Le langage articulé est permis également grâce au cerveau, à l'origine de son élaboration. Comment en paléoanthropologie peut-on prédire ces capacités ?

« Nous pouvons étudier cela car le cerveau laisse une empreinte sur la face interne de la boîte crânienne. C'est une indication indirecte car, entre le cerveau et l'os, il y a la couche de méninges, mais nous pourrions quand même déterminer les différents lobes cérébraux, le tracé et le développement du

réseau méningé moyen. Chez l'Homme de Tautavel qui est un *Homo heidelbergensis*, probable ancêtre de l'Homme de Néandertal, les lobes frontaux forment à leur extrémité un bec encéphalique qui n'est plus présent chez l'Homme actuel parce que les lobes frontaux se sont nettement développés, gommant cette forme de « bec », ce qui témoigne dans une certaine mesure d'un développement cognitif moins avancé chez cet ancêtre. Nous pouvons également étudier la trace laissée par les branches du réseau méningé moyen, qui sont un témoin du développement du cortex cérébral. Chez les *Homo sapiens*, la branche antérieure va être plus développée avec plus d'anastomoses que la branche postérieure. Un repaire anatomique intéressant est le cap de Broca, empreinte de la troisième circonvolution frontale gauche où se situe l'aire de Broca, impliquée dans la production du langage. Mais depuis l'émergence des neurosciences, nous savons que le langage est plus complexe que cela et implique plusieurs régions du cerveau. Donc, la présence de ce cap de Broca (identifié aussi chez les primates non humains) n'est pas une preuve à elle seule de l'existence d'un langage articulé. Nous sommes finalement assez démunis pour étudier cette question-là avec des os fossilisés, d'autant plus qu'ils ne sont pas toujours entiers, parfois abîmés par des pathologies ou par les processus de fossilisation. Nous pouvons aussi étudier ce que les Hommes produisent, qui est un reflet de leur intelligence et donc de leur capacité à avoir possiblement élaboré un langage complexe. Cela peut être leurs outils en pierre, les éléments de parure, l'art avec les peintures pariétales dans les grottes, l'aménagement de sépultures... »

- Selon vous, parmi tous ces savoir-faire, qu'est ce qui va le plus orienter sur les capacités intellectuelles et notamment sur le développement du langage ?

« Tout ce qui fait appel à l'abstraction, je pense. Le langage c'est fabuleux pour ça, il nous permet d'évoquer des choses abstraites. Si on fait une analogie avec d'autres capacités d'abstraction, ce qu'on appelle les pratiques funéraires pourrait être un équivalent. Néanmoins c'est parfois complexe puisqu'on ne sait pas toujours si le corps a été enfoui pour simplement le protéger ou s'il y avait une réelle symbolique et conscience de l'au-delà à cet instant-là.

Par exemple, nous avons ce moulage d'un enfant inhumé, retrouvé dans le site de Qafzeh situé dans le corridor levantin, sur lequel a été déposé en même temps un bois de cervidé qui est un bois de massacre puisqu'il est resté en connexion avec un bout du crâne. Cela correspond pour nous à un geste vraisemblablement symbolique, spirituel dans ce cas-ci. La sépulture, les peintures pariétales, l'art mobilier sont attribués à *Homo sapiens* qui, nous le savons, a des lobes frontaux et pariétaux plus développés. Donc, dire qu'ils maîtrisaient le langage articulé, ce n'est pas prendre beaucoup de risques ! Les premiers outils découverts en Afrique de l'Est sont datés autour de 3,3 millions d'années et le premier fossile attribué au genre Homo est situé autour de 2,8 millions d'années. Donc, soit nous n'avons pas encore trouvé les premiers Homo de cette époque, soit il est probable que les outils soient une compétence partagée avec d'autres pré-humains. Ce qui reste unique chez ces premiers humains, c'est qu'ils vont conserver la capacité à fabriquer les outils, les développer, les améliorer jusqu'à aujourd'hui. »

- Parlez-moi de votre étude actuelle « Origins of Speech - From Bones to Sounds ».

« Tout d'abord, avant cette étude, il y a eu deux expériences qui ont permis de faire tomber le paradigme de « la descente du larynx », dont l'une réalisée au Centre de recherche de primatologie de Rousset, sur des babouins vivants. Premièrement, des radiocinématographies de macaques en train de déglutir ont montré que les mouvements de langue étaient proches de ceux réalisés pendant



l'articulation produisant les voyelles fondamentales, le fameux triangle vocalique. Donc, nous nous sommes rendu compte que ce serait possible pour eux de produire des sons différenciés comme les nôtres. La deuxième observation a été sur des enregistrements de cris de babouins où l'on se rend compte que la représentation graphique de ces cris rentre complètement dans le triangle vocalique également. Nous pouvons donc penser que ces primates sont « speech ready » puisque leur conduit vocal, bien que différent du nôtre, leur permet de vocaliser.

Dans notre étude « Origins of Speech », l'idée est de générer un modèle biomécanique de langue d'un hominine fossile à partir d'une langue de référence reconstruite par imagerie tridimensionnelle d'un sujet humain vivant. Pour évaluer la fiabilité de ce modèle, nous l'avons testé sur un babouin mort, une femelle qui s'appelle Brigitte, au Centre de recherche de primatologie de Rousset.

Nous avons placé des points de repère osseux sur les vertèbres cervicales, le palais, la mandibule et le crâne qui sont les mêmes utilisés habituellement sur nos fossiles. À partir de l'os uniquement, nous avons généré un modèle de langue. Notre modèle de langue s'est avéré être proche de la langue de Brigitte, ce qui a confirmé la fiabilité de cette méthode pour l'appliquer aux hominines fossiles. Le but, par la suite, est d'activer le modèle biomécanique pour créer du son et étudier comment celui-ci se propage dans la cavité orale de l'individu fossile.

Travailler sur les voyelles n'est pas très compliqué parce qu'elles sont produites par un flux d'air constant, cela fait appel aux mathématiques linéaires ; alors que les consonnes sont produites par le frottement de l'air sur une paroi (les joues, les lèvres). Et ça, c'est plus difficile à étudier en aéro-acoustique. »

- Pensez-vous qu'il serait pertinent de faire la même étude sur les fossiles appartenant à d'autres genres plus anciens ?

« Oui bien sûr, j'aimerais beaucoup tester un individu n'étant pas du genre Homo. Le problème va être de trouver des individus relativement complets.

Pour les Néandertaliens, nous avons des squelettes assez complets grâce aux sépultures, bien qu'il persiste toujours la difficulté de mise en occlusion de la mandibule qui n'est pas toujours entière ou est parfois atteinte de certaines pathologies la modifiant. L'Homme de Tautavel, lui, a été retrouvé dans une grotte où les individus se sont installés, ont ramené les animaux qu'ils avaient chassés ; ils ont enlevé la peau, les muscles et ils ont tout consommé sur place. Et parmi ce qu'ils laissent comme déchets alimentaires, il y a des restes d'humains. Il ne s'agit pas strictement de sépulture mais on a pu retrouver des restes d'individus dans les milieux d'habitats parce qu'ils ont subi le même sort que les animaux. Ensuite, parmi les Australopithèques, il y a un très jeune individu, une fillette, qui s'appelle Selam, signifiant « paix » en amharique. Elle a été retrouvée prise dans une sorte de sable cimenté ce qui fait que le spécimen est assez complet avec le crâne, la mandibule et justement les vertèbres cervicales. Le souci est que son jeune âge pose des problèmes d'ontogenèse.

Mais ça m'intéresse beaucoup puisqu'il y a quand même des ressemblances avec des primates non-humains actuels, même s'ils ne sont pas de la même époque. Néanmoins, même si nous arrivons à prouver que les Australopithèques ont également un conduit vocal propice au langage articulé, nous ne pourrions jamais être sûrs qu'ils parlaient vraiment, au même titre que les grands singes actuels qui sont « speech ready ».

Le problème du langage, c'est qu'il laisse très peu de traces, rendant difficile la datation de son apparition ainsi que l'appréciation du degré d'élaboration de ce langage. Le cerveau joue un rôle clé dans son élaboration, mais comme on l'a dit tout à l'heure, les preuves dont nous disposons de son développement ne nous permettent pas de prouver à quel point l'organe était mobilisé à cette époque.

Nous avons déjà commencé à faire prononcer un « U » à l'Homme de Tautavel et nous nous rendons compte qu'il peut le produire mais pas tout à fait comme nous, c'est-à-dire qu'il sort le son mais en plaçant sa langue différemment. Finalement, je trouve ça intéressant de se dire que nous allons plus loin que la dichotomie ancestrale qui se demandait : « Il parlait ou il ne parlait pas. » Là, nous savons qu'ils avaient la capacité de produire les mêmes sons que nous mais d'une façon différente. »

- Donc vous pensez qu'on ne saura probablement jamais avec certitude quand le langage articulé est apparu ?

« Nous pourrions savoir ce dont ils étaient capables, mais savoir si c'est vraiment ce qu'ils ont pratiqué et si c'est ce qui avait du sens pour eux est difficile à dire. Après, nous voyons bien que tous les êtres vivants qui vivent dans des systèmes sociaux communiquent d'une certaine manière. Il y a des travaux qui visent à comprendre surtout pourquoi nous nous sommes mis à parler. Et là, nous nous rendons compte finalement que sur des primates non-humains, sur le macaque par exemple, il a été mis en évidence que les zones du cerveau qui sont activées quand on a des gestes liés à l'alimentation activent les mêmes zones cérébrales que celles du langage. Donc, il y a sûrement une origine dans le geste et peut être même dans ces gestes liés au partage de nourriture. D'ailleurs, il est aussi intéressant de réfléchir sur le fait que tout notre appareil phonatoire est un appareil fait pour la manducation. C'est ce qu'on appelle l'exaptation, quand une fonction est dérivée vers une autre. À quel moment ? Comment ? Pourquoi ? Y répondre reste encore compliqué. Il y a sans doute un lien entre les gestes communicatifs autour de la nourriture et l'activation du cerveau et donc peut être la production de sons simples puis de sons très spécialisés. Produire des sons très spécialisés est un système efficace de communication mais il y en a d'autres comme les langues sifflées, notamment dans les montagnes. Les bergers communiquaient souvent d'une vallée à l'autre en sifflant avec tout un code qui était efficace. Chez les *Homo sapiens*, il y a ces lobes frontaux et pariétaux bien développés alors que chez les formes plus anciennes, il y aurait en proportion des lobes occipitaux plus développés, peut-être justement parce que la vision était un sens plus important, notamment dans la communication. Il y a également ce bec encéphalique sur l'espace inter-orbitaire, qui doit avoir un lien dans les capacités d'olfaction. Peut-être que les préhumains utilisaient principalement l'odorat et la vision pour communiquer puis, en devenant plus nombreux et proches, les individus ont eu de moins en moins besoin de cet odorat et donc ce sont d'autres sens qui ont pris le dessus, tel que l'ouïe pour le développement du langage. »

- Est-ce que l'évolution de notre larynx est achevée ? Peut-on imaginer qu'il va continuer à évoluer dans les siècles à venir, voir involuer ?

« Le larynx a évolué très lentement sur des millions d'années, donc sur la lignée humaine il n'y a pas assez de recul pour le savoir. Dans le genre humain, la grande tendance évolutive est la gracilisation de notre squelette. Au fur et à mesure de l'évolution, le squelette facial va se réduire par rapport au volume crânien pour être finalement placé tout petit sous les lobes frontaux qui, eux, sont extrêmement développés chez nous. Au-delà de ça, il est compliqué de prédire les tendances évolutives de l'humain surtout que notre cerveau, que nous trouvons aujourd'hui assez volumineux, l'est finalement moins que celui d'un spécimen faisant partie des premiers *Homo sapiens*. Il y a ce phénomène qui a été observé de compaction de notre cerveau. Il y a donc des phénomènes qui ne sont pas forcément attendus initialement, c'est d'ailleurs même le propre de l'évolution d'être imprédictible ! »

## CONCLUSION

L'étude de la phylogénèse du larynx humain offre une fascinante perspective sur l'évolution de notre espèce. Elle illustre la manière dont un organe aussi complexe a progressivement changé sur des millions d'années à partir d'une forme rudimentaire. Originellement présent chez certains poissons sous forme d'un sphincter musculaire destiné à protéger leurs voies respiratoires, il s'est développé en une structure musculo-cartilagineuse sophistiquée, spécialisée dans la communication vocale chez l'Homme. Cette transformation illustre le concept d'exaptation dans l'histoire évolutive du vivant, résultant d'interactions entre des pressions environnementales et des innovations génétiques. Aucune autre espèce n'a acquis la précision et complexité de la voix chez l'Homme ni la capacité de parler, permises par le contrôle fin des articulateurs et la capacité cérébrale à élaborer un langage pour communiquer. Dater l'apparition de la parole dans la lignée humaine exige une approche multidisciplinaire et suscite un intérêt scientifique grandissant, bien qu'elle représente un défi.

## BIBLIOGRAPHIE :

1. Negus VE. The Comparative Anatomy and Physiology of the Larynx. London : Heinemann; 1949.
2. Chawla S, Carney AS. Organ Preservation Surgery for Laryngeal Cancer. *Head Neck Oncol.* déc 2009;1(1):12.
3. Sasaki CT, Weaver EM. Physiology of the Larynx. *The American Journal of Medicine.* nov 1997;103(5):95-185.
4. Long JA, Gordon MS. The Greatest Step in Vertebrate History : A Paleobiological Review of the Fish-Tetrapod Transition. *Physiological and Biochemical Zoology.* sept 2004;77(5):700-19.
5. McMahon BR. A Functional Analysis of the Aquatic and Aerial Respiratory Movements of An African Lungfish, *Protopterus Aethiopicus*, with Reference to the Evolution of the Lungventilation Mechanism in Vertebrates. *Journal of Experimental Biology.* 1 nov 1969;51(2):407-30.
6. De Muizon C. L'origine et l'histoire évolutive des Cétacés. *Comptes Rendus Palevol.* mars 2009;8(2-3):295-309.
7. Reidenberg JS, Laitman JT. Position of the Larynx in Odontoceti (Toothed Whales). *Anat Rec.* mai 1987;218(1):98-106.
8. Putterill JF, Soley JT. Morphology of the Gular Valve of the Nile crocodile, *Crocodylus niloticus* (Laurenti, 1768). *J Morphol.* août 2006;267(8):924-39.
9. Young BA. The Comparative Morphology of the Larynx in Snakes. *Acta Zoologica.* avr 2000;81(2):177-93.
10. Hilloowala RA. The Primate Hyolaryngeal Apparatus and Herbivorous Modifications. *Cells Tissues Organs.* 1976;95(2):260-78.
11. Negus VE. Function of the Cartilages of Santorini. *J Anat.* juill 1929;63(Pt 4):430-3.
12. Robertson JA. Note on the Cuneiform Cartilages of the Horse's Larynx. *The Veterinary Journal* (1900). mai 1907;63(5):266-8.
13. Sasaki CT, Levine PA, Laitman JT, Crelin ES. Postnatal Descent of the Epiglottis in Man : A Preliminary Report. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* 1er mars 1977;103(3):169-71.
14. Leder SB, Burrell MI, Van Daele DJ. Epiglottis is Not Essential for Successful Swallowing in Humans. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* déc 2010;119(12):795-8
15. Ardran GM, Kemp FH. The Mechanism of the Larynx—II The Epiglottis and Closure of the Larynx. *BJR.* mai 1967;40(473):372-89.
16. McGann JP. Poor Human Olfaction is a 19th-Century Myth. *Science.* 12 mai 2017;356(6338):eaam7263.
17. Reznik GK. Comparative Anatomy, Physiology, and Function of the Upper Respiratory Tract. *Environ Health Perspect.* avr 1990;85:171-6.
18. Sasaki CT, Suzuki M. Laryngeal Reflexes in Cat, Dog, and Man. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* 1 juill 1976;102(7):400-2.

19. Janssens JP. Physiologie de la toux. *Revue Médicale Suisse*. 2004;62(2502):2120-6.
20. Brooks SM. Perspective on the Human Cough Reflex. *Cough*. 2011;7(1):10.
21. Bartlett D. Respiratory Functions of the Larynx. *Physiological Reviews*. janv 1989;69(1):33-57.
22. Harrison DFN, Denny S. The Possible Influence of Laryngeal and Tracheal Size on the Running Speed of Mammals. *Acta Oto-Laryngologica*. janv 1985;99(3-4):229-35.
23. Hur M, Hu K, Youn K, Song W, Abe S, Kim H. New Anatomical Profile of the Nasal Musculature : Dilator Naris Vestibularis, Dilator Naris Anterior, and Alar Part of the Nasalis. *Clinical Anatomy*. mars 2011;24(2):162-7.
24. Strohl KP, O'Cain CF, Slutsky AS. Alae Nasi Activation and Nasal Resistance in Healthy Subjects. *Journal of Applied Physiology*. 1 juin 1982;52(6):1432-7.
25. McMahon BR. A Functional Analysis of the Aquatic and Aerial Respiratory Movements of An African Lungfish, *Protopterus Aethiopicus*, with Reference to the Evolution of the Lungventilation Mechanism in Vertebrates. *Journal of Experimental Biology*. 1 nov 1969;51(2):407-30.
26. De Jongh HJ, Gans C. On the Mechanism of Respiration in the Bullfrog, *Rana catesbeiana*: A reassessment. *Journal of Morphology*. mars 1969;127(3):259-89.
27. Bartlett D, Remmers JE, Gautier H. Laryngeal Regulation of Respiratory Airflow. *Respiration Physiology*. juill 1973;18(2):194-204.
28. Green JH, Neil E. The Respiratory Function of the Laryngeal Muscles. *The Journal of Physiology*. 28 juill 1955;129(1):134-41.
29. Nakamura F, Uyeda Y, Sonoda Y. Electromyographic Study on Respiratory Movements of the Intrinsic Laryngeal Muscles. *The Laryngoscope*. févr 1958;68(2):109-19.
30. Taylor AM, Charlton BD, Reby D. Vocal Production by Terrestrial Mammals : Source, Filter, and Function. In : Suthers RA, Fitch WT, Fay RR, Popper AN, éditeurs. *Vertebrate Sound Production and Acoustic Communication* [Internet]. Cham : Springer International Publishing; 2016 [cité 29 mai 2024]. p. 229-59. (Springer Handbook of Auditory Research; vol. 53). Disponible sur : [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-27721-9\\_8](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-27721-9_8)
31. Goller F. The Syrinx. *Current Biology*. oct 2022;32(20):R1095-100.
32. Fitch WT, Hauser MD. Unpacking "Honesty" : Vertebrate Vocal Production and the Evolution of Acoustic Signals. In : Simmons AM, Fay RR, Popper AN, éditeurs. *Acoustic Communication* [Internet]. New York : Springer-Verlag; 2003 [cité 29 mai 2024]. p. 65-137. (Springer Handbook of Auditory Research; vol. 16). Disponible sur : [http://link.springer.com/10.1007/0-387-22762-8\\_3](http://link.springer.com/10.1007/0-387-22762-8_3)
33. Klemuk SA, Riede T, Walsh EJ, Titze IR. Adapted to Roar : Functional Morphology of Tiger and Lion Vocal Folds. Launikonis BS, éditeur. *PLoS ONE*. 2 nov 2011;6(11):e27029.
34. Mergell P, Fitch WT, Herzel H. Modeling the Role of Nonhuman Vocal Membranes in Phonation. *J Acoust Soc Am*. 1 mars 1999;105(3):2020-8.
35. Nishimura T, Tokuda IT, Miyachi S, Dunn JC, Herbst CT, Ishimura K, *et al*. Evolutionary Loss of Complexity in Human Vocal Anatomy as an Adaptation for Speech. *Science*. 12 août 2022;377(6607):760-3.
36. Tecumseh Fitch W, Reby D. The Descended Larynx is not Uniquely Human. *Proc R Soc Lond B*. 22 août 2001;268(1477):1669-75.
37. Fitch WT. The Evolution of Speech : a Comparative Review. *Trends in Cognitive Sciences*. juill 2000;4(7):258-67.
38. Guillaume Captier, Louis-Jean Boë, Guillaume Barbier. Anatomie et croissance du conduit vocal du fœtus à l'enfant de 5 ans. *Biométrie Humaine et Anthropologie - Revue de la Société de biométrie humaine*. 2010;28:pp.3-15. hal-00682181.
39. Starnberger I, Preininger D, Hödl W. The Anuran Vocal Sac : a Tool for Multimodal Signalling. *Animal Behaviour*. nov 2014;97:281-8.
40. Hewitt G, MacLarnon A, Jones KE. The Functions of Laryngeal Air Sacs in Primates : A New Hypothesis. *IJFP*. 8 févr 2002;73(2-3):70-94.
41. De Boer B. Loss of Air Sacs Improved Hominin Speech Abilities. *Journal of Human Evolution*. janv 2012;62(1):1-6.
42. Riede T, Tokuda IT, Munger JB, Thomson SL. Mammalian Laryngeal Air Sacs Add Variability to the Vocal Tract Impedance : Physical and Computational Modeling. *J Acoust Soc Am*. 1 juill 2008;124(1):634-47.

43. Dunn JC. Sexual Selection and the Loss of Laryngeal Air Sacs during the Evolution of Speech. *Anthropological Science*. 2018;126(1):29-34.
44. Kirchner JA. The Vertebrate Larynx : Adaptations and Aberrations. *The Laryngoscope*. oct 1993;103(10):1197-201.
45. Wilson JG. LVII. Some Points in the Comparative Anatomy of the Larynx in the Anthropeida. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. déc 1910;19(4):951-83.
46. Laporte M, Vialet A. Capacités vocales des primates non humains, des Homo sapiens et des hominines fossiles : un état de la question. *Primatologie* [Internet]. 22 oct 2023 [cité 1er juin 2024];(14). Disponible sur : <http://journals.openedition.org/primatologie/16751>
47. Jacqueline Vaissière. On the Acoustic and Perceptual Characterization of Reference Vowels in a Crosslanguage Perspective. The 17th International Congress of Phonetic Sciences (ICPhS XVII), Aug 2011, China. pp.52-59. fffhshs-00677973f
48. Boë LJ, Granat J, Autesserre D, Perrier P, Peyre E. Variation et prédiction de la position de l'os hyoïde de l'homme moderne à Neandertal. *Biométrie Humaine et Anthropologie*, 2007;24(3-4):257-271.
49. Laitman JT, Reidenberg JS. Advances in Understanding the Relationship between the Skull Base and Larynx with Comments on the Origins of Speech. *Hum Evol*. févr 1988;3(1-2):99-109.
50. Lieberman P. The Evolution of Human Speech : Its Anatomical and Neural Bases. *Current Anthropology*. févr 2007;48(1):39-66.
51. Lieberman DE, McCarthy RC. The Ontogeny of Cranial Base Angulation in Humans and Chimpanzees and its Implications for Reconstructing Pharyngeal Dimensions. *Journal of Human Evolution*. mai 1999;36(5):487-517.
52. Heim JL, Boë LJ, Abry C. La parole à la portée du conduit vocal de l'homme de Neandertal. Nouvelles recherches, nouvelles perspectives. *Comptes Rendus Palevol*. janv 2002;1(2):129-34.
53. Boë LJ, Heim JL, Honda K, Maeda S, Badin P, Abry C. The Vocal Tract of Newborn Humans and Neanderthals : Acoustic Capabilities and Consequences for the Debate on the Origin of Language. A Reply to Lieberman (2007a). *Journal of Phonetics*. oct 2007;35(4):564-81.
54. Jean Granat, Évelyne Peyre. La situation du larynx du genre homo. Données anatomiques, embryologiques et physiologiques. *Biom. Hum. et Anthropol*, 2004;22 (3-4):139-161. Granat J., La situation du larynx du genre Homo. <hal-00731806>
55. Fitch WT, De Boer B, Mathur N, Ghazanfar AA. Monkey Vocal Tracts are Speech-Ready. *Sci Adv*. 2 déc 2016;2(12):e1600723.
56. DuBrul EL. Biomechanics of Speech Sounds. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Oct 1976;280(1):631-42.
57. Fisher SE, Scharff C. FOXP2 as a Molecular Window into Speech and Language. *Trends in Genetics*. avr 2009;25(4):166-77.
58. Krause J, Lalueza-Fox C, Orlando L, Enard W, Green RE, Burbano HA, *et al*. The Derived FOXP2 Variant of Modern Humans was Shared with Neandertals. *Current Biology*. nov 2007;17(21):1908-12.
59. Alvarez P, El Mouss M, Calka M, Belme A, Berillon G, Brige P, *et al*. Predicting Primate Tongue Morphology based on Geometrical Skull Matching. A First Step Towards an Application on Fossil Hominins. Zhang Z, éditeur. *PLoS Comput Biol*. 22 janv 2024;20(1):e1011808.
60. Amélie Vialet, Ahmad Bijar, Yohan Payan, Pascal Perrier, Dominique Grimaud-Herve, *et al*. Modélisation de la langue dans la cavité buccale. Application aux Néandertaliens. 1844<sup>èmes</sup> journées de la Société d'Anthropologie de Paris, Jan 2019, Paris, France. hal-02370370
61. Jankowski R. Les trois nez de la théorie EVO-DEVO. *Bull Acad Natl Med*. juin 2021;205(6):603 13.

## II. HISTORIQUE DE LA CHIRURGIE CARCINOLOGIQUE LARYNGÉE

### I/ DE LA PREMIÈRE LARYNGECTOMIE TOTALE EN 1873...

De consommation exclusivement royale dans un premier temps (à vertu antimigraineuse), la consommation de tabac s'est démocratisée courant du XVIII<sup>e</sup> siècle avec l'apparition de la pipe, puis de la cigarette en 1825 [1]. En parallèle, la consommation d'alcool qui était de 15 litres d'alcool pur par habitant et par an en 1850 progresse pour atteindre les 35 litres en 1900. Ces modifications des habitus entraînent une augmentation drastique de l'incidence des cancers laryngés [2] et l'essor de la laryngologie.

L'observation du larynx a longtemps été considérée comme impossible. L'examen clinique laryngé, initialement uniquement palpatoire, a été permis par la mise au point de nombreux instruments, dont le glottiscope créé par l'Anglais Benjamin Babington en 1829, puis le laryngoscope inventé par Manuel Garcia en 1854 [3]. L'avènement du miroir laryngé permet le diagnostic des « phtysies laryngées » [4], terme regroupant les pathologies chroniques du larynx, sans distinction étiologique. En découlent les premières chirurgies laryngées... La première laryngofissure était réalisée en 1778 par le Français Philippe Jean Pelletan pour l'ablation d'un corps étranger et sera ensuite envisagée dans un contexte carcinologique en Belgique par Brauers, pour la réalisation d'un traitement au thermocautère en 1833 [2].

#### I.1 Premières laryngectomies totales

La première laryngectomie totale (LT) a été réalisée à Vienne par Theodor Christian Albert Billroth le 31 décembre 1873. Theodor Billroth, né en 1829, est, à partir de 1867, à la tête du service de chirurgie de l'Hôpital général de Vienne [1]. Il y gardera ses fonctions jusqu'à sa mort en 1894. Le patient opéré, nommé Mueller, était un professeur de religion âgé de 36 ans qui consultait pour une dysphonie installée depuis trois ans.

Après examen clinique par laryngoscopie indirecte, Billroth pose le diagnostic de « papillomes de la sous-glotte ». En novembre 1873, le patient, dyspnéique, est opéré sous anesthésie générale et Billroth réalise une première thyrotomie avec réalisation d'un curetage des lésions et une trachéotomie temporaire. Fin décembre, une récurrence de la dyspnée révèle une croissance des lésions sous-glottiques avec une atteinte glottique associée.

Une réintervention est décidée. Une seconde thyrotomie est réalisée, mettant en évidence l'importante extension de la tumeur. Le patient est réveillé de son anesthésie générale pour recueillir son consentement à l'exérèse complète du larynx, qu'il donne au milieu des quintes de toux dues au sang inhalé. Il est rendormi et Billroth procède à la laryngectomie, laissant l'os hyoïde et la majeure partie de l'épiglotte en place, et réalisant quelques points de suture afin d'aboucher la trachée à la peau. La pharyngotomie était laissée béante. Quatre heures après la fin de l'intervention, l'artère thyroïdienne supérieure gauche saigne abondamment et doit être ligaturée au bloc opératoire. En post-opératoire immédiat, du vin rouge est administré par une sonde d'alimentation pour « ranimer le patient ». Celui-ci s'alimente *per os* à compter du 18<sup>e</sup> jour post-opératoire, avec l'essentiel de l'alimentation passant dans le pansement par la fistule pharyngée béante...

Un larynx artificiel est posé au 28<sup>e</sup> jour post-opératoire [5], créé par Carl Gussenbauer (1842-1903), assistant de Billroth à l'époque [6,7].

La prothèse est composée :

- d'une canule trachéale introduite par le trachéostome ;
- d'une canule pharyngée introduite par la fistule pharyngée externe ;
- d'une canule phonatoire articulée avec les deux précédentes et munie d'une plaque vibratoire.

Le patient inspire librement et, lorsqu'il expire, l'air traverse une valve qui dirige le flux vers la canule pharyngée à travers l'appareil phonatoire. La canule pharyngée est munie d'un clapet à charnière qui s'ouvrait sous la pression du flux d'air et se refermait, grâce à un ressort d'horlogerie actionné par les mouvements de la langue lors de la déglutition. Ce premier larynx artificiel a fonctionné pendant sept mois, mais Mueller est mort d'une récidive au niveau de l'épiglotte. Ce patient est le premier d'une longue liste qui n'a pas toujours été couronnée de succès.

La première laryngectomie française est réalisée le 12 mars 1885 par Léon Labbe [8], à Paris avec mise en place post-opératoire d'un larynx artificiel créé par Cadier [2]. Le malade décèdera de récidive locorégionale quatre mois et demi après la laryngectomie totale.

## 1.2 La fabrication d'une canule trachéale obturante

Le succès et l'essor de la chirurgie laryngée ont été permis grâce à l'invention de la canule obturante. Nous devons cette prouesse à Friedrich Trendelenburg, né en 1844 et décédé en 1924 [9]. Ce chirurgien allemand, exerçant à Berlin, est essentiellement connu du monde médical pour la position de Trendelenburg, dans laquelle le patient est installé, en décubitus dorsal avec la tête placée plus bas que les pieds [10]. Cette position est fréquemment utilisée en chirurgie digestive et gynécologique afin de libérer la cavité pelvienne des anses intestinales, mais c'est également la première mesure d'urgence utilisée lors d'une diminution brutale de la pression artérielle afin de majorer l'afflux sanguin vers le cerveau.

Friedrich Trendelenburg révolutionne la chirurgie laryngologique en inventant la première canule de tamponnement trachéal en 1870. Ce premier dispositif est fait de deux canules, l'une orientée vers le haut à destination du larynx, l'autre vers le bas à destination de la trachée. Ces deux canules sont munies de tampons en caoutchouc pouvant se gonfler afin d'obturer l'espace entre la canule et la paroi des voies aériennes. Il recommandait de gonfler alternativement toutes les 24 heures les tampons supérieur et inférieur [11].

L'année suivante, en 1871, il modifie son dispositif, et propose une canule proche de celles que nous utilisons actuellement, avec une canule unique allant vers la trachée.

L'invention de la canule trachéale a permis de pallier les risques d'inhalation per et post-opératoires et a fortement contribué à l'essor de la chirurgie laryngée. Nos canules actuelles ont certes délaissé le caoutchouc et se sont dotées d'une canule interne amovible, mais le design initial imaginé par Trendelenburg est resté fondamentalement le même.

## 1.3 Quand la laryngologie influence l'Histoire...

En 1887, le prince Frederick de Hohenzollern, héritier de l'empereur d'Allemagne Guillaume I, se fait opérer par le professeur Gerhardt à Berlin pour un nodule du tiers postérieur de la corde vocale gauche responsable d'une dysphonie [12]. La résection par voie endoscopique n'est que partielle et

les suites post-opératoires sont marquées par une croissance de la lésion associée à une hypomobilité de la corde vocale homolatérale, faisant suspecter une lésion cancéreuse. Plusieurs spécialistes se succèdent, et finalement c'est Morell Mackensie, médecin anglais, qui prend la suite de la prise en charge du prince.

Mackensie met en évidence une extension sous-glottique associée, mais n'est pas convaincu de l'origine cancéreuse de la lésion. Il réalisera deux biopsies à plusieurs semaines d'intervalle sous anesthésie locale à la cocaïne, sans retrouver d'argument en faveur d'une lésion maligne.

Le prince se rend en Angleterre au jubilé d'or de la reine Victoria le 21 juin 1887. Mackensie profitera de ce déplacement pour réaliser l'exérèse du reste de la lésion. Deux mois après, une récurrence locale est traitée au galvanocautère. Quelques mois plus tard, devant l'aggravation de la dysphonie et l'apparition d'une détresse respiratoire, le prince devra être trachéotomisé mais il refuse la laryngectomie totale, qu'il juge incompatible avec les fonctions d'empereur [2].

En mars 1888, Guillaume I décède, cédant la couronne au prince Frederick. Le 15 juin 1888, après seulement 99 jours à la tête de l'Empire allemand, Frederick III décède suite à une pneumopathie d'inhalation à l'âge de 56 ans.

L'année 1888 est connue en Allemagne comme « l'année des trois empereurs » [13]. Son fils Guillaume II prend sa succession. Il est opposé aux idées libérales véhiculées par Frederick III et voue une haine aux médecins anglais suite au décès de son père. Le décès de Frederick III aurait ainsi joué indirectement un rôle dans la formation de la Triple Entente alliant l'Allemagne, la Turquie et l'Italie, s'opposant à la Triple Alliance qui réunit la France, l'Angleterre et la Russie, favorisant le déclenchement de la Première Guerre mondiale [14].

## 2/ ... À L'ESSOR DE LA CHIRURGIE LARYNGÉE : PLACE ET INDICATIONS DES LARYNGECTOMIES PARTIELLES EN 2024

Depuis la première laryngectomie totale réalisée en 1873 par Theodor Billroth, les équipes impliquées dans la prise en charge des cancers laryngés n'ont eu de cesse d'essayer de préserver ou de remplacer le larynx. C'est alors que le concept de préservation laryngée permettant d'éviter cette laryngectomie totale a été développé reposant sur trois principes thérapeutiques : la chirurgie partielle, la radiothérapie et la chimiothérapie.

Depuis le XIX<sup>e</sup> siècle, plusieurs techniques de laryngectomies partielles ont été décrites ayant pour challenge le contrôle carcinologique tout en assurant la conservation des différentes fonctions physiologiques du larynx. Ces techniques chirurgicales se sont ensuite nourries de la connaissance anatomique et, surtout, des voies d'extension des cancers du larynx permettant actuellement d'aboutir à des indications reposant sur un triptyque décisionnel :

- l'évaluation de la tumeur et de ses extensions par l'examen clinique, endoscopique et l'imagerie ;
- l'évaluation des structures anatomiques préservées pour conserver les propriétés physiologiques du larynx ;
- l'évaluation des comorbidités du patient.



Dans cette dimension de chirurgie partielle du larynx, deux voies d'abord sont actuellement utilisées :

i) la voie externe cervicale permettant de répondre aux impératifs carcinologiques et physiologiques sus-décrits et ;

ii) la voie trans-orale permettant de répondre aux mêmes impératifs oncologique et physiologique et dont l'ambition est de faciliter les suites opératoires en limitant les séquelles fonctionnelles et esthétiques. L'abord trans-oral permet d'éviter la morbidité liée à l'ouverture de l'axe pharyngolaryngé en préservant les structures nerveuses du plexus pharyngien, source de troubles de la déglutition post-opératoires. Il permet par ailleurs une résection plus ciblée et moins étendue que les voies d'abords externes. Il présente cependant comme principale limite l'exposition trans-orale de la tumeur dont l'évaluation est l'étape clé lors de la panendoscopie des voies aériennes digestives supérieures (VADS) réalisée par le chirurgien qui posera l'indication future.

Ce chapitre se propose de décrire pas à pas les différentes étapes du parcours patient permettant d'aboutir *in fine* à l'indication d'une laryngectomie partielle en détaillant ses règles de faisabilité et ses contre-indications puis en détaillant les principes et indications des différentes laryngectomies partielles en tenant compte du développement des voies trans-orales.

## 2.1 Consultation initiale

### 2.1.1 Motif de consultation :

Le diagnostic des cancers du larynx est souvent plus précoce que celui des autres localisations des VADS. Ceci est particulièrement vrai pour celui des plis vocaux et explique pourquoi de nombreuses interventions chirurgicales ont été décrites.

En effet, ce cancer va « parler » à un stade très précoce du fait d'un défaut d'accolement des cordes vocales en lien avec l'effet masse de la tumeur. Il est donc primordial de ne pas manquer cette fenêtre de tir pour permettre une prise en charge précoce, garante de la préservation laryngée.

Classiquement le patient se présentera en consultation pour :

- une dysphonie : « maître symptôme » du cancer du larynx qui doit motiver une consultation spécialisée si elle est présente depuis plus d'un mois ;
- une odynophagie : symptôme plutôt présent dans les tumeurs du larynx sus-glottique, c'est-à-dire à la frontière avec l'oropharynx, ou traduisant un cancer du plan glottique plus évolué.

### 2.1.2 L'examen physique

Il est fondamental et vise à réaliser :

- une évaluation complète de la cavité orale et de l'oropharynx ne retrouvant aucune lésion synchrone ;
- une palpation (cervicale) à la recherche d'adénopathies cervicales, sans omettre la loge thyroïdienne ;
- une nasofibroskopie sur patient vigile (Figure n° 1).

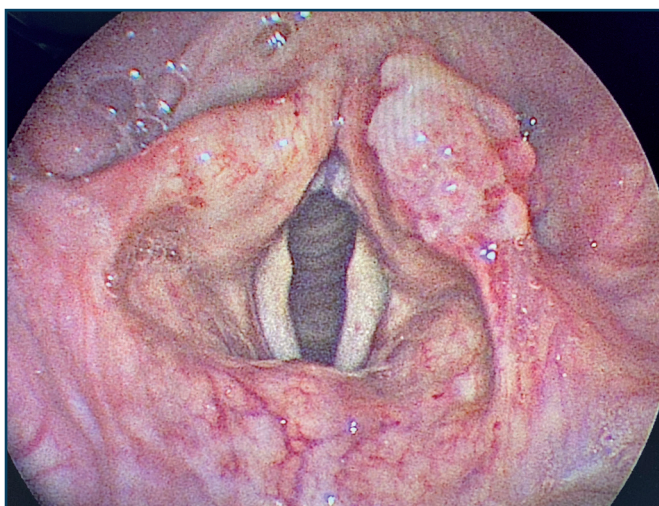


Figure n° 1 : Exemple de lésion sus-glottique unique centrée sur l'aryténoïde gauche avec mobilité laryngée conservée devant faire évoquer la possibilité d'une laryngectomie partielle.

C'est face à cette lésion unique sur larynx mobile responsable de dysphonie et/ou d'odynophagie que le praticien doit être en mesure d'envisager une potentielle laryngectomie partielle et de mettre en place le bilan adéquat permettant de lever les différents « drapeaux rouges ».

### **2.1.3 Laryngoscopie indirecte en consultation :**

La nasofibroscope sur patient vigile en consultation nécessite une connaissance importante de l'anatomie et de la physiologie du larynx :

- elle permet une description précise des limites de la tumeur et son éventuelle extension à plusieurs sous-unités du larynx ;
- elle débute par une évaluation du larynx sus-glottique et de l'intégralité de la margelle laryngée ;
- elle requiert une attention particulière sur l'espace glottique et l'éventuelle extension sous-glottique en visualisant parfaitement le relief du cartilage cricoïde sous-jacent ;
- l'extension d'une tumeur glottique au niveau des ventricules incite à être vigilant à l'extension para-glottique lors des examens radiologiques ;
- une manœuvre de Valsalva permet de visualiser l'extension des tumeurs sus-glottiques sur la paroi médiale du sinus piriforme ou à l'espace rétro-cricoïdien ;
- elle confirme la mobilité bilatérale du larynx signant l'intégrité des deux unités crico-aryténoïdiennes.

Concernant l'évaluation de la mobilité laryngée, Brasnu *et al.* ont montré l'importance de la distinction entre la mobilité de la corde vocale et celle du cartilage aryténoïde [15] :

- l'association d'une fixité de la corde vocale et de l'aryténoïde témoigne d'une atteinte de l'unité crico-aryténoïdienne et/ou des muscles crico-aryténoïdien latéral et postérieur et/ou de l'espace para-glottique. Cette association, faisant suspecter une atteinte du cartilage cricoïde, constitue une contre-indication formelle à la chirurgie partielle laryngée ;
- l'association d'une fixité ou diminution de la mobilité de la corde vocale alors que l'aryténoïde conserve une mobilité normale témoigne d'une infiltration tumorale du muscle thyro-aryténoïdien, sans atteinte de l'articulation crico-aryténoïdienne, rendant possible la laryngectomie partielle ;
- l'association d'une fixité de l'aryténoïde avec mobilité de la corde vocale normale s'explique par un effet masse de la tumeur et donc d'une « pseudo-fixité » permettant la réalisation d'une laryngectomie partielle.

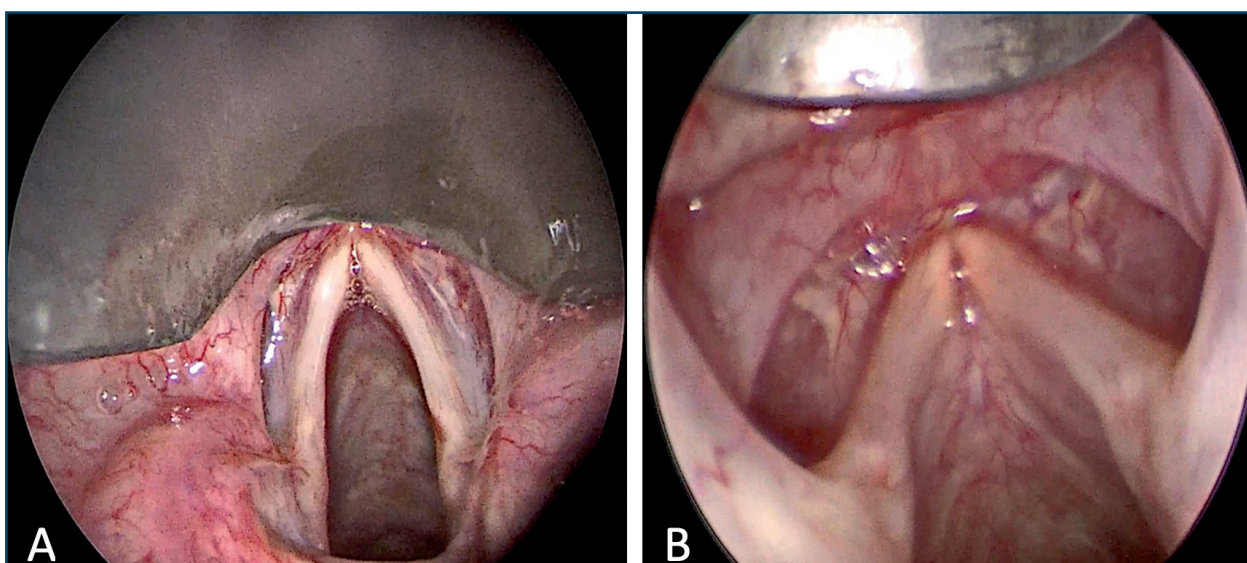
## **2.2 Examen panendoscopique des VADS sous anesthésie générale**

Il s'agit ici de la pierre angulaire du bilan d'extension des cancers laryngés. Cet examen se fait idéalement en ventilation spontanée, dont le maintien de l'oxygénation est assuré par un système Optiflow, permettant une très bonne visualisation du fût laryngé sans encombrement de la sonde d'intubation.

Il doit être réalisé par le praticien qui assurera la chirurgie future de façon à pouvoir se positionner dans les mêmes conditions que celle de la chirurgie carcinologique en cas d'indication d'une voie trans-orale [16]. Il assure un triple rôle fondamental :

### **2.1.1 Bilan d'extension locale de la tumeur**

L'évaluation est faite à l'aide d'optiques rigides 30°, 70°, 90° de façon à évaluer de manière fine l'extension sous-glottique, les ventricules et la région rétro-cricoïdienne. Une attention toute particulière est portée à la commissure antérieure (Figure n° 2). Au cours de l'examen, un palper de la tumeur est fait pour évaluer son infiltration en profondeur en cas d'atteinte de la commissure antérieure ou d'extension au ventricule. Les bandes ventriculaires, les cordes vocales et les aryténoïdes sont également palpés.



**Figure n° 2 :** Laryngoscopie directe du plan glottique à l'endoscope 30°(A) et 70° (B) permettant d'évaluer l'infiltration de la commissure antérieure et les potentielles extensions aux ventricules et en sous-glottique.

Enfin pour les tumeurs sus-glottiques, une palpation basilinguale s'assure de l'absence d'infiltration à ce niveau. L'ensemble est ensuite reporté sur un schéma précis.

### **2.1.2 Biopsie pour résultats histologiques définitifs**

Une cartographie biopsique sera réalisée autour de la tumeur de façon à s'assurer de l'absence d'envahissement microscopique au niveau des zones d'extensions tumorale.

### **2.1.3 Recherche de localisation synchrone**

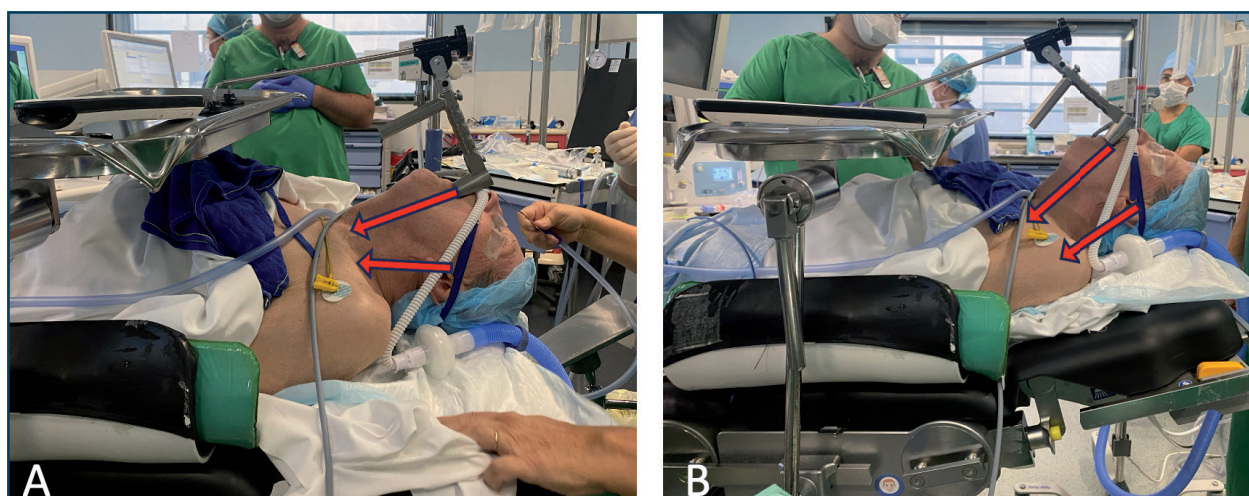
Le reste de la panendoscopie des VADS s'attellera à rechercher d'autres localisations et sera associé à une fibroscopie digestive haute dans le même temps.

Si une chirurgie trans-orale est envisagée, c'est à ce moment-là qu'il faut confirmer sa possibilité en évaluant de manière fine l'exposition de la tumeur. Concernant le plan glottique, le patient sera positionné en flexion cervico-thoracique et extension crânio-cervicale (*Figure n° 3*) et la vérification de la visualisation de l'entièreté du plan glottique devra être confirmée. Il sera noté si un appui laryngé est nécessaire de façon à bien exposer la commissure antérieure.

Pour les tumeurs sus-glottiques avec potentielle indication de chirurgie trans-orale robot-assistée, l'exposition tumorale est également évaluée à l'aide de la mise en place de l'écarteur robot qui sera choisi par l'opérateur lors de la chirurgie. Il sera alors confirmé la possibilité de chirurgie trans-orale et noté dans le dossier quel type d'écarteur sera utilisé ainsi que le type de lame.

## **2.3 Scanner cervico-thoracique injecté**

Même si l'évaluation clinique et panendoscopique fine permet dans l'immense majorité des cas de bien apprécier l'extension y compris en profondeur, le scanner cervico-thoracique injecté est essentiel de façon à évaluer la « face immergée de l'iceberg » s'assurant ainsi de l'absence de contre-indication à une laryngectomie partielle. Idéalement les examens radiologiques seront réalisés en amont de



**Figure n° 3 : Panendoscopie des VADS sous anesthésie générale, ventilation spontanée par système Optiflow (A). Notez l'ouverture de l'entonnoir pharyngo-laryngé (flèches rouges) lors de la mise en position de Boyce and Jackson (B) : cou en flexion sur le tronc et extension de la charnière atlanto-occipitale.**

la panendoscopie des VADS. Une manœuvre de Valsalva sera réalisée pour bien déployer les sinus piriformes. Des manœuvres de phonation peuvent être également utilisées pour apprécier au mieux l'extension infra-glottique.

Plusieurs zones d'intérêt attireront tout particulièrement l'attention car elles constituent des « drapeaux rouges » pouvant contre-indiquer une chirurgie partielle :

- une condensation de l'aryténoïde homolatérale ;
- une extension à l'espace para-glottique par disparition du signal graisseux ;
- une lyse du bord supérieur du cartilage cricoïde ;
- une extension antérieure à la loge hyo-thyro-épiglottique ;
- une extension infra-glottique au-delà d'un centimètre et venant au contact du bord supérieur du cricoïde, plus visible sur les clichés en coupe frontale ;
- la recherche et l'évaluation d'adénopathies cervicales ;
- une extension sus-glottique au niveau de la base de langue qui impose la réalisation d'une IRM permettant une évaluation plus fine des tissus mous.

## 2.4 Réunion de concertation pluridisciplinaire

Une fois l'ensemble du bilan d'extension apprécié par le chirurgien, le dossier du patient est ensuite discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire en présence de l'ORL, d'un radiologue, d'un radiothérapeute, d'un oncologue médical, si possible d'un anesthésiste et d'un rééducateur orthophonique pour apprécier tous ensemble la faisabilité oncologique et fonctionnelle du geste.

Globalement la place de la laryngectomie partielle, qu'elle soit effectuée par voie externe ou trans-orale, concerne les tumeurs du plan glottique et sus-glottique stadifiées T1 ou T2 [17]. Elle doit constamment être mise en balance d'un traitement par radiothérapie [18]. Une lésion stadifiée T3 par érosion de la table interne du cartilage thyroïde ne constitue pas en soi une contre-indication à la laryngectomie partielle, de même que la présence d'adénopathies suspectes. Néanmoins, si une radiothérapie

post-opératoire est d'emblée envisagée, l'orientation vers un traitement unimodal doit être privilégiée. L'association d'une chirurgie partielle suivie de radiothérapie peut en effet compromettre fortement les résultats fonctionnels [19].

Concernant les tumeurs sous-glottiques, il est exceptionnel de les diagnostiquer à un stade précoce et l'impossibilité de conserver le cartilage cricoïde impose en théorie une laryngectomie totale. En pratique, les stades précoces sont traités par radiothérapie externe alors que les stades localement avancés le sont par laryngectomie totale.

Une fois le cadre nosologique installé, c'est lors de la RCP qu'est posée l'indication de la laryngectomie partielle en tenant compte, d'une part, des objectifs de celle-ci et en respectant, d'autre part, les règles de faisabilité et les contre-indications.

## 2.5 Objectifs d'une laryngectomie partielle

Le premier objectif d'une laryngectomie partielle est de réaliser un contrôle carcinologique permettant d'assurer une bonne survie globale et d'éviter un échec local. La récurrence locale potentiellement traitée par radio-chimiothérapie aboutit en effet rapidement aux indications de laryngectomie totale et donc à un échec de la stratégie de préservation laryngée.

De manière concomitante, les objectifs fonctionnels font partie intégrante de la réflexion qui mène à l'indication d'une laryngectomie partielle. En effet, il faut pouvoir s'assurer, à la suite de cette chirurgie, que le larynx permette une déglutition sans sonde d'alimentation, une respiration sans trachéotomie définitive et une phonation avec une voix efficace, assurant une qualité de vie satisfaisante au patient.

La réussite concomitante de ces deux objectifs sera assurée si le maintien d'un traitement unimodal est réalisé.

## 2.6 Faisabilité d'une laryngectomie partielle

La faisabilité d'une laryngectomie partielle obéit à trois règles fondamentales :

- règles carcinologiques : est-ce que la chirurgie prévue va pouvoir permettre d'obtenir un contrôle carcinologique avec un traitement unimodal, c'est-à-dire une résection R0 sans nécessité de traitement complémentaire ?
- règles physiologiques : est-ce que les structures laryngées restantes après la chirurgie vont permettre le maintien d'un larynx fonctionnel en termes de déglutition, de respiration et de phonation ?
- règles médicales : est-ce que le patient est capable de supporter une telle chirurgie et la rééducation qui en découle, au vu de ses comorbidités ?

### 2.6.1 Règles carcinologiques

Elles découlent directement de la connaissance des voies d'extension des tumeurs et donc des zones anatomiques de faiblesse du larynx [20] (Figure n° 4) :

- la commissure antérieure présente une zone de faiblesse par l'absence de périchondre à son niveau. Elle est également perforée par plusieurs micro-vaisseaux vasculaires et lymphatiques, sources d'extension antérieure. Enfin la rupture du tendon de Broyle à ce niveau favorise l'extension dans l'espace pré-épiglottique ;

- le pied de l'épiglotte, par la présence de perforations à ce niveau en communication avec l'espace pré-épiglottique,
- le plancher du ventricule, par l'existence de structures glandulaires, favorise l'extension inférieure à l'espace sous-glottique,
- le fond du ventricule permet également l'extension latérale au niveau des espaces para-glottiques.

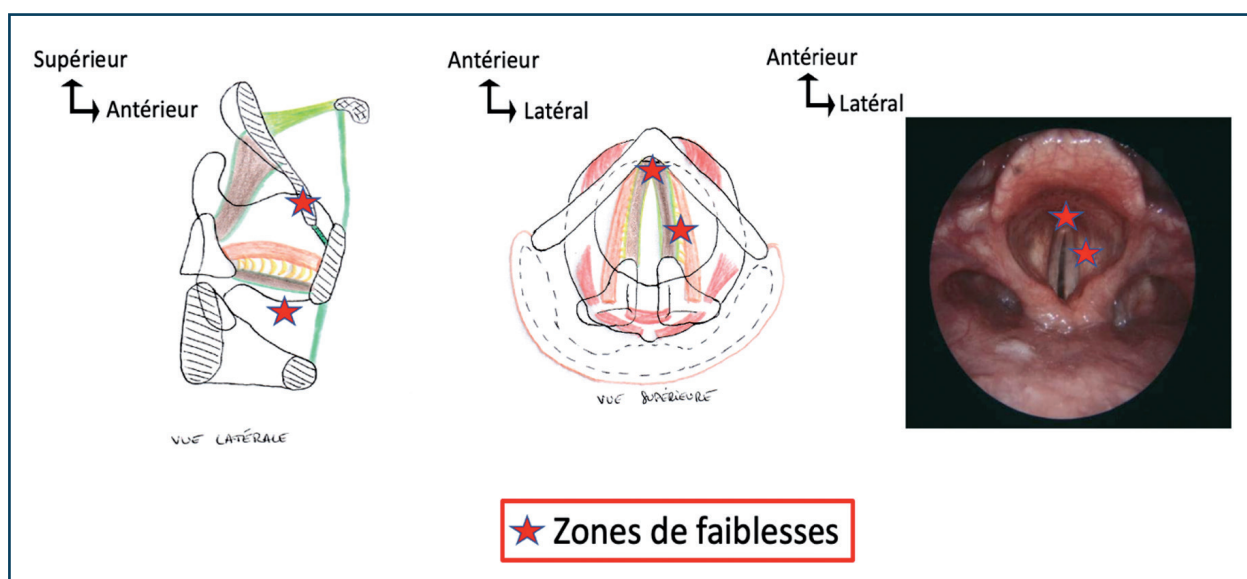


Figure n° 4 : Zones schématiques de faiblesse du larynx et d'extension des carcinomes laryngés.

Les contre-indications carcinologiques à une laryngectomie partielle, même s'il existe quelques exceptions, sont :

- la fixité cordale et aryténoïdienne ;
- l'atteinte pré-épiglottique massive ;
- l'extension sous-glottique supérieure à 5 mm ou atteignant le bord supérieur du cricoïde ;
- le franchissement du cartilage thyroïde ;
- l'atteinte de la commissure postérieure empêchant le maintien d'au moins une unité crico-aryténoïdienne.

### 2.6.2 Règles physiologiques

Garantes du maintien fonctionnel du larynx, elles sont au nombre de trois :

- Préservation d'au moins une unité crico-aryténoïdienne fonctionnelle :

Cet ensemble est formé du cartilage cricoïde et du cartilage aryténoïde mobilisés au sein d'une articulation par les muscles crico-aryténoïdiens postérieur et latéraux, eux-mêmes innervés de manière motrice par le nerf laryngé inférieur et de manière sensitive par le nerf laryngé supérieur. Elle est l'unité fondamentale permettant la mobilisation de l'hémi-larynx. Une rééducation post-opératoire peut tout à fait être efficace si une seule unité est préservée, mais le larynx devient non fonctionnel en cas d'exérèse des deux unités [17].

- Préservation du cartilage cricoïde :

Ce cartilage, en forme de bague à chaton, circulaire, permet à lui seul le maintien ouvert des voies aériennes inférieures. L'exérèse de ce cartilage impose la laryngectomie totale et donc la réalisation d'un trachéostome.

- Préservation d'au moins deux centimètres de base de langue fonctionnelle, c'est-à-dire avec sa vascularisation et son innervation motrice. La rééducation du recul basi-lingual est en effet un objectif majeur post-opératoire afin d'assurer une déglutition sans fausse route.

### **2.6.3 Règles médicales**

Avant toute chose, la compliance du patient doit être évaluée en pré-opératoire. Il est important que le patient comprenne la lourdeur potentielle d'une rééducation suite à cette chirurgie. Même si les techniques endoscopiques trans-orales ont pour ambition de diminuer les difficultés de reprise alimentaire post-opératoires, il est important que le patient comprenne bien l'importance de cette rééducation qui sera de toute façon nécessaire [21].

Outre les contre-indications classiques à l'anesthésie générale, des épreuves fonctionnelles respiratoires seront proposées. Toute chirurgie partielle laryngée est potentiellement source d'apparition ou de majoration d'un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil par augmentation des résistances à ce niveau.

Une évaluation cardiologique pour les patients à risque peut être proposée. L'âge ne constitue pas en soi une contre-indication à cette chirurgie et l'âge physiologique doit être privilégié par rapport à l'âge réel. La consultation d'oncogériatrie obéit aux mêmes règles que toute chirurgie carcinologique et se fera en fonction du score G8 pour les patients de plus de 70 ans.

### **2.6.4 Comparaison des chirurgies partielles laryngées avec la radiothérapie par voie externe**

Tumeurs du plan glottique : globalement et de manière simplifiée, la radiothérapie et la chirurgie obtiennent le même taux de rémission complète pour les T1 ou T2 du plan glottique. La vision française a tendance à privilégier la chirurgie dans une stratégie d'épargne de la radiothérapie pour des lésions métachrones. Le souhait et la profession du patient sont à prendre en compte.

Tumeurs sus-glottiques : le contrôle chirurgical semble meilleur et à nouveau, la stratégie française privilégie la chirurgie pour les T1 ou T2 à cet étage si elle est possible [17, 18, 22-29].

## **2.7 Modalités chirurgicales des laryngectomies partielles**

Une fois l'indication de laryngectomie partielle posée, le choix du chirurgien s'articule autour de deux modalités principales, que sont les voies externes ou les voies trans-orales.

Les voies externes conservent encore actuellement toute leur place dans l'arsenal chirurgical des cancers du larynx de stade précoce. L'ouverture de l'axe pharyngolaryngé nécessaire à la voie d'abord est responsable d'une morbidité post-opératoire qu'il conviendra de réduire, particulièrement en termes de déglutition. Elles sont souvent associées à la réalisation d'une trachéotomie temporaire. Une sonde naso-gastrique est généralement mise en place et certaines situations peuvent nécessiter une gastrostomie temporaire. Il n'en reste pas moins qu'elles permettent un bon contrôle de la tumeur par une bonne visualisation et exposition.

Les voies trans-orales ont pour ambition de faciliter les suites opératoires en limitant les séquelles fonctionnelles et esthétiques. L'abord trans-oral permet d'éviter la morbidité liée à l'ouverture de l'axe pharyngolaryngé en préservant les structures nerveuses du plexus pharyngien, source de troubles de la déglutition post-opératoires. Il permet par ailleurs une résection plus ciblée et moins étendue que les voies d'abord externes.

Elles sont divisées en deux modalités : la chirurgie au laser CO<sub>2</sub> et la chirurgie trans-orale robot-assistée (Figure n° 5).

### 2.7.1 La chirurgie trans-orale au laser CO<sub>2</sub>

Elle est réalisée au travers d'un laryngoscope en champ étroit et permet une angulation unique dans un seul plan de l'espace. Elle permet la réalisation de gestes fins sur les muqueuses et les structures du larynx. La chirurgie du plan glottique, perpendiculaire à la mise en place du laryngoscope, se prête tout à fait à la réalisation de cette chirurgie. La Société Européenne de Laryngologie (ELS) a publié une classification internationale pour les résections trans-orales glottiques [30, 31] (Figure n° 6).

### 2.7.2 La chirurgie trans-orale robot assistée

Elle permet à l'opérateur de se positionner grâce à la réalité augmentée au plus près de la tumeur. Le passage de l'optique au travers de la cavité orale et de l'oropharynx permet de se positionner au contact de la tumeur et d'en réaliser l'exérèse monobloc ciblée et limitée (Figure n° 7). L'utilisation de deux bras robotisés dotés d'angulations multiples permet la réalisation de gestes dans les trois plans de l'espace. L'indication majeure de l'assistance robotisée en chirurgie trans-orale est la laryngectomie supra-glottique. La puissance des énergies s'apparentant à un bistouri électrique en fait néanmoins un outil peu ou pas utilisé pour le plan glottique qui nécessite une finesse de résection plus importante.

Le système robotique Da Vinci comporte 3 éléments (Figure n° 8) :

- le robot, permettant de mettre en place un système optique 0° ou 30° en trans-oral associé à deux bras d'instruments chirurgicaux de part et d'autre de l'optique ;
- la colonne avec retour caméra, générateur monopolaire et bipolaire et source de lumière ;
- la console du chirurgien située à distance du patient permettant une vision 3D augmentée. Le chirurgien peut dès lors manipuler l'optique et les instruments dans six degrés de liberté.

L'orifice trans-oral est maintenu ouvert par un écarteur qui peut être spécifique de la chirurgie trans-orale robotique ou être un écarteur de Boyle-Davis à lame profonde. Le travail peut tout à fait se faire sur patient intubé en orotrachéal ou nasotrachéal en fonction des préférences du chirurgien. Dans certaines situations, une trachéotomie peut tout de même être nécessaire.

Un autre avantage majeur de la chirurgie trans-orale robotique est la possibilité d'avoir un chirurgien assistant placé à la tête du patient permettant la réalisation d'une chirurgie à quatre mains. Le rôle de l'assistant est d'aspirer des fumées ou des saignements mais également de tendre les tissus et de favoriser l'exposition du chirurgien robotique par l'intermédiaire d'une pince à préhension. Il est également en charge de contrôler l'absence de conflit entre les bras du robot et l'orifice trans-oral [32].

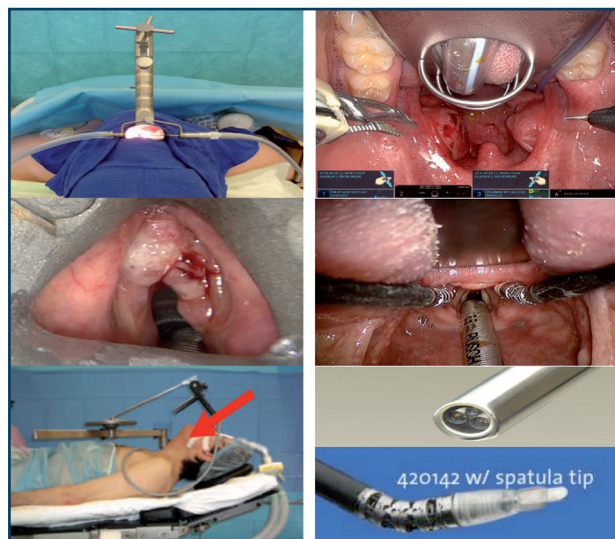


Figure n° 5 : Comparaison des expositions des deux voies d'abords trans-orales



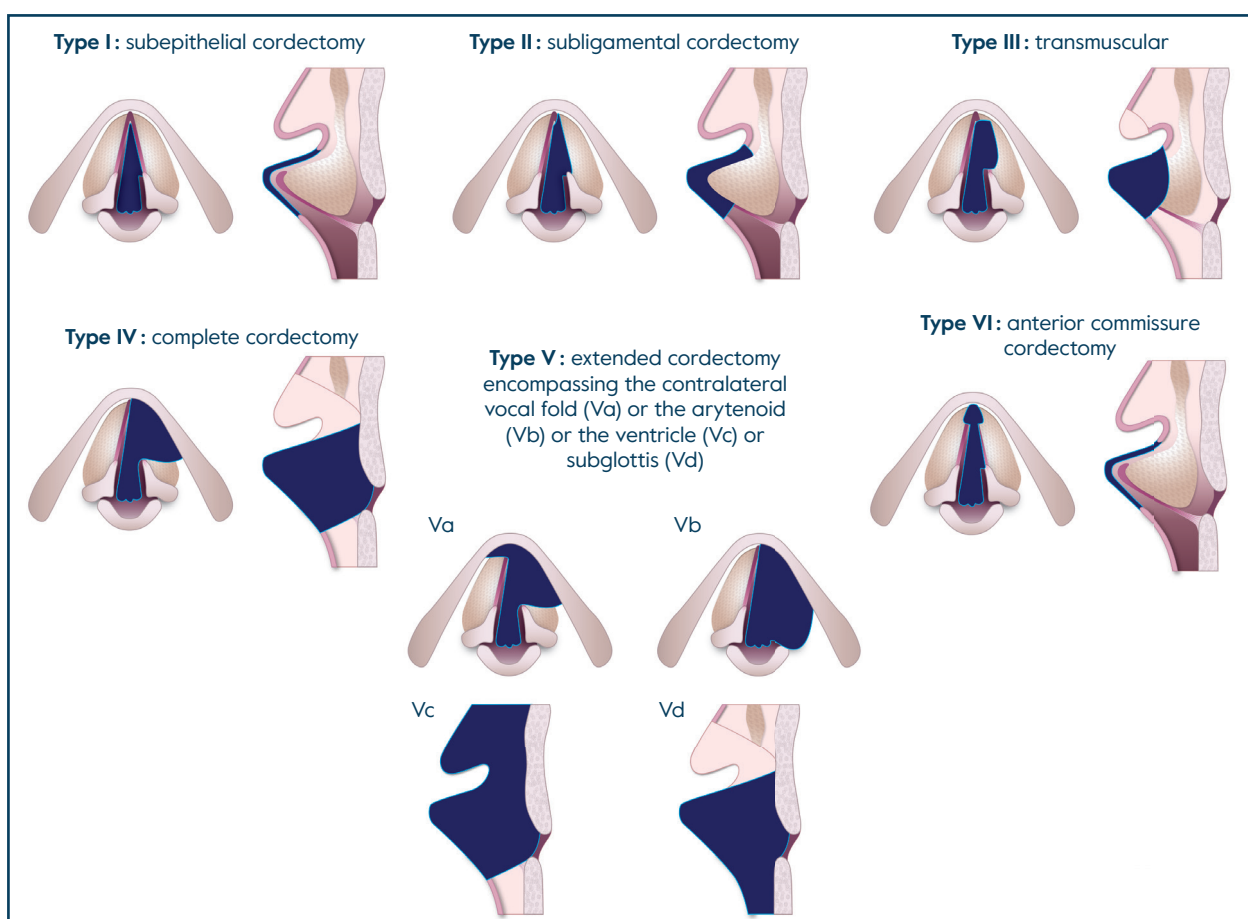


Figure n° 6 : Classification des cordectomies d'après ELS.

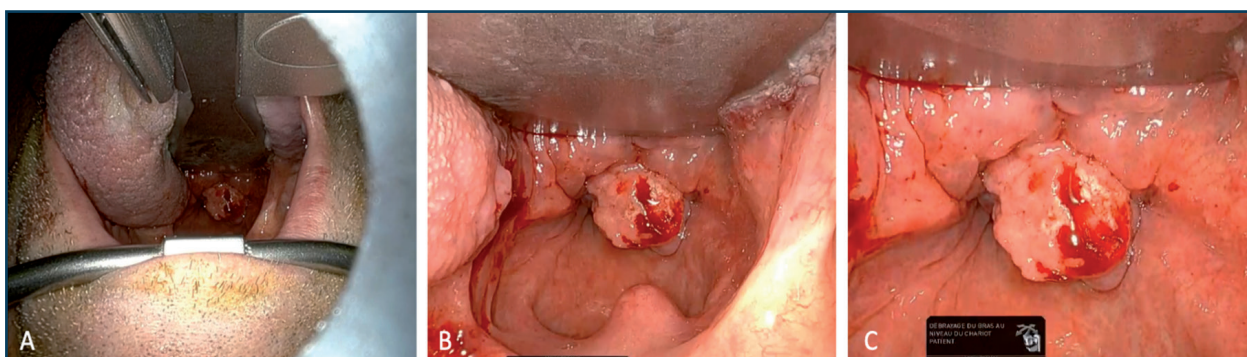


Figure n° 7 : Entrée trans-orale de l'optique. Vision à distance extra-orale (A), après passage au travers de la cavité orale (B), puis de l'oropharynx (C) pour se positionner au plus près de la tumeur du bord libre de l'épiglotte.

## 2.8 Cas cliniques pratiques

### 2.8.1 Chirurgie du plan glottique

T1a développé au tiers moyen de la corde vocale sans atteinte de la commissure antérieure (Figure n° 9) :

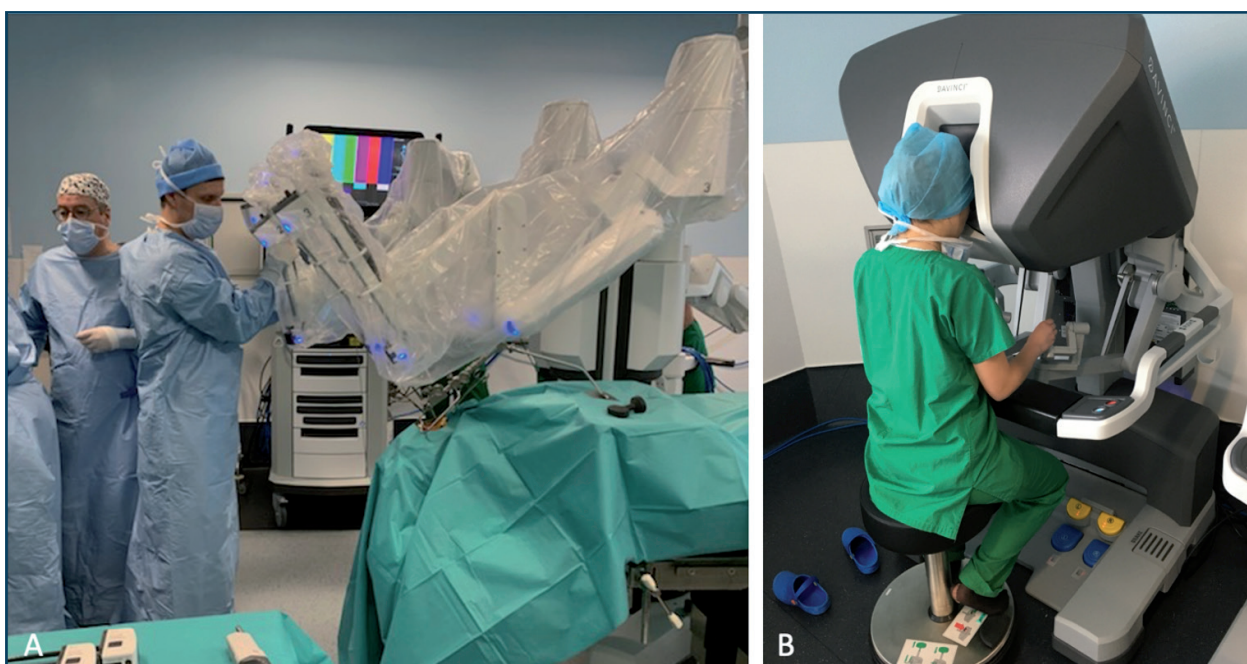


Figure n° 8 : Mise en place des trois bras du robot par l'abord trans-oral maintenu ouvert par un écarteur dédié. L'assistant reste à la tête du patient pour aider le chirurgien robotique dans une chirurgie « à 4 bras » (A). Console chirurgien à distance du patient (B). Les deux chirurgiens et le personnel IBODE communiquent par un système de microphones amplifiants.

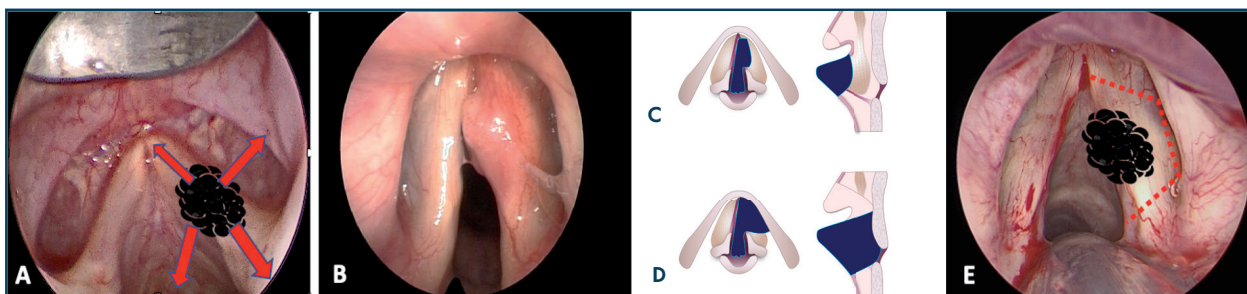


Figure n° 9 : Représentation d'un T1a du tiers moyen de la corde vocale droite et de ses voies d'extensions (A). Aspect clinique (B). Cordectomie de type III (C). Cordectomie de type IV (D) et représentation du tracé sur le plan glottique (E).

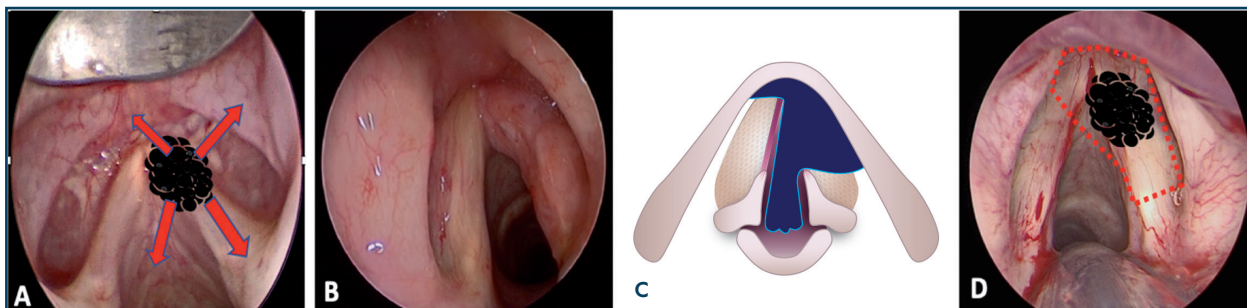
Il est important de bien évaluer les modalités d'extension de la tumeur lors de l'examen pan-endoscopique des VADS et de confirmer l'absence d'extension :

- en avant à la commissure antérieure ;
- en arrière à l'aryténoïde ;
- latéralement dans le ventricule en s'aidant de la palpation ;
- en inférieur sur l'extension sous-glottique.

Dans le cas d'un patient parfaitement exposable, une résection transorale au laser sous la forme d'une cordectomie de type III ou de type IV en fonction de l'infiltration du muscle vocal est réalisée.

Dans le cas d'un patient non exposable, une radiothérapie est privilégiée en premier lieu. En cas de refus du patient, il pourra être proposé la réalisation d'une cordectomie par voie externe sans trachéotomie.

*T1a développé au tiers antérieur de la corde vocale venant au contact de la commissure antérieure (Figure n° 10):*



**Figure n° 10 :** Représentation d'un T1a du tiers antérieur de la corde vocale droite et de ses voies d'extensions (A). Aspect clinique (B). Cordectomie de type Va (C) et représentation du tracé sur le plan glottique (D).

Il sera confirmé l'absence d'extension :

- en avant à la commissure antérieure en profondeur ;
- en arrière à l'aryténoïde ;
- latéralement dans le ventricule en s'aidant de la palpation ;
- en inférieur sur l'extension sous-glottique.

Dans le cas d'un patient parfaitement exposable, une résection transorale au laser sous la forme d'une cordectomie de type Va est réalisée.

Dans le cas d'un patient non exposable, une radiothérapie sera privilégiée en premier lieu. En cas de refus du patient, il peut être proposé la réalisation d'une laryngectomie fronto-latérale par voie externe sans trachéotomie.

*T1b atteignant la commissure antérieure et débordant sur le tiers antérieur de la corde vocale controlatérale :*

Outre les extensions sus-citées, une attention très particulière à l'atteinte profonde de la commissure antérieure est réalisée.

En cas d'infiltration profonde de la commissure antérieure : il sera proposé a priori en premier lieu une laryngectomie partielle supra-cricoïdienne avec reconstruction par crico-hyoïdo-épiglotto-pexie (CHEP). En l'absence d'infiltration profonde de la commissure antérieure : il sera proposé a priori en premier lieu une radiothérapie ou, si le patient est bien exposable et si le chirurgien est aguerri de la technique, il est possible de proposer une cordectomie de type VI.

*T2 du plan glottique (Figure n° 11) :*

Sur ce stade, la lésion va envahir deux sous-unités du larynx.

- par débord infraglottique : attention à la proximité du bord supérieur du cartilage cricoïde ;

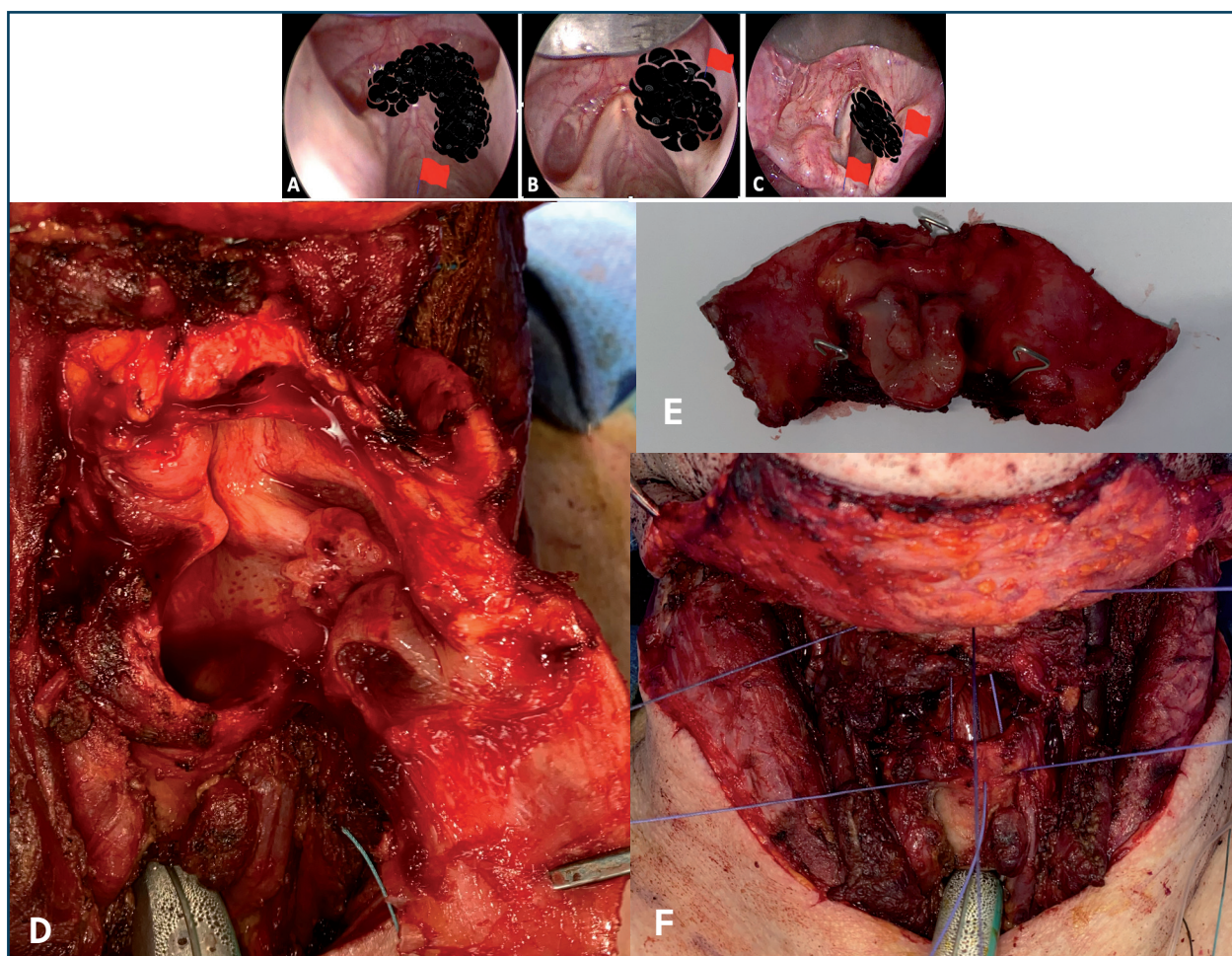


Figure n° II : Représentation d'un T2 du plan glottique à extension infra-glottique (A), supra-glottique (B), postérieure (C). Les drapeaux rouges représentent les points d'intérêts potentiellement limitants pour une chirurgie partielle. Vue per-opératoire d'une laryngectomie supra-cricoïdienne (D). Pièce opératoire (E). Fermeture par crico-hyoïdo-épiglotto-pexie (F).

- par débord sus-glottique au niveau de la bande ventriculaire : attention à l'extension dans le ventricule et aux espaces paraglottiques ;
- par débord postérieur au niveau de l'aryténoïde : attention à la mobilité de l'unité crico-aryténoïdienne et à l'atteinte de la commissure postérieure.

Nous sommes ici dans l'indication reine de la laryngectomie partielle supra-cricoïdienne, dont la reconstruction peut se faire par exemple par crico-hyoïdo-épiglotto-pexie (CHEP) ou crico-hyoïdo-pexie (CHP) si l'épiglotte est emportée.

### 2.8.2 Chirurgie sus-glottique

*T1 sus-glottique de la margelle laryngée (Figure n° 12) :*

Il convient de s'assurer de la distance suffisante avec le plan glottique et de bien contrôler le débord sur la paroi médiale du sinus piriforme. La mobilité aryténoïdienne sera également évaluée. Si elle est possible du point de vue de l'exposition, une chirurgie partielle par voie trans-orale sera privilégiée. Le confort chirurgical et la proximité visuelle de la tumeur permis par la chirurgie robot-assistée en font

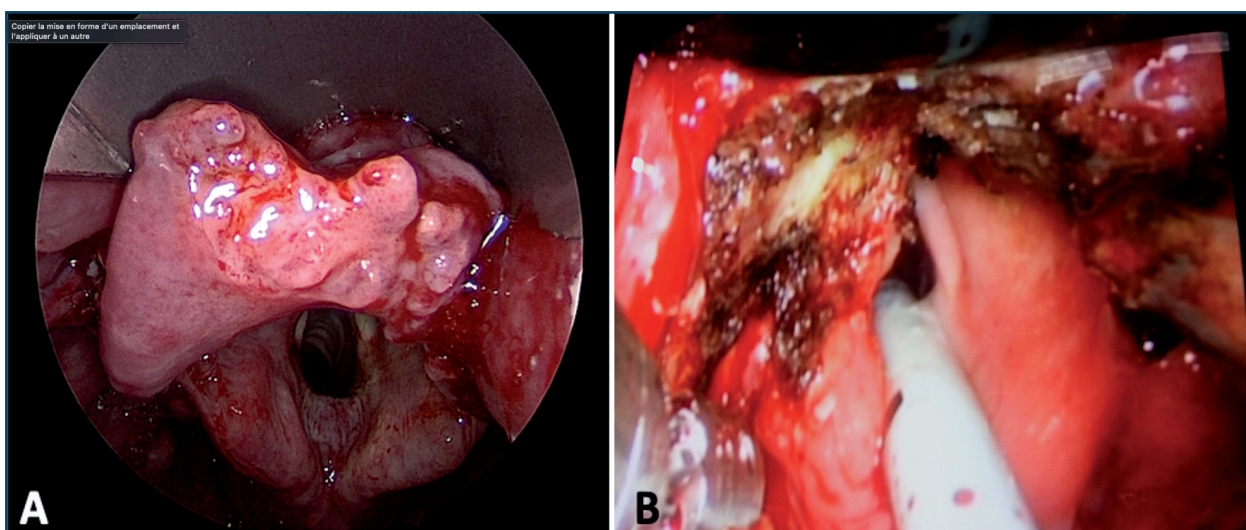


Figure n° 12: T1 du bord libre de l'épiglotte (A). Aspect endoscopique après épiglottectomie trans-orale robot-assistée (B).

la modalité de choix dans cette indication. La chirurgie trans-orale au laser CO<sub>2</sub> reste tout de même tout à fait indiquée dans ce cas avec des taux de contrôle carcinologique comparables.

T2 sus-glottique (Figure n° 13):

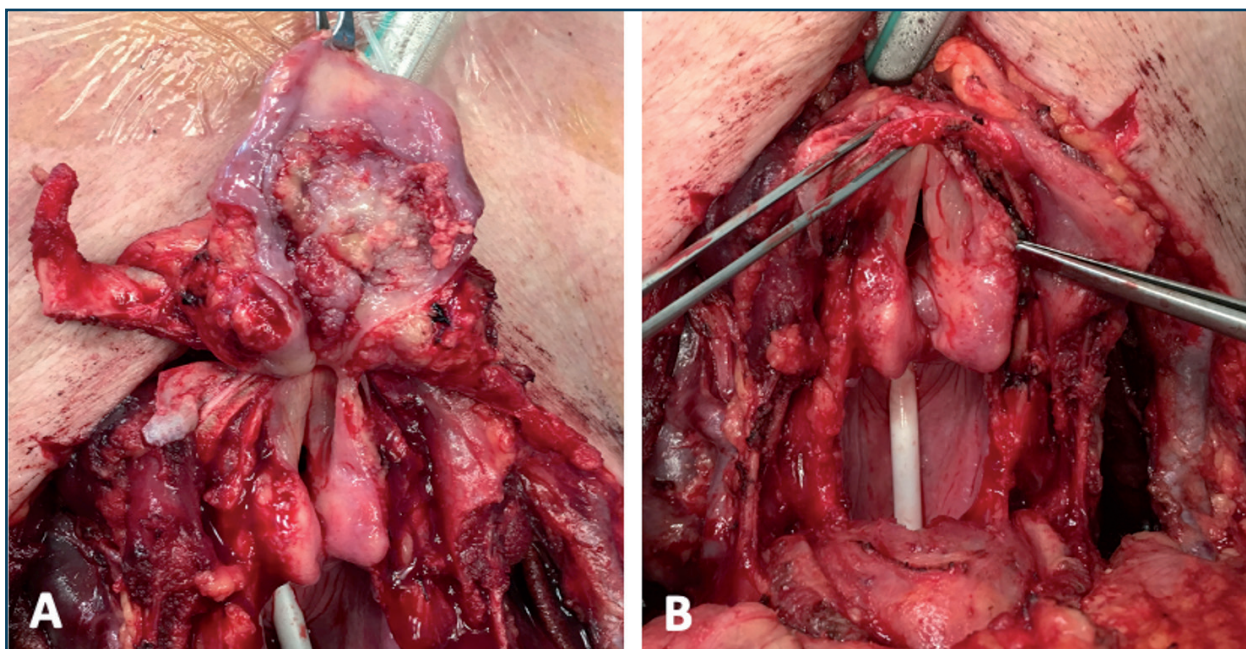


Figure n° 13: Vue per-opératoire d'une tumeur de l'épiglotte infra et sus-hyôidienne par voie d'abord sus-glottique externe (A). Aspect en fin d'intervention du plan glottique après exérèse (B).

Il conviendra de s'assurer de la distance suffisante avec le plan glottique et de bien contrôler le débord sur la paroi médiale du sinus piriforme. La mobilité aryénoïdienne sera également évaluée. Ici peuvent

se concevoir les rares indications encore existantes de laryngectomies sus-glottiques par voie externe. Au fil du temps et de l'expérience acquise par les différentes équipes, ces voies externes laissent de plus en plus de place à la voie trans-orale robot-assistée.

### BIBLIOGRAPHIE :

1. Laccourreye O, Garcia D, Guiquerro S, Mudry A. 1885 : première laryngectomie totale et premier larynx artificiel en France ! *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale*. 2023.
2. Laccourreye O, Wernera A, Maldent J-B. Une histoire de la laryngectomie à travers les siècles. *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale*. 2010.
3. Manuel Patricio Rodriguez Garcia (1805-1906) : The 'Inventor of the Laryngoscope' and World-Renowned Singing Teacher. *ENT & Audiology News* n.d. <https://www.entandaudiologynews.com/features/ent-features/post/manuel-patricio-rodriguez-garcia-1805-1906-the-inventor-of-the-laryngoscope-and-world-renowned-singing-teacher> (accessed June 3, 2024).
4. Trousseau A (1801-1867) A du texte, Belloc H (de PDA du texte). *Traité pratique de la phtisie laryngée, de la laryngite chronique et des maladies de la voix* / par MM. A. Trousseau,... et H. Belloc,... 1837.
5. Mudry A, Laccourreye O. Il y a 150 ans : première extirpation complète du larynx par Theodor Billroth. *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale*. 2023.
6. Gussenbauer C, Billroth T. Ueber die erste durch Th. Billroth am Menschen ausgeführte Kehlkopf Exstirpation und die Anwendung des künstlichen Kehlkopfes. *Sittenfeld*. 1874.
7. Mudry A, Vergez S. Carl Gussenbauer et le premier larynx artificiel après une laryngectomie totale. *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale*. 2023.
8. Cadier M, Labbé L. Sarcome fasciculé intralaryngé : trachéotomie préventive. Extirpation totale du larynx. *Ann Mal Oreille Larynx*. 1885.
9. Dick WF. Friedrich Trendelenburg (1844-1924). *Resuscitation* 2000;45:157-9. [https://doi.org/10.1016/S0300-9572\(00\)00228-8](https://doi.org/10.1016/S0300-9572(00)00228-8).
10. Bernstein AM, Koo HP, Bloom DA. Beyond the Trendelenburg Position : Friedrich Trendelenburg's Life and Surgical Contributions. *Surgery*. 1999;126:78-82. <https://doi.org/10.1067/msy.1999.98735>.
11. Mudry A, Righini C. La canule trachéale à ballonnet de Friedrich Trendelenburg. *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale*. 2023.
12. Bardeleben A von. Die Krankheit Kaiser Friedrich des Dritten / Friedrich der Edle und seine Ärzte. Antwort auf die Berliner Broschüre : Die Krankheit Kaiser Friedrich III. von Sir Morell Mackenzie. First printing. Berlin / Styrum (Rheinland) : Kaiserl. Reichsdruckerei / Spaarmann; 1888.
13. Lavissee E. Trois empereurs d'Allemagne : Guillaume I, Frédéric III, Guillaume II. Colin; 1888.
14. Caron J-C, Vernus M. Chapitre 9. Le temps des nationalismes. L'Allemagne et l'Italie de 1871 à 1914. L'Europe au XIX<sup>e</sup> siècle, vol. 4<sup>e</sup> éd., Paris : Armand Colin; 2019, p. 295-319.
15. Brasnu D, Laccourreye H, Dulmet E, Jaubert F. Mobility of the Vocal Cord and Arytenoid in Squamous Cell Carcinoma of the Larynx and Hypopharynx : an Anatomical and Clinical Comparative Study. *Ear Nose Throat J*. 1990;69:324-30.
16. Vergez S, Jegoux F, Dolivet G, Morinière S. [Quality assurance in head and neck surgical oncology]. *Bull Cancer*. 2014;101:496-504. <https://doi.org/10.1684/bdc.2014.1969>.
17. Laccourreye H, Laccourreye O, Weinstein G, Menard M, Brasnu D. Supracricoid Laryngectomy with Cricohyoidoepiglottopexy : a Partial Laryngeal Procedure for Glottic Carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990;99:421-6. <https://doi.org/10.1177/000348949009900601>.
18. Hinerman RW, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villaret DB, Robbins KT. Early Laryngeal Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2002;3:3-9. <https://doi.org/10.1007/s11864-002-0036-x>.

19. Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS, Nathan CA, Adelstein DJ, Eisbruch A, *et al.* Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer : American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36:1143-69. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.7385>.
20. Weinstein GS, Laccourreye O, Brasnu D, Tucker J, Montone K. Reconsidering a Paradigm : the Spread of Supraglottic Carcinoma to the Glottis. *Laryngoscope.* 1995;105:1129-33. <https://doi.org/10.1288/00005537-199510000-00021>.
21. Ganly I, Patel SG, Matsuo J, Singh B, Kraus DH, Boyle J, *et al.* Analysis of Postoperative Complications of Open Partial Laryngectomy. *Head Neck.* 2009;31:338-45. <https://doi.org/10.1002/hed.20975>.
22. Rudert HH, Werner JA, Höft S. Transoral Carbon Dioxide Laser Resection of Supraglottic Carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999;108:819-27. <https://doi.org/10.1177/000348949910800901>.
23. Zeitels SM, Wain JC, Barbu AM, Bryson PC, Burns JA. Aortic Homograft Reconstruction of Partial Laryngectomy Defects : a New Technique. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2012;121:301-6. <https://doi.org/10.1177/000348941212100504>.
24. Remacle M, Lawson G, Hantzakos A, Jamart J. Endoscopic Partial Supraglottic Laryngectomies : Techniques and Results. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;141:374-81. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2009.06.088>.
25. Doazan M, Hans S, Morinière S, Lallemand B, Vergez S, Aubry K, *et al.* Oncologic Outcomes with Transoral Robotic Surgery for Supraglottic Squamous Cell Carcinoma : Results of the French Robotic Surgery Group of GETTEC. *Head Neck.* 2018;40:2050-9. <https://doi.org/10.1002/hed.25199>.
26. Mendenhall WM, Hinerman RW, Morris CG, Amdur RJ. Management of Supraglottic Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53:793-4. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(02\)02841-9](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)02841-9).
27. Sykes AJ, Slevin NJ, Gupta NK, Brewster AE. 331 Cases of Clinically Node-Negative Supraglottic Carcinoma of the Larynx : a Study of a Modest Size Fixed Field Radiotherapy Approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46:1109-15. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(99\)00371-5](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(99)00371-5).
28. Nakfoor BM, Spiro IJ, Wang CC, Martins P, Montgomery W, Fabian R. Results of Accelerated Radiotherapy for Supraglottic Carcinoma : a Massachusetts General Hospital and Massachusetts Eye and Ear Infirmary experience. *Head Neck.* 1998;20:379-84. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0347\(199808\)20:5<379::aid-hed4>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0347(199808)20:5<379::aid-hed4>3.0.co;2-v).
29. Epstein BE, Lee DJ, Kashima H, Johns ME. Stage T1 Glottic Carcinoma : Results of Radiation Therapy or Laser Excision. *Radiology.* 1990;175:567-70. <https://doi.org/10.1148/radiology.175.2.2326483>.
30. Mendelsohn AH, Remacle MJ. Vocal Fold Cancer Transoral Laser Microsurgery Following European Laryngological Society Laser Cordectomy Classification. *Front Oncol.* 2018;8:231. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00231>.
31. Friedrich G, Remacle M, Birchall M, Marie JP, Arens C. Defining Phonosurgery : a Proposal for Classification and Nomenclature by the Phonosurgery Committee of the European Laryngological Society (ELS). *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264:1191-200. <https://doi.org/10.1007/s00405-007-0333-x>.
32. Vergez S, Lallemand B, Ceruse P, Morinière S, Aubry K, De Mones E, *et al.* Initial Multi-Institutional Experience with Transoral Robotic Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;147:475-81. <https://doi.org/10.1177/0194599812443221>.

## III. ÉTAT DE L'ART DES TECHNIQUES DE RECONSTRUCTIONS LARYNGÉES

### INTRODUCTION

Douze mille laryngectomies totales sont actuellement réalisées en Europe chaque année pour des cancers laryngés à stade avancé. Ce nombre a fortement diminué ces dernières décennies grâce aux innovations thérapeutiques majeures que sont la chirurgie partielle, la chirurgie robotisée, la chirurgie laser endoscopique, la radiothérapie hyperfractionnée, ou les protocoles de préservation laryngée associant radio-chimiothérapie. Ce nombre semble cependant atteindre un palier au-dessous duquel la préservation laryngée ne semble plus raisonnable, justifiant la recherche de solutions de réhabilitation laryngée post-laryngectomie totale. Mais une réhabilitation laryngée ne se cantonne pas à la prise en charge carcinologique ; elle concerne aussi potentiellement les pathologies neurodégénératives, très fréquentes, et les lésions post-traumatiques sévères qui peuvent parfois imposer une laryngectomie totale.

La majorité des travaux de recherche s'est axée sur la réhabilitation vocale [1]. Peu d'études en revanche se sont intéressées à la suppression de l'orifice de trachéostomie nécessitant la restauration d'un carrefour commun aux voies respiratoire et digestive. Ce trachéostome est pourtant la première doléance des patients [2,3] en raison du retentissement socio-professionnel et psychologique majeur. Les avancées récentes dans le domaine de la réhabilitation laryngée après laryngectomie totale nourrissent l'espoir de la création d'un substitut laryngé, ou plus exactement pharyngé et laryngé, qui doit encore être pensé et testé.

La reconstruction du larynx, organe complexe trifonctionnel assurant déglutition, phonation et respiration, nécessite soit une greffe complète laryngée, soit la création d'un larynx artificiel comprenant l'association de deux structures :

- i) le rétablissement d'un sphincter laryngé fonctionnel ;
- ii) une prolongation de la trachée restante.

Les voies de recherche ouvertes en reconstruction trachéale ont été un préambule indispensable à la reconstruction du larynx artificiel, et en particulier concernant la prolongation de trachée. Le but de cette synthèse est de faire un point sur les potentielles applications cliniques des quatre grands axes de recherche dédiés à la réhabilitation laryngée après laryngectomie totale :

- i) la transplantation laryngée ;
- ii) la réinnervation laryngée ;
- iii) l'ingénierie tissulaire ;
- iv) les allogreffes et les autogreffes.

### I/ LA TRANSPLANTATION LARYNGÉE

Le risque d'une transplantation d'organe et l'immunodépression imposée par le traitement post-greffe se justifient dans les phases terminales d'une maladie dont l'issue serait fatale du fait du caractère vital de l'organe en question. La transplantation laryngée a été longtemps jugée non justifiée en raison de la survie possible après une laryngectomie totale. La première transplantation laryngée a été réalisée chez le chien en 1960 par Work *et al.* [4]. De nombreuses expérimentations animales ont suivi : un



taux de survie important a été obtenu mais les sutures nerveuses n'ont pas été réalisées ou n'ont pas été fonctionnelles, ne permettant pas d'atteindre l'objectif principal : le sevrage de la trachéotomie.

Ceci a abouti néanmoins à la première greffe, chez un homme de 40 ans ayant nécessité une laryngectomie totale après traumatisme laryngé, du complexe pharyngo-laryngé accompagné de six anneaux trachéaux, de la thyroïde et des parathyroïdes en 1998 par Strome *et al.* [5]. Le greffon a permis d'obtenir une voix de bonne qualité [6]. La trachéotomie n'a cependant jamais pu être sevrée en raison de la réinnervation incomplète du greffon. Un premier épisode de rejet chronique, malgré le traitement immunosuppresseur au long cours par tacrolimus, prednisone et mycophénolate-mofétil, a été observé à quinze mois post-opératoires, traité avec succès par corticothérapie intraveineuse. Ce patient a présenté plusieurs épisodes de rejets [7] au cours des années qui ont suivi, menant à une détérioration progressive du greffon et finalement à son explantation quatorze ans après son implantation [8]. L'analyse histologique du greffon explanté a retrouvé de la fibrose, de la nécrose, et une inflammation chronique. Après explantation, la continuité digestive a pu être reconstruite par un lambeau ante-brachial avec réalisation d'un trachéostome définitif, sans séquelles surajoutées comparées à une laryngectomie totale classique.

Il est apparu, au cours des années de surveillance de cette transplantation, que le taux de parathormone sécrétée par les parathyroïdes de l'organisme receveur était un marqueur fiable pour la détection précoce de rejet du greffon sans nécessité de le biopsier [6].

La problématique de l'immunosuppression, indispensable en cas de transplantation laryngée, est un problème majeur difficilement acceptable éthiquement dans un contexte carcinologique, malgré des immunosuppresseurs prometteurs comme le sirolimus ou l'everolimus [9], proche de la rapamycine (mTOR), substances possédant, outre un puissant effet immunosuppresseur, des propriétés anti-néoplasiques [10]. Cependant, les progrès dans ce domaine laissent entrevoir l'espoir d'immunosuppresseurs de plus en plus sélectifs pouvant être prescrits, un jour, dans un contexte carcinologique.

Lors de cette première transplantation [5], les deux nerfs laryngés supérieurs et un nerf récurrent avaient été anastomosés, ne permettant pas de restaurer une mobilité suffisante pour le sevrage de la trachéotomie. Le larynx présente en effet la fonction motrice la plus complexe du corps humain, avec un réseau nerveux très dense comprenant un nombre élevé de fibres nerveuses en comparaison de la taille des muscles innervés. Les nerfs récurrents assurent l'innervation des muscles permettant la mobilité des cordes vocales, indispensables au bon fonctionnement de la déglutition, le versant sensitif étant assuré par les nerfs laryngés supérieurs. La fermeture du plan glottique lors du passage du bol alimentaire protège ainsi les voies aériennes inférieures d'une pneumopathie d'inhalation. La synchronisation des mouvements laryngés est assurée par un complexe contrôle bulbaire.

La réinnervation des muscles peut cependant être contournée en réalisant les anastomoses par des rameaux nerveux provenant d'autres nerfs impliqués dans les fonctions respiratoires, en particulier par la racine supérieure du nerf phrénique réinnervant le muscle adducteur crico-aryténoïdien postérieur [11]. La mise en place d'un pacemaker venant stimuler les branches nerveuses des muscles intralaryngés est une autre voie de recherche [12].

Plus récemment, une équipe dirigée par le professeur Philippe Ceruse a réalisé la quatrième greffe laryngée mondiale au sein des Hospices Civils de Lyon. Le professeur Ceruse nous raconte cet exploit chirurgical page 69.

Le nombre de donneurs compatibles est un facteur limitant humain difficilement modulable. Cette intervention d'une grande difficulté nécessite une équipe chirurgicale entraînée. La transplantation laryngée apparaît donc comme une remarquable prouesse chirurgicale mais s'adressant à un nombre limité de patients et non adaptée actuellement à une prise en charge carcinologique.

## II/ LA RÉINNERVATION LARYNGÉE (TRAVAUX DE L'ÉQUIPE ROUENNAISE)

### 2.1 Réinnervation laryngée motrice ou comment faire bouger les cordes vocales ?

Chacun sait que le larynx est un sphincter dont la fermeture permet de protéger les voies aériennes lors de la déglutition, et dont l'ouverture permet la respiration. La phonation est assurée par le glissement de la muqueuse qui couvre les cordes vocales lorsque ce sphincter s'entrouvre à l'expiration.

Permettre l'inspiration, tout en préservant la voix, est un objectif difficile à atteindre.

Les techniques d'élargissement passif du larynx, par une approche externe ou maintenant endoscopique, ont permis de résoudre partiellement ce problème. Mais plus l'ouverture est efficace, plus la voix est dégradée.

Pour tenter de faire mieux, l'équipe rouennaise, sous la direction de Pr Jean-Paul Marie, s'est intéressée à la réinnervation sélective des muscles laryngés.

Mises au point chez l'animal puis appliquées chez l'homme, les modalités de réinnervations laryngées fonctionnelles se sont d'abord résumées à la technique du pédicule neuromusculaire décrite par H. Tucker [13, 14]. Tucker a rapporté une série de 214 patients avec un taux de succès de 74 % à deux ans. Mais une détérioration était observée ensuite dans 17 % des cas [15]. De tels succès n'ont pas été confirmés par d'autres auteurs. Il n'était jamais observé d'abduction inspiratoire de l'aryténoïde.

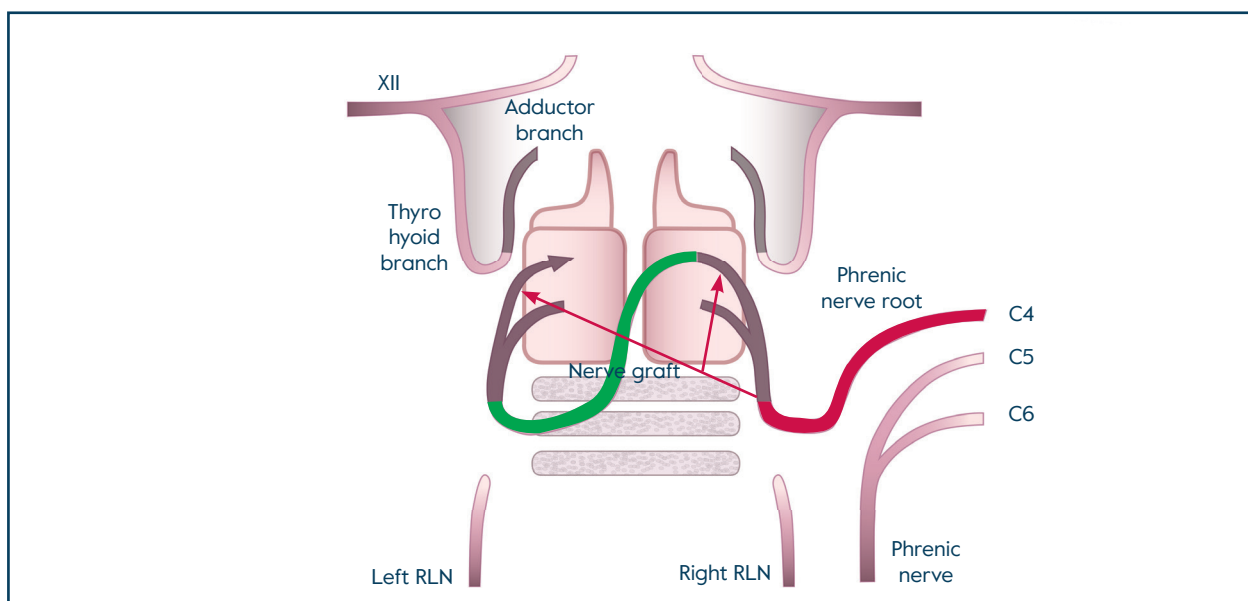
Des progrès ont été obtenus chez l'animal grâce à la technique des anastomoses nerveuses intralaryngées et à l'apport du nerf phrénique ou de ses racines pour la réinnervation des muscles abducteurs des cordes vocales (crico-aryténoïdiens postérieurs, CAP) [16-20].

Marie *et al.* ont montré chez l'animal que le prélèvement de la racine supérieure d'un seul nerf phrénique n'altérait pas significativement la fonction diaphragmatique [21-23]. L'utilisation de cette ou de ces racines permettait la réinnervation fonctionnelle des deux muscles CAP, avec la restitution d'une ouverture laryngée inspiratoire [18]. La réinnervation des deux muscles CAP permet d'ouvrir davantage la commissure postérieure, site principal du flux d'air inspiratoire. Il suffit de peu d'axones pour permettre la contraction de ces petits muscles abducteurs.

Combinée à la réinnervation simultanée des muscles adducteurs laryngés (par la branche thyro-hyoïdienne des deux nerfs hypoglosses), cette utilisation du nerf phrénique permettait de prévenir les syncinésies (ou co-contractions) et d'améliorer la fermeture laryngée.

Pourquoi la branche thyro-hyoïdienne ? Parce qu'elle est activée en phonation et déglutition.

Cette technique de réinnervation laryngée sélective bilatérale dans les cas de paralysies laryngées bilatérales en fermeture a ensuite été appliquée chez l'humain, dans le cadre d'une étude prospective PHRC (Figure n° 1). Il s'agissait donc de réinnervier tous les muscles laryngés, à l'exception des muscles crico-thyroïdiens, en général respectés dans les lésions récurrentielles compliquant les thyroïdectomies.



**Figure n° 1 : Réinnervation laryngée bilatérale et sélective. Vue schématique postérieure des branchements nerveux [24].** Après section des nerfs récurrents, la racine supérieure du nerf phrénique (ici droit) est prolongée par un greffon nerveux libre en Y (prélevé aux dépens du plexus cervical superficiel, en rouge), dont les extrémités sont implantées dans les muscles crico-aryténoïdiens postérieurs. Les branches thyro-hyoïdiennes des deux nerfs hypoglosses sont anastomosées à la partie distale des nerfs récurrents sectionnés. En vert le greffon nerveux d'interposition désormais remplacé par le greffon en Y rouge implanté dans les deux CAP (noter que les nerfs récurrents sont sectionnés).

Une évaluation préopératoire soignée est nécessaire, afin d'affirmer la persistance d'une mobilité aryténoïdienne passive sous curare, et le caractère limité des lésions cicatricielles si des gestes endo-laryngés ont été précédemment réalisés [25, 26].

À ce jour, nous avons opéré plus de 80 patients adultes par cette technique de réinnervation sélective bilatérale, en France ou à l'étranger. Après un temps de repousse axonale de six à neuf mois, une abduction aryténoïdienne inspiratoire est observée dans environ deux cas sur trois, avec une amélioration ventilatoire dans 75 % de cas, avec préservation ou amélioration vocale, sans dégradation de la fonction diaphragmatique [24] (Figures n° 2, n° 3 et n° 4).

Cette technique est désormais appliquée chez l'enfant [27]. D'autres auteurs l'ont appliquée avec succès [28-30].

Sur la base des bons résultats obtenus, cette technique a été utilisée dans des cas de paralysies laryngées bilatérales déjà traitées par voie endoscopique avec des résultats incomplets et dont les aryténoïdes étaient encore passivement mobiles. Une étude prospective dans le cadre d'un PHRC SEQLAR dont l'analyse est en cours a ainsi été démarrée.



Figure n° 2 : Neuf mois après réinnervation laryngée sélective bilatérale : larynx en phonation.

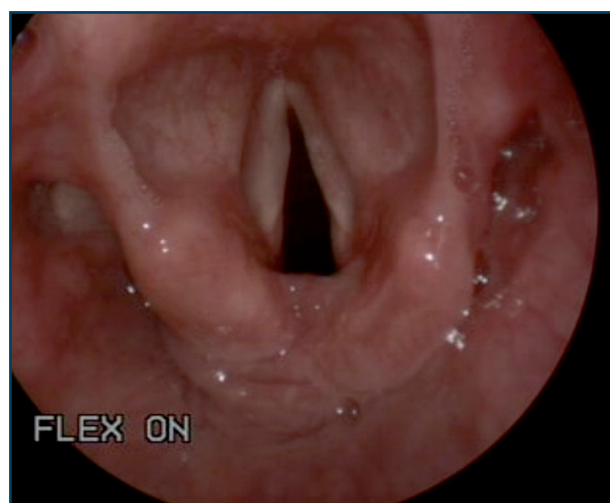


Figure n° 3 : Neuf mois après réinnervation laryngée sélective bilatérale : larynx en inspiration.

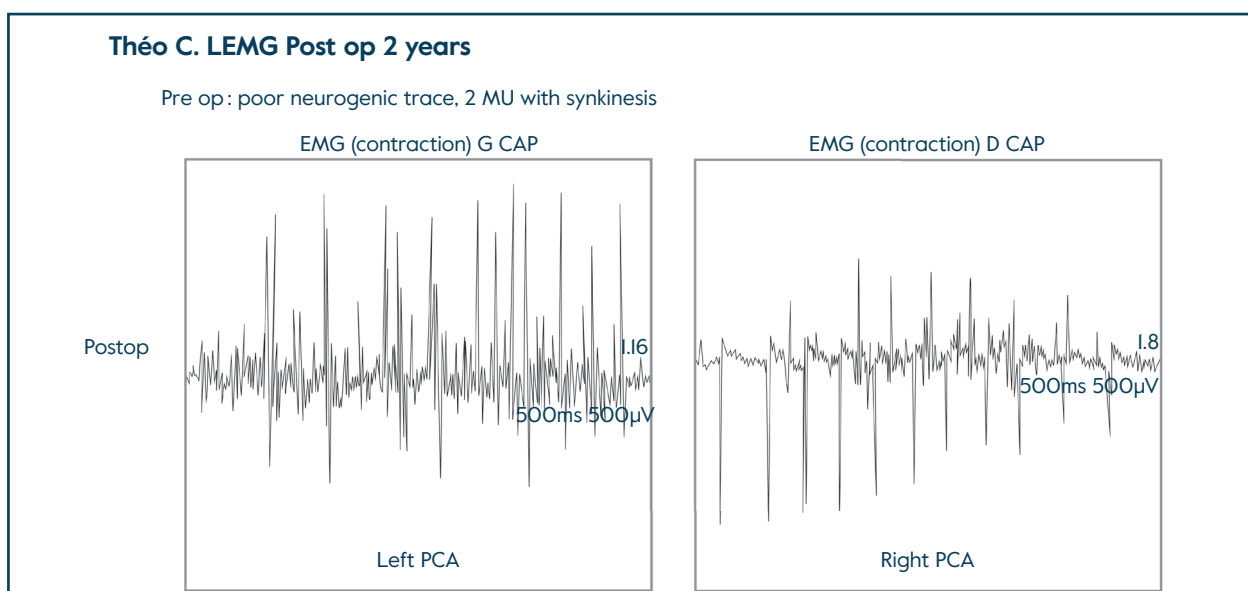


Figure n° 4 : EMG laryngé deux ans après réinnervation laryngée sélective : Enrichissement de l'activité électrique en inspiration, plus marquée dans le muscle crico-aryténoïdien postérieur gauche (PCA).

Une réinnervation sélective dans le cadre des paralysies laryngées bilatérales en ouverture a aussi été réalisée. L'expérience est encore limitée, mais les résultats sont meilleurs qu'après médialisation cordale.

## 2.2 Réinnervation sensitive du larynx

Prévenir les complications pulmonaires des fausses routes impose la restitution d'une bonne occlusion laryngée lors de la déglutition, d'un péristaltisme pharyngé, et la réhabilitation d'une sensibilité laryngée. Nous avons pu montrer chez l'animal, dont les nerfs laryngés supérieurs étaient réséqués, qu'il était possible de restituer un réflexe de toux en utilisant différents transferts nerveux : nerf laryngé supérieur, nerf glossopharyngien ou plexus cervical superficiel [31].

### 2.3 Application à la transplantation laryngée

La qualité de ces résultats a permis d'envisager la réhabilitation fonctionnelle d'un larynx transplanté. On sait les problèmes posés par la revascularisation, l'immuno-suppression, et la réinnervation fonctionnelle, prérequis pour envisager une telle chirurgie (dans des indications non carcinologiques). Un premier patient a été opéré par Strome et son équipe à Cleveland en 1998 [5]. Bien qu'ayant récupéré une voix et une déglutition, il n'a pu être décanulé du fait de l'absence d'ouverture laryngée inspiratoire.

Pilotée par Philippe Ceruse et Lionel Badet de Lyon, au sein d'une équipe de laryngologistes regroupés sous l'acronyme ECLAT, la première transplantation française a été réalisée en septembre 2023. Il s'agissait d'appliquer ces techniques de réinnervation laryngée sélective à un transplant. Les résultats sont en attente [32-34].

### 2.4 Les produits dérivés : la réinnervation non sélective des paralysies laryngées unilatérales

Éviter l'atrophie du larynx dénervé, permettre l'occlusion glottique, placer l'aryténoïde dans une position verticale : tels sont les buts de la réinnervation laryngée non sélective, dont le but n'est pas la remobilisation de la corde vocale paralysée.

Le nerf récurrent peut être anastomosé à lui-même [35] ou à l'anse de l'hypoglosse, comme l'a montré R. Crumley [36, 37] (Figure n° 5).

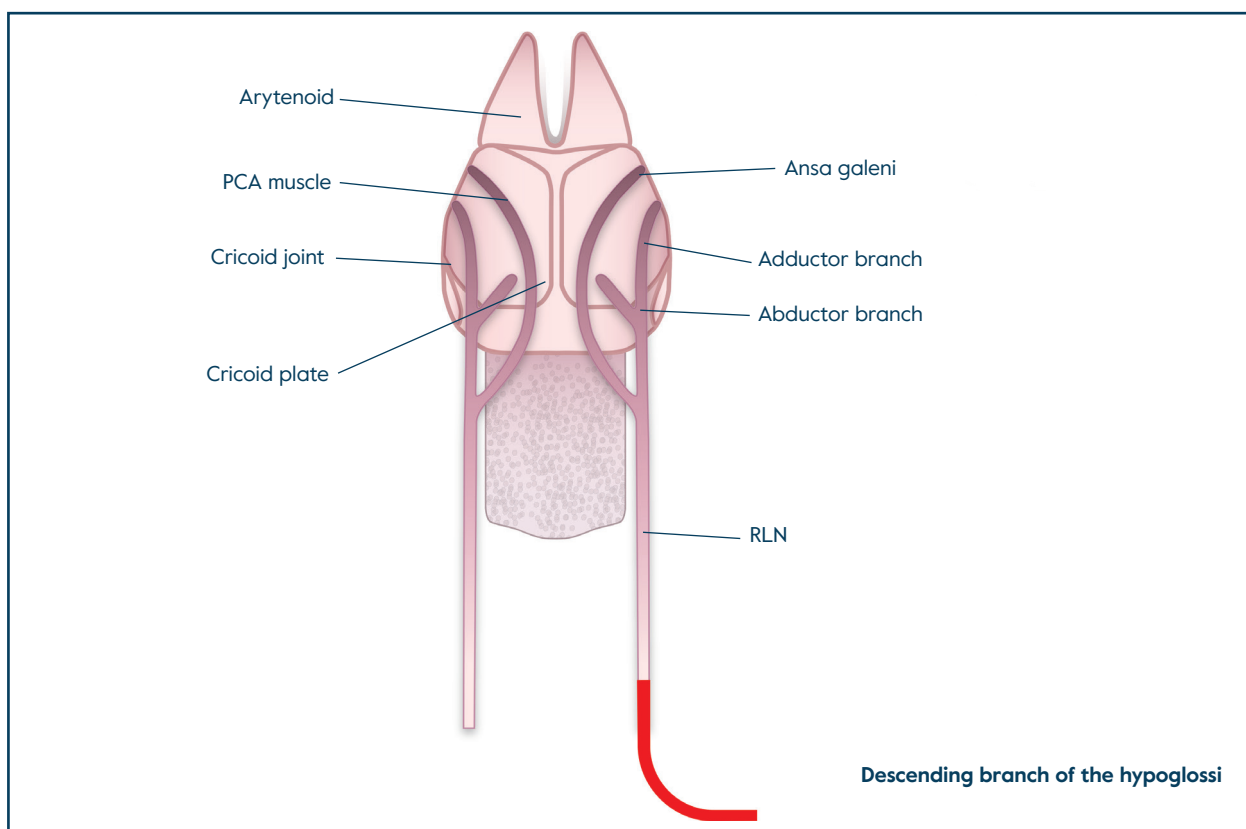


Figure n° 5 : Réinnervation laryngée non sélective gauche. Vue schématique postérieure. Anastomose entre la branche descendante de l'hypoglosse et le nerf récurrent (en général retrouvé dans le larynx).

Cette stratégie est appliquée depuis plus de vingt ans avec succès par l'équipe de Pr Jean-Paul Marie [38]. Les résultats sont meilleurs que ceux de l'augmentation cordale que nous utilisons en association au début de notre expérience. La réinnervation non sélective peut être utilisée en cas d'échec d'autres traitements préalables.

Cette technique est désormais de plus en plus utilisée chez l'enfant [39].

## 2.5 Quel avenir ?

### **Améliorer la repousse axonale, prévenir les syncinésies**

Différents travaux, dont les nôtres, ont étudié chez l'animal sur des modèles de lésions du nerf vague, du nerf facial, du nerf sciatique ou de moelle épinière, la possibilité d'améliorer la repousse axonale (accélération, ciblage axonal). Des cellules souches gliales olfactives, une stimulation magnétique trans-cutanée ont été utilisées, sans qu'on ait pu appliquer ces techniques chez l'homme [40-42].

## 2.6 Les pacemakers laryngés ?

Alternative à la réinnervation fonctionnelle, la stimulation électrique laryngée du muscle CAP a fait l'objet de nombreux travaux expérimentaux. Quelques succès ont été rapportés chez l'homme [43, 44], en particulier par une équipe allemande [45, 46]. Les inconvénients sont l'introduction de matériel étranger et l'apparition d'une fibrose autour du matériel de stimulation. Les résultats à long terme devront être évalués [46].

Il est possible qu'à l'avenir des techniques mixtes soient amenées à se développer : réinnervation pour éviter l'atrophie musculaire, implantation d'électrodes pour améliorer des résultats fonctionnels incomplets.

En conclusion, on voit que la réinnervation laryngée – qu'elle soit sélective ou non – est une stratégie prometteuse, respectueuse de l'anatomie laryngée. Elle impose une anesthésie générale, une voie d'abord cervicale et de la patience (le temps de la repousse axonale). Ses résultats à long terme sont excellents.

Elle permettra peut-être le développement de la transplantation laryngée fonctionnelle, transplantation qui reste contre-indiquée en carcinologie du fait de l'immunosuppression nécessaire et délétère (pour le moment), contrairement à d'autres techniques exposées dans ce document.

## III/ L'INGÉNIERIE TISSULAIRE

L'objectif de l'ingénierie tissulaire est de recréer un organe fonctionnel similaire à celui destiné à être remplacé. L'analyse des résultats obtenus par l'ingénierie trachéale permet, de même, de progresser dans les techniques de réhabilitation laryngée. Les reconstructions trachéales constituent ainsi un préambule aux reconstructions laryngées, plus complexes car nécessitant la restauration également du sphincter laryngé.

L'ingénierie tissulaire associe une matrice qui assure la forme et le soutien nécessaires à l'architecture du tissu reconstruit et des cellules qui viennent coloniser la matrice lorsqu'elles sont placées dans un environnement favorable. Les tissus constitués peuvent être développés *in vitro* avant d'être implantés *in vivo*. En ingénierie trachéale, il est nécessaire d'associer la restauration :

- i) d'anneaux trachéaux cartilagineux rigides reliés par une lame de tissu conjonctif souple, et ;
- ii) d'un épithélium cilié respiratoire dont le rôle primordial est de protéger les voies aériennes du milieu externe par l'épuration muco-ciliaire des sécrétions et micro-organismes.

### 3.1 Les matrices

La matrice idéale en ingénierie tissulaire laryngée doit mimer les propriétés de la matrice extra-cellulaire du larynx biologique et doit présenter différentes propriétés :

- i) rigidité pour maintenir la perméabilité des voies aériennes sans collapsus lors de l'inspiration afin assurer un rôle de soutien aux tissus environnants ;
- ii) porosité pour favoriser l'intégration la plus complète possible aux tissus environnants des cellulesensemencées ;
- iii) architecture tri-dimensionnelle [47] permettant l'adhésion et la prolifération cellulaire puis la différenciation en chondroblastes ;
- iv) favoriser la néoangiogénèse ;
- v) résister au milieu agressif existant dans les voies aériennes, à savoir un pH très variable, la présence de bactéries multiples [48], de moisissures, et d'humidité ;
- vi) présenter une absence de toxicité et affirmer sa biocompatibilité ;
- vii) s'assurer de l'absence d'immunogénicité au sein de l'organisme implanté.

#### 3.1.1 Les matrices synthétiques

Les matrices non biodégradables ont été les premières conçues. Composées de gels naturels (collagène, alginate, agarose...) ou artificiels comme les polymères (acide polyglycolique, acide polylactique, fumarate de polypropylène) et les métaux, elles peuvent être supplémentées en facteurs de croissance [49, 50]. Ces matrices ont eu des bons résultats en ingénierie tissulaire trachéale *in vitro* [51] et *in vivo* : des résultats encourageants ont été obtenus chez le rat [52, 53], le lapin [54], mais ont été plus mitigés chez la brebis [55] et le chien [56].

Des matrices synthétiques imprimées en 3D à partir de reconstruction scanographique de la trachée chez le cochon ont été réalisées [57, 58] avec comme biomatériau le polycaprolactone. Cette reconstruction concernait soit un défaut antérieur, soit l'ensemble de la trachée de manière circonferentielle sur plusieurs centimètres de hauteur (jusqu'à quatre anneaux trachéaux). Le suivi post-opératoire assuré jusqu'à trois mois maximum et les endoscopies de contrôle ont mis en évidence *in fine* une importante formation de tissus de granulation obstruant la prothèse.

Plus généralement, bien que les prothèses synthétiques offrent une excellente résistance mécanique, elles sont par définition non biocompatibles et non biomimétiques, ne favorisant donc pas la régénération de la matrice extracellulaire, elle-même essentielle pour une restauration fonctionnelle de la trachée [59]. L'utilisation de ces prothèses a donc toujours été infructueuse en pratique clinique et n'a donc pas réellement abouti depuis les années 1960, en raison d'un défaut d'intégration et d'un risque accru d'extrusion prothétique, de migration, d'infection du site opératoire et de réactions inflammatoires excessives à l'origine de sténose intra-prothétique ou anastomotique [60].

#### 3.1.2 Les matrices biologiques en ingénierie trachéale

##### a. La matrice trachéale décellularisée

La trachée est la matrice la plus utilisée en ingénierie tissulaire trachéale. Un processus de décellularisation est réalisé afin d'éliminer l'ensemble des cellules présentes au sein du tissu tout en préservant

vant la matrice extra-cellulaire. Le but est de la rendre non immunogénique et d'éviter ainsi une thérapie immunosuppressive. Les méthodes de décellularisation sont multiples mais les plus fréquemment utilisées sont chimiques et enzymatiques [61, 62]. La matrice trachéale est secondairementensemencée avec les cellules d'intérêt : cellules souches, chondrocytes, cellules épithéliales.

De bons résultats ont été obtenus *in vitro* après l'ensemencement de chondrocytes sur des matrices trachéales traitées au préalable par laser CO<sub>2</sub> pour rendre la matrice plus poreuse, puis décellularisée par 18 cycles de détersions enzymatiques. La complexité et la longueur des traitements nécessaires à cette décellularisation matricielle semblent peu extrapolables à une pratique clinique courante, tant au niveau trachéal que laryngé. Des résultats très controversés en reconstruction trachéale chez l'homme utilisant ce type de matrice ont mis ce versant de la recherche en suspens actuellement [63].

#### **b. La matrice aortique**

L'utilisation d'une matrice aortique en ingénierie trachéale *in vivo* a déjà fait ses preuves, de même en chirurgie digestive [64]. Largement employée en ingénierie vasculaire [65], elle a déjà été utilisée en ingénierie trachéale, jamais en tant que matrice unique mais toujours associée à des biomatériaux tels que le polycaprolactone [51].

### **3.2 Les cellules**

#### **3.2.1 Le cartilage**

Les anneaux cartilagineux trachéaux et les cartilages thyroïde et cricoïde sont composés de structures hyalines. Ce cartilage hyalin comporte des cellules peu nombreuses (10 % de la masse) d'origine mésenchymateuse, appelées chondroblastes (cellules jeunes) et chondrocytes (cellules matures), situées dans des logettes, les chondroplastes. Ces cellules vont sécréter la matrice extra-cellulaire qui est composée à 40 % de substance fondamentale (contenant des glycosaminoglycanes et des agrécans liant l'acide hyaluronique et formant ainsi un complexe macromoléculaire chargé négativement attirant des molécules d'H<sub>2</sub>O), et de 50 % de fibres de collagène (collagène de type II essentiellement).

#### **a. Les cellules cartilagineuses**

Les chondrocytes peuvent être prélevés *in vivo* sur le septum nasal, la conque, les cartilages costaux [62]. Leur utilisation est limitée en raison du prélèvement invasif et douloureux, exposant à un risque infectieux, et du faible nombre de cellules prélevées. De plus, leur culture cellulaire est contraignante [66] en raison de la dédifférenciation très rapide des chondrocytes en fibroblastes s'ils sont cultivés sur une matrice en deux dimensions [67] et de la multiplication cellulaire beaucoup plus lente que les cellules souches.

#### **b. Les cellules stromales mésenchymateuses**

Les cellules stromales mésenchymateuses d'origine fœtale [68, 69], très abondantes dans le cordon ombilical, sont des cellules souches mésenchymateuses indifférenciées de type fibroblastique possédant une capacité d'auto-renouvellement. Elles ont comme avantages majeurs d'induire une faible immunogénicité, de sécréter des facteurs anti-inflammatoires et d'être pourvues d'une grande capacité de différenciation en chondroblastes et chondrocytes.

Le recours à des cellules mésenchymateuses provenant de gelée de Wharton en ingénierie tissulaire du cartilage est validé par de multiples études [70, 71, 72]. La voie chondrogénique peut ainsi être obtenue en présence de dexaméthasone, de TGF-β1 (Transforming Growth Factor-β1), de L-proline



et d'acide ascorbique [73]. Cette voie est favorisée par l'hypoxie et nécessite en support une matrice tri-dimensionnelle [74, 75].

### 3.2.2 L'épithélium respiratoire

L'épithélium de surface des voies aériennes proximales assure la protection de la muqueuse respiratoire grâce à différents mécanismes, comme la clairance muco-ciliaire, la régulation des flux d'ions et d'eau et la sécrétion de molécules de défense. La seconde ligne de protection est assurée par des complexes jonctionnels intercellulaires permettant de préserver la fonction de barrière de l'épithélium.

L'épithélium respiratoire de surface est pseudostratifié : toutes les cellules sont ancrées à la lame basale, mais seules certaines d'entre elles s'allongent jusqu'à la lumière bronchique. Cet épithélium est constitué de cellules basales, ciliées, muco-sécrétrices, neuroendocrines et intermédiaires, avec un réseau de glandes sous-muqueuses contenant des cellules sécrétrices muqueuses et séreuses. Les cils vibratoires des cellules ciliées ont un rôle essentiel d'épuration par clairance muco-ciliaire.

Sur le même mode que le tissu cartilagineux, l'ingénierie tissulaire peut permettre la reconstitution *in vitro* d'un épithélium respiratoire à la face endoluminale de la trachée.

Cette étape délicate est divisée en deux parties :

- i) l'obtention d'un épithélium jointif ;
- ii) la différenciation de ce dernier en épithélium ciliaire muco-sécrétant de type respiratoire [76].

Plusieurs équipes ont obtenu un épithélium différencié à partir de cellules primaires épithéliales humaines de trachées [77]. Une foisensemencées à la surface de la matrice, le but est d'obtenir dans un premier temps un épithélium jointif et confluent. La seconde étape de différenciation nécessite une culture en condition air/liquide [78, 80]. Celle-ci est basée sur un système de culture en doubles compartiments séparés par une membrane poreuse sur laquelle repose la matriceensemencée. Une fois la confluence obtenue, le milieu liquide est retiré du compartiment supérieur et la surface de l'épithélium exposée à l'air. Après une période de maturation de deux semaines, l'exposition aérienne permet la différenciation en cellules ciliaires présentant une motilité, témoin de la différenciation apico-basale. La difficulté réside ensuite en la création d'un gradient de facteurs de croissance, permettant aux cils de battre de manière coordonnée et unidirectionnelle [76].

### 3.2.3 Les co-cultures

L'utilisation d'un bioréacteur avec double chambre d'insémination permet l'ensemencement, la prolifération et la différenciation simultanée, sur une matrice, de cellules souches mésenchymateuses à destinée chondrocytaire et de cellules primaires épithéliales de trachée pour former l'épithélium respiratoire à la face endoluminale [81]. Des études ont porté sur l'utilisation de trachée décellularisée comme matrice à ce double ensemencement avec des tests *in vivo* sur le rongeur donnant des résultats intéressants, mais avec une survie des animaux limitée à deux semaines [82] ou un an en position hétérotopique (muscles paravertébraux) [83].

## IV/ GREFFES

De manière identique à l'ingénierie tissulaire, les greffes tissulaires utilisées dans la réhabilitation trachéale sont un préambule aux travaux de réhabilitation laryngée. Le substitut laryngé idéal après

laryngectomie totale est composé de deux parties : l'une recréant le sphincter laryngé, l'autre prolongeant la trachée. Les procédures mises au point en reconstruction trachéale permettent ainsi d'extrapoler ces résultats afin de répondre à la problématique du « tube » prolongeant la trachée et soutenant le sphincter laryngé.

#### 4.1 Greffes de tissus non vivants

Afin de pallier les problèmes d'immunosuppression, de nombreux chercheurs se sont penchés sur la question de greffes non vivantes afin de réparer les défauts trachéaux.

Des bio-prothèses constituées de tissus lyophilisés [84], gelés ou fixés chimiquement, ont été testées. Des allogreffes de trachées traitées par du glutaraldéhyde chez le rat et le porc, des greffons aortiques lyophilisés chez le chien, des trachées fixées par du formol chez l'homme ont été implantées mais sans succès [85]. Ces traitements semblent éviter les rejets mais ces tissus non vivants ne sont pas revascularisés et finissent par nécroser.

#### 4.2 Les autogreffes

Une autogreffe de trachée consiste en la résection de quelques anneaux trachéaux suivie de leur greffe au sein du même organisme. La viabilité d'un tel greffon a été prouvée à condition que celui-ci soit associé à un support vasculaire [85]. Ainsi de nombreux travaux chez l'animal [86, 87] ont montré que la trachée pouvait être revascularisée à condition qu'elle soit enveloppée par un lambeau. Cependant, dans un but thérapeutique, l'autogreffe de trachée n'est pas envisageable.

De nombreux tissus ont été employés en autogreffe pour pallier les défauts trachéaux, comme le fascia [88], le périoste, l'aorte, le derme [89], du péricarde [90], l'association de cartilage auriculaire avec de la muqueuse buccale [91], du jéjunum [92]...

Ces greffons peuvent être entourés de lambeaux (omentum, péricarde) destinés à fournir un apport vasculaire et à rendre la construction imperméable. La partie endotrachéale peut être soutenue par des stents de diverses natures (silicone, polypropylène, téflon) qui sont retirés une fois la cicatrisation acquise. Des résultats encourageants ont été obtenus, mais ces techniques très invasives restent peu applicables chez l'homme.

La restauration trachéale par l'emploi de lambeaux musculaires armés par du cartilage et stentés par un tube en silicone a été expérimentée par plusieurs équipes. Ainsi, une reconstruction trachéale a été effectuée par Delaere *et al.* [93] à partir d'un fascia latéro-thoracique renforcé par du cartilage auriculaire chez le lapin. L'ensemble était tubulisé et transféré avec son pédicule pour remplacer 2 cm de défaut trachéal. Une absence de colonisation épithéliale endoluminale associée à une nécrose partielle et des bourgeons de granulation obstruant la néo-trachée avaient nécessité le sacrifice rapide des animaux.

Suite à ces résultats, des interventions utilisant des lambeaux pédiculés ont été tentées pour répondre aux nécessités de vascularisation, de rigidité et d'épithélialisation du greffon mais elles nécessitent plusieurs temps opératoires. Dans un premier temps, sont rassemblés sur un même pédicule vasculaire, un fascia ou un muscle, du cartilage et de la muqueuse, et secondairement l'ensemble est transféré – toujours pédiculé – sur le site de reconstruction [94]. Monnier *et al.* décrivent chez le lapin la fabrication d'un tissu composite interposant du cartilage auriculaire entre un fascia latéro-thoracique et son muscle [95]. La face externe du fascia est parallèlement greffée par de l'épithélium buccal. Ce tissu composite n'a pas été implanté au niveau trachéal mais l'analyse histo-pathologique confir-

mais la bonne vascularisation de cet assemblage de quatre tissus différents. Fort de ces principes, Olias [96] a réalisé avec succès une trachée d'une longueur de 8 cm de long en utilisant un lambeau anté-brachial dans lequel avaient été implantées en amont des bandes de cartilages costaux préalablement suturées en cercle. Dix semaines plus tard, il greffait de la muqueuse buccale à la surface du cartilage vascularisé par le lambeau anté-brachial. Lors d'un dernier temps opératoire, le lambeau libre anté-brachial enrichi de cartilage costal et de muqueuse était prélevé, tubulisé et anastomosé à la place de la trachée, assurant la perméabilité des voies respiratoires. Cette technique n'est malheureusement pas utilisable dans les cas de restauration après exérèse carcinologique, en raison du délai trop long entre la première et la dernière intervention. De plus, cette technique est invasive et mutilante pour les zones donneuses des greffons.

Dernièrement, Kolb *et al.* [97] publiaient la restauration de la quasi-totalité d'une trachée (du premier anneau trachéal à la carène) chez une enfant de 12 ans, souffrant d'une sténose laryngée, grâce à un lambeau myo-cutané de grand dorsal armé par des cartilages costaux espacés de 2 cm, lambeau tubulisé et maintenu par un stent en silicone en Y au niveau de la carène. La restauration de la trachée a été réalisée en un seul temps opératoire. Un suivi post-opératoire à quatre ans ne montre aucune complication majeure et la trachéotomie a pu être sevrée définitivement deux ans après l'intervention.

### 4.3 Les allogreffes

En raison du caractère invasif de l'autogreffe, d'autres équipes se sont axées sur l'utilisation d'allogreffes stentées par une prothèse, souvent en silicone, pour pallier des défauts trachéaux. Un tissu frais non traité avant implantation est responsable d'une immunogénicité, nécessitant un traitement par immunosuppresseur au long cours pour éviter le rejet du greffon, inenvisageable dans un contexte carcinologique de réhabilitation laryngée. Les allogreffes doivent donc subir des traitements avant leur implantation. L'objectif est de diminuer leur immunogénicité, tout en conservant la structure de la matrice extracellulaire. De nombreux protocoles très complexes ont été proposés, également difficilement réalisables en pratique clinique courante.

Des allogreffes aortiques ont été prélevées, afin d'être implantées pour remplacer 7 cm de défaut trachéal circulaire chez la brebis par Martinod *et al.* [98]. Trois techniques de traitement des greffons avant implantation ont été évaluées :

- i) un traitement par cryothérapie à -80 °C ;
- ii) une fixation par glutaraldéhyde ;
- iii) un protocole de décellularisation (effectué par du dodécylsulfate de sodium, un rinçage hypertonique puis une congélation à -20 °C).

La cryothérapie semblait être la technique la plus prometteuse : en effet, l'examen histologique après cryotraitement montre une préservation de l'architecture aortique normale. À un mois, une importante réaction inflammatoire est retrouvée, à trois mois un épithélium non kératinisé apparaît, à six mois un épithélium muco-cilié continu est observé et à douze mois, des fibres élastiques ont colonisé le greffon. Ainsi, même après une inflammation extensive du tissu le premier mois, le vaisseau est recolonisé par un épithélium cilié bien différencié.

Des études complémentaires ont été menées par Martinod *et al.* sur la brebis [99, 100, 101], puis sur l'homme [102, 103]. La cryothérapie semble être une solution efficace pour diminuer l'immunogénicité

tout en préservant suffisamment les tissus des greffons à implanter. Aucune immunosuppression n'est nécessaire en raison de la disparition du tissu vasculaire. Celle-ci a été démontrée par l'étude du gène SRY sur les néocellules cartilagineuses [101] : aucun gène SRY d'origine mâle n'a été retrouvé dans le cartilage nouvellement formé, signifiant que les cellules néoformées sont bien des cellules provenant de l'organisme hôte femelle et non du donneur mâle.

Récemment, une publication prospective [104] de vingt patients dont treize ayant été opérés d'une reconstruction trachéale, bronchique ou carénaire par allogreffe aortique, de 2009 à 2017, rapporte un taux de survie post-opératoire (à 90 jours) de 95 %, sans effet indésirable direct de la technique chirurgicale. Le stent endoluminal a été retiré en moyenne 18,2 mois après l'implantation, avec une médiane de suivi à trois ans et onze mois et un taux de survie de 76,9 % (dix patients sur treize).

Ces résultats étonnants, encore imparfaitement expliqués, ouvrent certainement une nouvelle voie de reconstruction trachéale, et par extension, laryngée. En ne nécessitant aucun traitement immunosuppresseur, cette technique pourrait donc s'adresser à l'ensemble des patients laryngectomisés pour tumeur maligne (soit l'immense majorité des cas).

## V/ PERSPECTIVES

L'élaboration d'un substitut laryngé idéal n'a pas encore abouti. L'association de différentes approches de recherche peut faire espérer de créer un larynx hybride combinant ingénierie tissulaire, allogreffe et biomatériaux.

La problématique principale de cette reconstruction laryngée reste encore la réalisation d'un sphincter efficace permettant le sevrage de la trachéotomie sans risque de fausse route à la déglutition. Le potentiel d'améliorations en termes d'efficacité et d'intégration reste considérable.

## POUR ALLER PLUS LOIN : INTERVIEW DU PR PHILIPPE CÉRUSE, CHEF DE SERVICE DU SERVICE D'ORL ET CHIRURGIE CERVICO-FACIALE DE L'HÔPITAL DE LA CROIX-ROUSSE, HOSPICES CIVILS DE LYON

Combien d'années de préparation ont-elles été nécessaires avant la première transplantation et comment s'est déroulée cette préparation ?

Cela fait plus de dix ans que l'on poursuit ce travail. L'idée a été soulevée lors de la première publication par Strome en 2000. J'avais ensuite abandonné l'idée en raison des résultats peu encourageants de cette première transplantation. C'est le Pr Dubernard, le pionnier des allotransplantations composites, qui m'a convaincu de me réatteler à ce sujet. Il avait entendu parler de greffes de larynx en Colombie par le docteur Luis Tintinago, chirurgien général, qui présentait ses travaux dans les congrès de transplantation. Je suis donc allé voir le Dr Tintinago en Colombie et c'est à ce moment-là que le projet a démarré. J'ai fait ensuite venir le Dr Tintinago à Lyon, invité les chirurgiens cervico-faciaux et transplantateurs intéressés par ce projet, et organisé une séance de dissection. J'avais en effet la théorie, mais pas encore la pratique. Il nous a montré comment il faisait sur cadavre, puis nous nous sommes entraînés sur des cochons et sur des cadavres. Il a donc fallu un entraînement d'une dizaine d'années pour arriver à avoir notre technique chirurgicale au point et nous dire que nous étions capables de le faire sur l'homme.

Pouvez-vous nous rappeler les grandes figures qui composaient votre équipe ?

Le groupe ECLAT (Évaluation clinique de la transplantation laryngée) était dans le cadre d'un PHRC composé des Pr Albert, Pr Badet, Pr Baujat, Dr Blan, Dr Fuchsman, Dr Faur, Pr Jegoux, Pr Malard, Pr Marie, Pr Morelo, Dr Philouze, Dr Soldea, Pr Vergez, et permet d'inclure trois patients.

Comment avez-vous réalisé la planification chirurgicale de cette intervention ?

Le travail de coordination en amont était primordial. Il y avait quatre équipes : une dédiée au prélèvement, une dédiée à la greffe, une dédiée aux micro-anastomoses vasculaires et une dédiée aux micro-anastomoses nerveuses. Nous avons créé une véritable partition où chaque chirurgien avait son temps opératoire. La difficulté a été de planifier cette chirurgie, qui n'est absolument pas standardisée, au sein d'un prélèvement multi-organe (PMO) incluant de nombreuses équipes de PMO. Il a fallu réunir beaucoup de monde en peu de temps avec des chirurgiens venus de la France entière. Par ailleurs, l'organisation au sein du bloc opératoire a aussi nécessité un gros travail mobilisant du personnel paramédical lyonnais volontaire pour permettre de faire fonctionner les trois blocs opératoires nécessaires à cette transplantation, ce qui a tout de même représenté une cinquantaine de personnes.

Comment avez-vous sélectionné le patient « parfait » pour cette première transplantation laryngée française ?

C'est un patient qui ne devait pas avoir d'antécédent de cancer en raison des immunosuppresseurs. Nous cherchions donc un patient avec des séquelles laryngées post-traumatiques. Traumatisme

soit externe, soit interne après intubation oro-trachéale. En l'occurrence ici, c'était une patiente qui présentait une sténose complète post-intubation qui avait déjà été opérée par toutes les techniques possibles de reconstruction laryngée par voie endoscopique et par voie externe. Elle devait avoir un cou sans antécédent d'abord chirurgical des gouttières vasculaires. Une évaluation psychiatrique est également nécessaire en pré-opératoire. Il s'agissait donc d'une patiente en échec de reperméabilisation d'une sténose laryngée complète secondaire à une intubation oro-trachéale prolongée et qui avait accepté après information claire et loyale de participer à cette étude clinique.

#### Comment avez-vous sélectionné le patient donneur ?

Il devait avoir le même sexe, avoir un matching de 80 % par rapport au poids et à la taille de la patiente receveuse (données basées sur l'expérience du docteur Tintinago) et une compatibilité ABO, sans compatibilité HLA nécessaire. Il devait avoir été intubé depuis moins de sept jours et ne présenter aucun nodule thyroïdien à l'échographie cervicale et, bien sûr, aucun antécédent de cancer.

#### Onze mois après cette transplantation, quelles sont les suites post-opératoires de la patiente ?

La patiente n'a actuellement pas repris une alimentation orale. En revanche, le larynx est en train de se remobiliser, et ça, c'est une première par rapport à tout ce qui a été publié. Il s'ouvre et se ferme, certes pas encore complètement pour l'instant. Elle tolère une canule bouchée nuit et jour. La voix s'améliore progressivement, elle commence à pouvoir parler de façon satisfaisante. Elle a eu plusieurs épisodes de rejet subaigu, se traduisant par un œdème laryngé.

#### Quels sont le protocole d'immunosuppresseurs et le suivi instaurés en post-opératoire ?

La patiente est actuellement sous trois anti-rejets : une corticothérapie au long cours, de la ciclosporine et du mycophénolate mofétil.

La surveillance était assurée par des biopsies, initialement prévues au fauteuil dans le protocole, aux premier et sixième mois post-opératoires. La patiente a préféré réaliser ses endoscopies avec biopsies sous anesthésie générale et deux autres endoscopies, en plus du protocole prévu initialement, pour les suspicions de rejet devant un œdème laryngé ont été effectuées.

Elle avait été intubée initialement en raison d'un problème cardiaque avec suspicion de QT long, empêchant la prescription de tacrolimus en première intention (contre-indiquée en raison du QT long). Mais après plusieurs épisodes de rejet subaigu et une réévaluation cardiologique, un switch par tacrolimus a pu être permis, qui assure une meilleure tolérance du greffon au long cours et accélère la repousse axonale.

#### Le PHRC ECLAT est prévu pour trois patients, avez-vous déjà sélectionné un prochain candidat ? Pour quelles autres indications envisagez-vous la transplantation laryngée dans les années à venir ?

Le prochain patient n'est pas encore sélectionné : les quatre candidats qui ont consulté suite à cette première française présentaient soit des contre-indications soit ils ont refusé la chirurgie suite à l'ex-



## État de l'art des techniques de reconstructions laryngées

---

plication du protocole. Nous allons demander un amendement en septembre au PHRC afin d'étendre les indications de la transplantation laryngée aux patients non-fumeurs ayant eu un cancer du larynx guéri depuis plus de cinq ans et également pour les patients présentant un chondrosarcome laryngé.

Cette première transplantation laryngée en France a été rendue possible par un énorme travail d'équipe, ayant permis de relever ce challenge grâce à une coordination entre des professionnels parfaitement entraînés.

## BIBLIOGRAPHIE :

1. Hobson JC, Carney AS. Post Laryngectomy Speech and Voice Rehabilitation : Past, Present and Future (Re : *ANZ J. Surg.* 2010;80:770-1). *ANZ J Surg.* 2011 Aug;81(7-8):569.
2. Babin E. Life After Total Laryngectomy. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 2001;122(5):303-9.
3. Babin E, Edy E, Béquignon A, Hitier M. Personal and Social Identity Transformations that Occur over Time Among Patients with Total Laryngectomy. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Aug;37(4):495-501.
4. Work WP, Boles R. Larynx : Replantation in the Dog. *Arch Otolaryngol.* 1965 Oct;82(4):401-2.
5. Strome M, Stein J, Esclamado R, Hicks D, Lorenz RR, Braun W, *et al.* Laryngeal Transplantation and 40-Month Follow-up. *N Engl J Med.* 2001 May 31;344(22):1676-9.
6. Khariwala SS, Lorenz RR, Strome M. Laryngeal Transplantation : Research, Clinical Experience, and Future Goals. *Semin Plast Surg.* 2007 Nov;21(4):234-41.
7. Knott PD, Hicks D, Braun W, Strome M. A 12-Year Perspective on the World's First Total Laryngeal Transplant. *Transplantation.* 2011 Apr 15;91(7):804-5.
8. Lorenz RR, Strome M. Total Laryngeal Transplant Explanted : 14 Years of Lessons Learned. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Apr;150(4):509-11.
9. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance Immunosuppression with Target-of-Rapamycin Inhibitors is Associated with a Reduced Incidence of De Novo Malignancies. *Transplantation.* 2005 Oct;80(7):883.
10. Huang S, Houghton PJ. Inhibitors of Mammalian Target of Rapamycin as Novel Antitumor Agents : From Bench to Clinic. *Curr Opin Investig Drugs.* 2002 Feb;3(2):295-304.
11. He X, Sun J, Zhang D, Yu Z, Traissac L. Experimental Study on Simultaneous Selective Reinnervation of the Adductors and the Abductor Muscle for the Treatment of the Laryngeal Paralysis. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 2005;126(3):131-4.
12. Katada A, Nonaka S, Adachi M, Kunibe I, Arakawa T, Imada M, *et al.* Functional Electrical Stimulation of Laryngeal Adductor Muscle Restores Mobility of Vocal Fold and Improves Voice Sounds in Cats with Unilateral Laryngeal Paralysis. *Neurosci Res.* 2004 Oct;50(2):153-9.
13. Tucker HM. Human Laryngeal Reinnervation : Long-Term Experience with the Nerve-Muscle Pedicle Technique. *Laryngoscope.* 1978 Apr;88(4):598-604.
14. Tucker HM. Nerve-Muscle Pedicle Reinnervation of the Larynx : Avoiding Pitfalls and Complications. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1982;91(4 Pt 1):440-4.
15. Tucker HM. Long-Term Results of Nerve-Muscle Pedicle Reinnervation for Laryngeal Paralysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1989 Sep;98(9):674-6.
16. Crumley RL. Experiments in Laryngeal Reinnervation. *Laryngoscope.* 1982 Sep;92(9 Pt 2 Suppl 30):1-27.
17. Marie JP, Dehesdin D, Ducastelle T, Senant J. Selective Reinnervation of the Abductor and Adductor Muscles of the Canine Larynx after Recurrent Nerve Paralysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1989 Jul;98(7 Pt 1):530-6.
18. Marie JP. Contribution à l'étude de la réinnervation laryngée expérimentale : intérêt du nerf phrénique [Internet] [These de doctorat]. Rouen; 1999 [cited 2024 May 27]. Available from : <https://theses.fr/1999ROUE01NR>
19. Mahieu HF, van Lith-Bijl JT, Groenhout C, Tonnaer JA, de Wilde P. Selective Laryngeal Abductor Reinnervation in Cats Using a Phrenic Nerve Transfer and ORG 2766. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993 Jul;119(7):772-6.
20. Marina MB, Marie JP, Birchall MA. Laryngeal Reinnervation for Bilateral Vocal Fold Paralysis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Dec;19(6):434-8.
21. Marie JP, Laquerrière A, Lerosey Y, Bodenat C, Tardif C, Hémet J, *et al.* Selective Resection of the Phrenic Nerve Roots in Rabbits. Part I : Cartography of the Residual Innervation. *Respir Physiol.* 1997 Aug;109(2):127-38.
22. Marie JP, Tardif C, Lerosey Y, Gibon JF, Hellot MF, Tadié M, *et al.* Selective Resection of the Phrenic Nerve Roots in Rabbits. Part II : Respiratory effects. *Respir Physiol.* 1997 Aug;109(2):139-48.
23. Verin E, Marie JP, Similowski T. Cartography of Human Diaphragmatic Innervation : Preliminary Data. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011 Apr 30;176(1-2):68-71.



24. Marie JP. Reinnervation : new frontiers. In : John S Rubin RTS, Gwen S Korovin, ed. *Diagnosis and Treatment of voice disorders*. New York : Plural Publishing Inc., 2014. [Internet]. [cited 2024 May 27]. Available from : <https://www.pluralpublishing.com/publications/diagnosis-and-treatment-of-voice-disorders>
25. Song SA, Marie JP. Assessment of Bilateral Vocal Fold Immobility Prior to Selective Bilateral Laryngeal Reinnervation. *Clin Otolaryngol*. 2020 May;45(3):432-5.
26. Selim J, Maquet C, Djerada Z, Besnier E, Compère V, Crampon F, et al. Anesthetic Management for Awake Tubeless Suspension Microlaryngoscopy. *Laryngoscope*. 2021 Oct;131(10):E2669-75.
27. Lee JW, Bon-Mardion N, Smith ME, Marie JP. Bilateral Selective Laryngeal Reinnervation for Bilateral Vocal Fold Paralysis in Children. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 May 1;146(5):401-7.
28. Li M, Chen S, Zheng H, Chen D, Zhu M, Wang W, et al. Reinnervation of Bilateral Posterior Cricoarytenoid Muscles using the Left Phrenic Nerve in Patients with Bilateral Vocal Fold Paralysis. *PLoS One*. 2013;8(10):e77233.
29. Li M, Zheng HL, Chen SC, Zhu MH, Jiang H, Liu F, et al. Clinical Analysis of Selective Laryngeal Reinnervation using Upper Root of Phrenic Nerve and Hypoglossal Nerve Branch in the Treatment of Bilateral Vocal Fold Paralysis. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2020 Nov 7;55(11):1016-21.
30. Puxeddu R, Marrosu V, Filauro M, Mariani C, Parrinello G, Heathcote K, et al. Bilateral Selective Laryngeal Reinnervation in Patients with Bilateral Vocal Cord Palsy. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2023 Jun;43(3):189-96.
31. Bouchetemplé P, Marcolla A, Lacoume Y, Verin E, Dehesdin D, Marie JP. Laryngeal Sensation Recovery by Reinnervation in Rabbits. *Laryngoscope*. 2007 May;117(5):897-902.
32. Céruse P, Albert S, Baujat B, Blanc J, Fuchsmann C, Faure F, et al. 2023: First Laryngeal Transplantation in France by the "ECLAT" Group! *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2024 Jan;141(1):1-2.
33. Céruse P, Vergez S, Marie JP, Baujat B, Jegoux F, Malard O, et al. Laryngeal Graft After Total Laryngectomy in Humans : A SWiM Analysis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2024 Mar;141(2):81-5.
34. Philouze P, Malard O, Albert S, Badet L, Baujat B, Faure F, et al. A New Animal Model of Laryngeal Transplantation. *J Clin Med*. 2022 Oct 30;11(21):6427.
35. Simó R, Nixon IJ, Rovira A, Vander Poorten V, Sanabria A, Zafereo M, et al. Immediate Intraoperative Repair of the Recurrent Laryngeal Nerve in Thyroid Surgery. *Laryngoscope*. 2021 Jun;131(6):1429-35.
36. Crumley RL, Izdebski K. Voice Quality Following Laryngeal Reinnervation by Ansa Hypoglossi Transfer. *Laryngoscope*. 1986 Jun;96(6):611-6.
37. Wang W, Chen D, Chen S, Li D, Li M, Xia S, et al. Laryngeal Reinnervation Using Ansa Cervicalis for Thyroid Surgery-Related Unilateral Vocal Fold Paralysis : a Long-Term Outcome Analysis of 237 Cases. *PLoS One*. 2011 Apr 29;6(4):e19128.
38. Marie JP, Hansen K, Brami P, Marronnier A, Bon-Mardion N. Nonselective Reinnervation as a Primary or Salvage Treatment of Unilateral Vocal Fold Palsy. *Laryngoscope*. 2020 Jul;130(7):1756-63.
39. Hoey AW, Hall A, Butler C, Frauenfelder C, Wyatt M. Laryngeal Reinnervation for Paediatric Vocal Cord Palsy : a Systematic Review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022 Dec;279(12):5771-81.
40. Syngeneic Transplantation of Rat Olfactory Stem Cells in a Vein Conduit Improves Facial Movements and Reduces Synkinesis after Facial Nerve Injury - PubMed [Internet]. [cited 2024 May 27]. Available from : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33234960/>
41. Delarue Q, Robac A, Massardier R, Marie JP, Guérout N. Comparison of the Effects of Two Therapeutic Strategies Based on Olfactory Ensheathing Cell Transplantation and Repetitive Magnetic Stimulation After Spinal Cord Injury in Female Mice. *J Neurosci Res*. 2021 Jul;99(7):1835-49.
42. Pothion H, Lihmann I, Duclos C, Riou G, Cartier D, Boukharz L, et al. The SELENOT Mimetic PSELT Promotes Nerve Regeneration by Increasing Axonal Myelination in a Facial Nerve Injury Model in Female Rats. *J Neurosci Res*. 2022 Sep;100(9):1721-31.
43. Zeale DL, Billante CR, Courey MS, Nettekville JL, Paniello RC, Sanders I, et al. Reanimation of the Paralyzed Human Larynx with an Implantable Electrical Stimulation Device. *Laryngoscope*. 2003 Jul;113(7):1149-56.
44. Li Y, Pearce EC, Mainthia R, Athavale SM, Dang J, Ashmead DH, et al. Comparison of Ventilation and Voice Outcomes Between Unilateral Laryngeal Pacing and Unilateral Cordotomy for the Treatment of Bilateral Vocal Fold Paralysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2013;75(2):68-73.

45. Mueller AH. Laryngeal Pacing for Bilateral Vocal Fold Immobility. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Dec;19(6):439-43.
46. Mueller AH, Hagen R, Pototschnig C, Foerster G, Grossmann W, Baumbusch K, *et al*. Laryngeal Pacing for Bilateral Vocal Fold Paralysis : Voice and Respiratory Aspects. *Laryngoscope*. 2017 Aug;127(8):1838-44.
47. Vautier D, Hemmerlé J, Vodouhe C, Koenig G, Richert L, Picart C, *et al*. 3-D Surface Charges Modulate Protrusive and Contractile Contacts of Chondrosarcoma Cells. *Cell Motil Cytoskeleton*. 2003 Nov;56(3):147-58.
48. Merritt K, Chang CC. Factors Influencing Bacterial Adherence to Biomaterials. *J Biomater Appl*. 1991 Jan;5(3):185-203.
49. Gugatschka M, Ohno S, Saxena A, Hirano S. Regenerative Medicine of the Larynx. Where are We Today? A Review. *J Voice*. 2012 Sep;26(5):670.e7-13.
50. Wang J, Sun B, Tian L, He X, Gao Q, Wu T, *et al*. Evaluation of the Potential of rhTGF- $\beta$ 3 Encapsulated P(LLA-CL)/Collagen Nanofibers for Tracheal Cartilage Regeneration using Mesenchymal Stems Cells Derived from Wharton's Jelly of Human Umbilical Cord. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017 Jan 1;70(Pt 1):637-45.
51. Ghorbani F, Moradi L, Shadmehr MB, Bonakdar S, Droodinia A, Safshekan F. In-Vivo Characterization of a 3D Hybrid Scaffold Based on PCL/Decellularized Aorta for Tracheal Tissue Engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017 Dec 1;81:74-83.
52. Jang YS, Jang CH, Cho YB, Kim M, Kim GH. Tracheal Regeneration using Polycaprolactone/Collagen-Nanofiber Coated with Umbilical Cord Serum after Partial Resection. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014 Dec 1;78(12):2237-43.
53. Schultz P, Vautier D, Egles C, Debry C. Experimental Study of a Porous Rat Tracheal Prosthesis Made of T40 : Long-Term Survival Analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2004 Oct;261(9):48-8.
54. Kwon SK, Song JJ, Cho CG, Park SW, Kim JR, Oh SH, *et al*. Tracheal Reconstruction with Asymmetrically Porous Polycaprolactone/Pluronic F127 Membranes. *Head Neck*. 2014 May;36(5):643-51.
55. Schultz P, Vautier D, Charpiot A, Lavallo P, Debry C. Development of Tracheal Prostheses Made of Porous Titanium : a Study on Sheep. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007 Apr;264(4):433-8.
56. Zang M, Chen K, Yu P. Reconstruction of Large Tracheal Defects in a Canine Model : Lessons Learned. *J Reconstr Microsurg*. 2010 Aug;26(6):391-9.
57. Bhora FY, Lewis EE, Rehmani SS, Ayub A, Raad W, Al-Ayoubi AM, *et al*. Circumferential Three-Dimensional-Printed Tracheal Grafts : Research Model Feasibility and Early Results. *Ann Thorac Surg*. 2017 Sep;104(3):958-63.
58. Rehmani SS, Al-Ayoubi AM, Ayub A, Barsky M, Lewis E, Flores R, *et al*. Three-Dimensional-Printed Bioengineered Tracheal Grafts : Preclinical Results and Potential for Human Use. *Ann Thorac Surg*. 2017 Sep;104(3):998-1004.
59. Adamo D, Galaverni G, Genna VG, Lococo F, Pellegrini G. The Growing Medical Need for Tracheal Replacement : Reconstructive Strategies Should Overcome Their Limits. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:846632.
60. Borrie J, Redshaw NR, Dobbins TL. Silastic Tracheal Bifurcation Prosthesis with Subterminal Dacron Suture Cuffs. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1973 Jun;65(6):956-62.
61. Conconi MT, De Coppi P, Di Liddo R, Vigolo S, Zanon GF, Parnigotto PP, *et al*. Tracheal Matrices, Obtained by a Detergent-Enzymatic Method, Support in Vitro the Adhesion of Chondrocytes and Tracheal Epithelial Cells. *Transpl Int*. 2005 Jun;18(6):727-34.
62. Dennis JE, Bernardi KG, Kean TJ, Liou NE, Meyer TK. Tissue Engineering of a Composite Trachea Construct using Autologous Rabbit Chondrocytes. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018 Mar;12(3):e1383-e139
63. Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, Asnaghi MA, Rees LE, Cogan TA, *et al*. Clinical Transplantation of a Tissue-Engineered Airway. *Lancet*. 2008 Dec 13;372(9655):2023-30.
64. Zhang Y, Zhou Y, Zhou X, Zhao B, Chai J, Liu H, *et al*. Preparation of a Nano- and Micro-Fibrous Decellularized Scaffold Seeded with Autologous Mesenchymal Stem Cells for Inguinal Hernia Repair. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:1441-52.
65. Guler S, Hosseinian P, Aydin HM. Hybrid Aorta Constructs via In Situ Crosslinking of Poly(glycerol-sebacate) Elastomer Within a Decellularized Matrix. *Tissue Eng Part C Methods*. 2017;23(1):21-9.

66. Schulze-Tanzil G, de Souza P, Villegas Castrejon H, John T, Merker HJ, Scheid A, *et al.* Redifferentiation of Dedifferentiated Human Chondrocytes in High-Density Cultures. *Cell Tissue Res.* 2002 Jun;308(3):371-9.
67. Francioli SE, Candrian C, Martin K, Heberer M, Martin I, Barbero A. Effect of Three-Dimensional Expansion and Cell Seeding Density on the Cartilage-Forming Capacity of Human Articular Chondrocytes in Type II Collagen Sponges. *J Biomed Mater Res A.* 2010 Dec 1;95(3):924-31.
68. Lim J, Razi ZRM, Law J, Nawi AM, Idrus RBH, Ng MH. MSCs can Be Differentially Isolated from Maternal, Middle and Fetal Segments of the Human Umbilical Cord. *Cytotherapy.* 2016 Dec;18(12):1493-502.
69. Wang HS, Hung SC, Peng ST, Huang CC, Wei HM, Guo YJ, *et al.* Mesenchymal Stem Cells in the Wharton's Jelly of the Human Umbilical Cord. *Stem Cells.* 2004;22(7):1330-7.
70. Kim DW, Staples M, Shinozuka K, Pantcheva P, Kang SD, Borlongan CV. Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells : Phenotypic Characterization and Optimizing their Therapeutic Potential for Clinical Applications. *Int J Mol Sci.* 2013 May 31;14(6):11692-712.
71. Aleksander-Konert E, Padiuszyński P, Zajdel A, Dzierżewicz Z, Wilczok A. In Vitro Chondrogenesis of Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells in Hyaluronic Acid-Based Hydrogels. *Cell Mol Biol Lett.* 2016;21:11.
72. Reppel L, Schiavi J, Charif N, Leger L, Yu H, Pinzano A, *et al.* Chondrogenic Induction of Mesenchymal Stromal/Stem Cells from Wharton's Jelly Embedded in Alginate Hydrogel and Without Added Growth Factor : an Alternative Stem Cell Source for Cartilage Tissue Engineering. *Stem Cell Res Ther.* 2015 Dec 30;6:260.
73. Roux S, Leotot J, Chevallier N, Bierling P, Rouard H. Cellules stromales mésenchymateuses : propriétés biologiques et perspectives thérapeutiques. *Transfusion Clinique et Biologique.* 2011 Feb 1;18(1):1-12.
74. Bhattacharjee M, Coburn J, Centola M, Murab S, Barbero A, Kaplan DL, *et al.* Tissue Engineering Strategies to Study Cartilage Development, Degeneration and Regeneration. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2015 Apr 1;84(Supplement C):107-22.
75. Vinatier C, Mrugala D, Jorgensen C, Guicheux J, Noël D. Cartilage Engineering : a Crucial Combination of Cells, Biomaterials and Biofactors. *Trends in Biotechnology.* 2009 May 1;27(5):307-14.
76. Soleas JP, Paz A, Marcus P, McGuigan A, Waddell TK. Engineering Airway Epithelium. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:982971.
77. Coraux C, Nawrocki-Raby B, Hinnrasky J, Kileztky C, Gaillard D, Dani C, *et al.* Embryonic Stem Cells Generate Airway Epithelial Tissue. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005 Feb;32(2):87-92.
78. Butler CR, Hynds RE, Gowers KHC, Lee DDH, Brown JM, Crowley C, *et al.* Rapid Expansion of Human Epithelial Stem Cells Suitable for Airway Tissue Engineering. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 15;194(2):156-68.
79. Elliott MJ, Butler CR, Varanou-Jenkins A, Partington L, Carvalho C, Samuel E, *et al.* Tracheal Replacement Therapy with a Stem Cell-Seeded Graft : Lessons from Compassionate Use Application of a GMP-Compliant Tissue-Engineered Medicine. *Stem Cells Transl Med.* 2017 Jun;6(6):1458-64.
80. Walters MS, Gomi K, Ashbridge B, Moore MAS, Arbelaez V, Heldrich J, *et al.* Generation of a Human Airway Epithelium Derived Basal Cell Line with Multipotent Differentiation Capacity. *Respir Res.* 2013;14(1):135.
81. Price AP, England KA, Matson AM, Blazar BR, Panoskaltsis-Mortari A. Development of a Decellularized Lung Bioreactor System for Bioengineering the Lung : the Matrix Reloaded. *Tissue Eng Part A.* 2010 Aug;16(8):2581-91.
82. Haykal S, Salna M, Zhou Y, Marcus P, Fatehi M, Frost G, *et al.* Double-Chamber Rotating Bioreactor for Dynamic Perfusion Cell Seeding of Large-Segment Tracheal Allografts : Comparison to Conventional Static Methods. *Tissue Eng Part C Methods.* 2014 Aug 1;20(8):681-92.
83. Kajbafzadeh AM, Sabetkish S, Sabetkish N, Muhammadnejad S, Akbarzadeh A, Tavangar SM, *et al.* In-Vivo Trachea Regeneration : Fabrication of a Tissue-Engineered Trachea in Nude Mice Using the Body as a Natural Bioreactor. *Surg Today.* 2015 Aug;45(8):1040-8.
84. Marrangoni AG. Homotransplantation of Tracheal Segments Preserved by Lyophilization; an Experimental Study. *J Thorac Surg.* 1951 Apr;21(4):398-401.
85. Grillo HC. Tracheal Replacement : a Critical Review. *Ann Thorac Surg.* 2002 Jun;73(6):1995-2004.
86. Messineo A, Filler RM, Bahoric B, Smith C, Bahoric A. Successful Tracheal Autotransplantation with a Vascularized Omental Flap. *J Pediatr Surg.* 1991 Nov;26(11):1296-300.
87. Nakanishi R, Shirakusa T, Mitsudomi T. Maximum Length of Tracheal Autografts in Dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993 Dec;106(6):1081-7.

88. Taffel M. The Repair of Tracheal and Bronchial Defects with Free Fascial Grafts. *Surgery*. 1940;8:56-71.
89. Gebauer DW. Plastic Reconstruction of Tuberculous Bronchostenosis with Dermal Grafts. *J Thorac Surg*. 1950;2:628.
90. Bryant LR. Replacement of Tracheobronchial Defects with Autogenous Pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1964 Nov;48:733-40.
91. Farkas LG, Farmer AW, McCain WG, Wilson WD. Replacement of a Tracheal Defect in the Dog by a Preformed Composite Graft. A Later Report. *Plast Reconstr Surg*. 1972 Sep;50(3):238-41.
92. Jones RE, Morgan RF, Marcella KL, Mills SE, Kron IL. Tracheal Reconstruction with Autogenous Jejunal Microsurgical Transfer. *Ann Thorac Surg*. 1986 Jun;41(6):636-8.
93. Delaere PR, Hardillo J. Tubes of Vascularized Cartilage Used for Replacement of Rabbit Cervical Trachea. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003 Sep;112(9 Pt 1):807-12.
94. Delaere P, Hierner R, Vranckx J, Hermans R. Tracheal Stenosis Treated with Vascularized Mucosa and Short-Term Stenting. *Laryngoscope*. 2005 Jun;115(6):1132-4.
95. Jaquet Y, Pilloud R, Lang FJW, Monnier P. Prefabrication of Composite Grafts for Long-Segment Tracheal Reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Oct;130(10):1185-90.
96. Olias J, Millán G, da Costa D. Circumferential Tracheal Reconstruction for the Functional Treatment of Airway Compromise. *Laryngoscope*. 2005 Jan;115(1):159-61.
97. Kolb F, Simon F, Gaudin R, Thierry B, Mussot S, Dupic L, et al. 4-Year Follow-up in a Child with a Total Autologous Tracheal Replacement. *N Engl J Med*. 2018 05;378(14):1355-7.
98. Seguin A, Radu D, Holder-Espinasse M, Bruneval P, Fialaire-Legendre A, Duterque-Coquillaud M, et al. Tracheal Replacement with Cryopreserved, Decellularized, or Glutaraldehyde-Treated Aortic Allografts. *Ann Thorac Surg*. 2009 Mar;87(3):861-7.
99. Martinod E, Zegdi R, Zakine G, Aupeple B, Fornes P, D'Audiffret A, et al. A Novel Approach to Tracheal Replacement : The Use of an Aortic Graft. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2001 Jul;122(1):197-8.
100. Martinod E, Seguin A, Pfeuty K, Fornes P, Kambouchner M, Azorin JF, et al. Long-Term Evaluation of the Replacement of the Trachea with an Autologous Aortic Graft. *Ann Thorac Surg*. 2003 May;75(5):1572-8; discussion 1578.
101. Martinod E, Seguin A, Holder-Espinasse M, Kambouchner M, Duterque-Coquillaud M, Azorin JF, et al. Tracheal Regeneration Following Tracheal Replacement with an Allogenic Aorta. *Ann Thorac Surg*. 2005 Mar;79(3):942-8; discussion 949.
102. Martinod E, Radu DM, Chouahnia K, Seguin A, Fialaire-Legendre A, Brillet PY, et al. Human Transplantation of a Biologic Airway Substitute in Conservative Lung Cancer Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2011 Mar;91(3):837-42.
103. Martinod E, Paquet J, Dutau H, Radu DM, Bensidhoum M, Abad S, et al. In Vivo Tissue Engineering of Human Airways. *Ann Thorac Surg*. 2017 May;103(5):1631-40.
104. Martinod E, Chouahnia K, Radu DM, Joudiou P, Uzunhan Y, Bensidhoum M, et al. Feasibility of Bioengineered Tracheal and Bronchial Reconstruction Using Stented Aortic Matrices. *JAMA*. 2018 Jun 5;319(21):2212-2222.

## IV. LE LARYNX ARTIFICIEL : CHEMIN DE CROIX OU DE LUMIÈRE ?

### I/ DU TOUT BIOMATÉRIAU...

La majorité des travaux menés dans le monde par les équipes impliquées dans la restauration laryngée après ablation de cet organe s'est axée sur la restauration de la voix, mais aucune technique n'a encore réussi à supprimer l'orifice de trachéostomie. Ce trachéostome est pourtant la première doléance des patients [1,2] en raison de son retentissement socio-professionnel et psychologique majeur. Il n'existe à ce jour que deux voies pour tenter de répondre à cette problématique :

i) la transplantation laryngée ou ;  
ii) le larynx artificiel, ce terme générique regroupant toute voie destinée à proposer un substitut anatomique susceptible de remplacer l'organe manquant avec restitution d'une partie ou, mieux, de la totalité de l'ensemble des fonctionnalités. À la lumière des travaux que nous avons menés depuis 2000, nous exposons une brève synthèse des recherches conduites au sein de l'Unité Inserm 1121 biomatériaux et bioingénierie et de l'équipe d'ORL du CHU de Strasbourg.

La définition d'un biomatériau au sens large (structure mécanique, matricielle ou cellulaire) a été essentielle dans notre réflexion initiale : il se doit d'interagir avec l'organisme dans le but de réparer et de restaurer un tissu, un organe ou une fonction. La biocompatibilité est définie comme la propriété d'un matériau à agir avec une réponse appropriée de l'hôte dans une application spécifique. Cette capacité ne doit pas induire de réaction de rejet en minimisant la réponse immunitaire ou inflammatoire, et donc la toxicité (le corps humain est un milieu agressif et corrosif du fait de la concentration en ions chlorure et en oxygène dissous dans le milieu interstitiel). Quel que soit le matériau concerné, la condition absolue doit être la meilleure acceptation possible dans les tissus, le terme optimal devant être abordé avec circonspection. Ceci peut se traduire par :

i) une non-réactivité complète, les tissus « ignorant » l'élément prothétique ou ;  
ii) une réactivité dirigée (bio-inertie), en développant une interface interagissant dans un but de bio-intégration maximale.

La complexité de ces relations permet de mieux comprendre la raison des engouements initiaux mais parfois aussi leur absence de pérennité. Citons les revêtements à base de peptides aux propriétés antimicrobiennes et immunomodulatrices largement développés et publiés (15 000 molécules différentes) mais qui n'ont jamais pu franchir l'application clinique. De nombreuses publications de la littérature décrivent ainsi régulièrement l'expérience clinique d'auteurs sur un composant particulier, avec des reculs souvent trop faibles. Ces publications rentrent la plupart du temps dans le cadre d'études dites préliminaires, des études de phase III n'étant le plus souvent pas réalisées ou non publiées. Les biomatériaux et apparentés peuvent, de plus, lentement se dégrader, et des résultats encourageants à un an ou plus peuvent masquer des processus de dégradation déjà amorcés qui se feront sentir sur des intervalles plus longs, en raison des modifications des conditions locales ou générales de l'organisme. Il en découle que toute affirmation d'une stabilité au long cours doit nécessiter des études comparatives sur des cohortes importantes, aucun biomatériau n'étant déterminé pour donner une réponse unique. Les contraintes du milieu influencent de manière déterminante leur comportement. Les entités biologiques réagissent ainsi sur seulement quelques couches biomoléculaires donnant des propriétés nouvelles et ce qui est probable *in vitro* peut être conforté ou au contraire infirmé *in vivo* de

manière aussi surprenante que radicale. Enfin les contraintes biomécaniques (frottement, cisaillement, flux laminaires ou turbulents, module d'élasticité, contraintes de ruptures) entraînent une corrosion ou une usure dont il faut tenir compte, sans oublier le pronostic de la maladie, bénigne ou maligne, qui peut ne pas permettre une intégration correcte en raison d'une altération de l'état général.

On peut cependant tenter de minimiser les réactions de dégradation (métaux, alliages) afin de limiter les variables. On parle en ce cas – ce qui a été notre choix initial en utilisant le titane pour la conception de la prothèse laryngée – de biomatériau inerte (absence complète de réaction ou de biofilm, redoutable problématique par son risque infectieux potentiel), posé dans le même temps opératoire que le geste carcinologique (*i.e.* laryngectomie totale) sans empêcher des investigations ou traitements complémentaires (*i.e.* IRM, radiothérapie post-opératoire) et sans nécessité d'immunosuppresseur. Les premières restaurations laryngées chez l'Homme ont été autorisées en 2012, en supprimant temporairement l'orifice de trachéotomie (n = 6 patients) [3,4]. L'implant associait un tube trachéal en titane plein et poreux et une structure amovible (valves synchronisant les fonctions de respiration et de déglutition) se fixant secondairement par laryngoscopie en suspension sur le corps inamovible. Ce choix a été conforté par de multiples expérimentations animales préalables ayant permis d'accumuler une expérience unique, mais avec les limites propres au titane : rigide, difficile techniquement à mettre en place, partiellement poreux, couplé temporairement à un stent en silicone en regard des anastomoses, et de volume encombrant comprimant en partie l'œsophage. Il est en revanche facile à poser et adaptable à un système supérieur de valve.

Ce système n'a représenté qu'un jalon dans l'acquisition de nos connaissances, au même titre que ce qu'a été l'histoire de l'implant cochléaire, que ce qu'est actuellement celle du cœur artificiel et des implants rétiniens : une progression par étapes selon une ligne brisée faite d'espoirs fugaces et de doutes profonds. Il a été démontré dans notre expérience clinique qu'il n'est pas nécessaire d'obtenir un épithélium fonctionnel pour permettre une expectoration efficace pour des longueurs de remplacement allant jusqu'à 7 cm, que l'extrusion du biomatériau peut être évitée par enrobement par un lambeau musculaire pédiculé, que la radiothérapie post-opératoire aux doses conventionnelles sur le titane est possible sans provoquer de morbidité particulière et que la voix est spontanément audible sans artifice particulier.

Concernant la déglutition, problème majeur, les trois versions successives de valves passives implantées ont permis de réduire significativement les fausses routes, ouvrant une voie aux valves actives (avec ou sans capteurs de pression basi-linguale et avec possibilité de moduler les réglages par voie externe).

L'expérience acquise suggère aussi que la résolution complète des fausses routes nécessite au mieux la mise en place de l'entité « pharyngo-larynx » plutôt que larynx seul. Cela afin de canaliser le bolus en le synchronisant au mouvement des valves et en optimisant le design des pièces par des gouttières mimant la fonctionnalité des sinus piriformes. Mais on majore alors la complexité de l'implant sans connaître son devenir en essai clinique. C'est dans cette optique que des bancs d'essais *in vitro* et des simulations informatiques ont été développés en parallèle au sein de nos équipes. Ces complexités surajoutées en mille-feuilles doivent être simplifiées mais sans simplification excessive (on parle alors de simplicité). Cette démarche découlant des industries de pointe a comme ambition de se détacher de la sphère du « bio-empirisme » pour tenter de progresser plus rapidement en regroupant les éléments nécessaires à la résolution effective d'un problème donné. Cette notion, qui émerge des domaines de l'ingénierie et des neurosciences, est exploitée dans les tentatives de résolution de la problématique du larynx ou du pharyngo-larynx artificiel.

Les procédés de traitements de surfaces sont aussi devenus d'une importance majeure dans le domaine biomédical. Un grand enjeu actuel réside en l'élaboration de nouvelles structures surfaciques via des couches de polymères, les multicouches de poly-électrolytes, dont la réactivité est contrôlée et modulable en vue d'induire des réponses cellulaires spécifiques et appropriées (adhésion, prolifération, différenciation...). Ces couches de polymères peuvent par elles-mêmes induire un bénéfice par l'intégration tissulaire autour de l'implant ou la prévention des infections, mais il est également possible de les utiliser en tant que réservoir local de médicament. Ces études fondamentales sont l'un des axes majeurs de développement de l'Unité Inserm 1121 biomatériaux et bioingénierie avec laquelle nous collaborons depuis vingt ans.

La vascularisation des biomatériaux reste encore à ce jour un point critique en bio-impression 3D. Cette dernière doit favoriser la communication cellulaire et les interactions cellules/matrice indispensables à la régénération de tissus. Cette approche a été utilisée avec succès dans le remplacement de la vessie, de l'urètre, des valves cardiaques chez l'homme et dans la reconstruction de l'estomac chez l'animal. La tridimensionnalité se rajoute donc comme élément déterminant pour des applications *in vivo*, au même titre que la taille des pores. Le 3D guide aussi la modification phénotypique des macrophages (monocytes), qui ne sont pas totalement différenciés lors de leur arrivée sur le site de l'implant, vers un phénotype favorisant la réparation tissulaire plutôt que vers un phénotype pro-inflammatoire. Les niches modifient ainsi l'aspect conformationnel des protéines et des cellules, et par voie directe leurs comportements expliquent les activités anti-infectieuses et de néo-angiogénèse spontanée, mais aussi le contrôle possible de la fibrose et de l'encapsulation inhérentes aux implantations de matériel médical *in vivo*.

## 2/ ... AU BIOLOGIQUE

Peut-on enfin envisager un larynx tout biologique ? Nous nous sommes plus récemment intéressés aux stratégies inspirées des résultats obtenus par l'équipe du Pr Martinod [5] en ingénierie trachéale à partir d'une allogreffe aortique cryo-préservée (permettant de diminuer l'immunogénicité du greffon). Nous avons mené une étude de faisabilité *in vivo* (lapins, brebis) avec succès, l'apparition d'une néo-vascularisation traduisant la bonne intégration tissulaire du greffon aux tissus de l'organisme receveur. Comme souvent chez l'homme, la réserve s'impose en transposant le modèle animal (Réhabilitation laryngée par allogreffe aortique chez l'homme après laryngectomie totale <https://www.clinicaltrials.gov/>). La première patiente implantée après pharyngo-laryngectomie totale par cette approche d'allogreffe confirmait :

- i) le succès d'une respiration aisée par voie haute avec trachéostome fermé sur de longues périodes diurnes et nocturnes ;
- ii) une déglutition salivaire sans fausse route ;
- iii) une phonation chuchotée compréhensible par son entourage ;
- iv) mais des fausses routes alimentaires persistantes après sept mois de recul imposant la dépose du greffon aortique.

Enfin une voie encore plus récente est l'ingénierie trachéale afin de tenter de remédier à l'accès limité des allogreffes aortiques issues de dons d'organes. Nous sommes en cours de développement d'une stratégie innovante utilisant des matériaux tubulaires composés d'albumine comme substituts aux aortes, avec un épithélium respiratoire dans la lumière et une face externe poreuse offrant cet indis-

pensable environnement 3D propice à la culture de cellules (cartilagineuses en l'occurrence). Les tests *in vitro* et surtout *in vivo* (souris, lapins) sont à ce jour encourageants avec une viabilité cellulaire sans signe d'inflammation. Des cellules nasales humaines ont été ensuite isolées à partir d'échantillons de septum nasal, cultivées pendant une semaine, puis différenciées pendant quatre semaines avec des facteurs de croissance induisant une chondrogenèse significative (implant « personnalisé »). Mais tout reste encore à prouver en implantation humaine et au long cours.

#### **BIBLIOGRAPHIE :**

1. Babin E. Life After Total Laryngectomy. *Rev Laryngol Otol Rhinol* (Bord). 2001;122:303-9.
2. Babin E, Edy E, Béquignon A, Hitier M. Personal and Social Identity Transformations that Occur Over Time among Patients with Total Laryngectomy. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;37:495-501.
3. Debry C, Vrana NE, Dupret-Bories A. Implantation of an Artificial Larynx after Total Laryngectomy. *N Engl J Med*. 2017;376:97-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1611966>.
4. Debry C, Vrana NE, Dupret-Bories A. More on Implantation of an Artificial Larynx after Total Laryngectomy. *N Engl J Med*. 2017;376:e29. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1701193>.
5. Martinod E, Chouahnia K, Radu DM, Joudiou P, Uzunhan Y, Bensidhoum M, *et al*. Feasibility of Bioengineered Tracheal and Bronchial Reconstruction Using Stented Aortic Matrices. *JAMA* 2018;319:2212-22. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.4653>.







Retrouvez nos **publications**  
et **vidéos** sur notre site :

**[www.orl.amplifon.fr](http://www.orl.amplifon.fr)**

Pour vous connecter  
**C'EST PAR ICI !**



**amplifon**

Notre expertise au service de chacun de vos patients.





**Ouvrage exclusivement réservé à l'enseignement des médecins spécialistes.**

#### COPYRIGHT

Tous droits de traduction et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Loi du 11 mars 1957 n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective », et d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale, ou partielle faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayant cause, est illicite » [alinéa 1<sup>er</sup> de l'article 40]. Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal.

ISBN 978-2-917390-37-5

Imprimé en France par Chirat  
744, rue de Sainte-Colombe - 42540 Saint-Just-la-Pendue

Dépôt légal : 3<sup>e</sup> trimestre 2024

---

Coordination et réalisation de l'ouvrage : Audio Media Pro  
Conception graphique et mise en page : [jb.capelle@legomenon.fr](mailto:jb.capelle@legomenon.fr)

Illustrations : Domenico Rutigliano  
Couverture : Arnaud Weber – Le Village Design