



ASSISTANCE
PUBLIQUE



HÔPITAUX
DE PARIS



Hôpitaux
Universitaires



Avicenne
Jean-Verdier
René-Muret



Paris-Seine
Saint-Denis

UNIVERSITÉ **PARIS 13**

H&P
Hypoxie et Poumon

UFR **SMBH**

Santé,
Médecine
et Biologie
Humaine



Fondation Abdo Carpentier



Hommage à la mémoire du Pr Roger SARRAZIN

Samedi 2 Février 2019,
de 9h à 14h
Amphithéâtre Central
Rdc Bât Jean Roget
Faculté de Médecine

Emmanuel Martinod, APHP, Université Paris 13

Hommage au Pr R. Sarrazin

Hommage de l'Externe Emmanuel Martinod au Pr Roger Sarrazin





ASSISTANCE
PUBLIQUE



HÔPITAUX
DE PARIS



Hôpitaux
Universitaires



Avicenne
Jean-Verdier
René-Muret



Paris-Seine
Saint-Denis

UNIVERSITÉ PARIS 13

H&P
Hypoxie et Poumon

UFR SMBH

Santé,
Médecine
et Biologie
Humaine



Fondation Abdo Carpentier

JAMA The Journal of the
American Medical Association

American Thoracic Society International Conference



Where today's science meets tomorrow's care™



ATS 2018
Where today's science
meets tomorrow's care™

San Diego, CA
May 18 - May 23



ERS
INTERNATIONAL CONGRESS 2018
PARIS France, 15-19 September



Research

Online May 20, 2018

JAMA | Preliminary Communication

Feasibility of Bioengineered Tracheal and Bronchial Reconstruction Using Stented Aortic Matrices

Emmanuel Martinod, MD, PhD; Kader Chouahnia, MD; Dana M. Radu, MD; Pascal Joudiou, MD; Yurdagul Uzunhan, MD, PhD; Morad Bensidhoum, PhD; Ana M. Santos Portela, MD; Patrice Guiraudet, MD; Marine Peretti, MD; Marie-Dominique Destable, MD; Audrey Solis, MD; Sabiha Benachi, MD; Anne Fialaire-Legendre, PharmD, PhD; Hélène Rouard, PharmD, PhD; Thierry Collon, MD; Jacques Piquet, MD; Sylvie Leroy, MD; Nicolas Vénissac, MD, PhD; Joseph Santini, MD, PhD; Christophe Tresallet, MD, PhD; Hervé Dutau, MD; Georges Sebbane, MD; Yves Cohen, MD, PhD; Sadek Beloucif, MD, PhD; Alexandre C. d'Audiffret, MD; Hervé Petite, PhD; Dominique Valeyre, MD, PhD; Alain Carpentier, MD, PhD; Eric Vicaut, MD, PhD

Hommage au Pr R. Sarrazin

JAMA. 2018 Jun 5;319(21):2212-2222



*Hermes C. Grillo (1923-2006),
« père de la chirurgie trachéale moderne »*

Tracheal Replacement

Hermes C. Grillo, MD

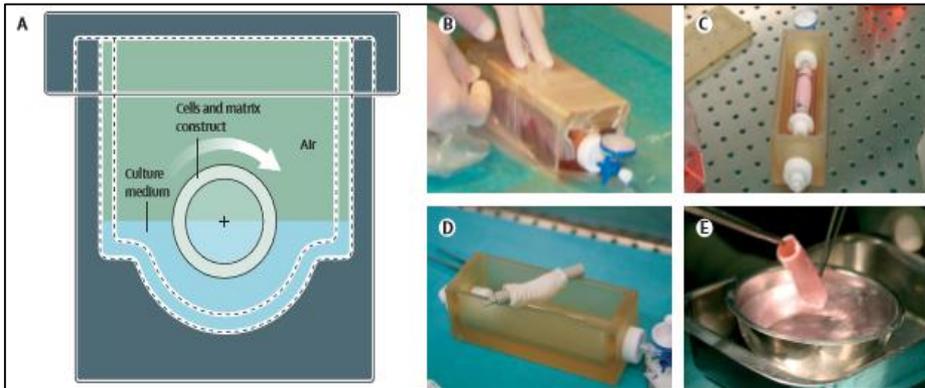
“Il n’y a toujours pas de substitut aux voies aériennes”

Surgery of the **TRACHEA** and **Bronchi**

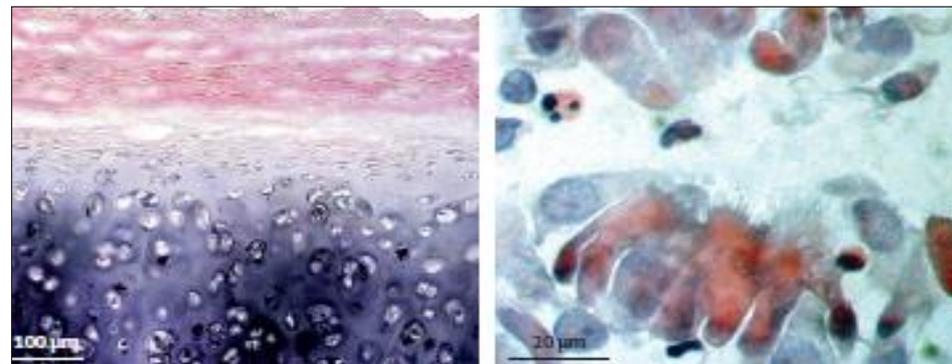
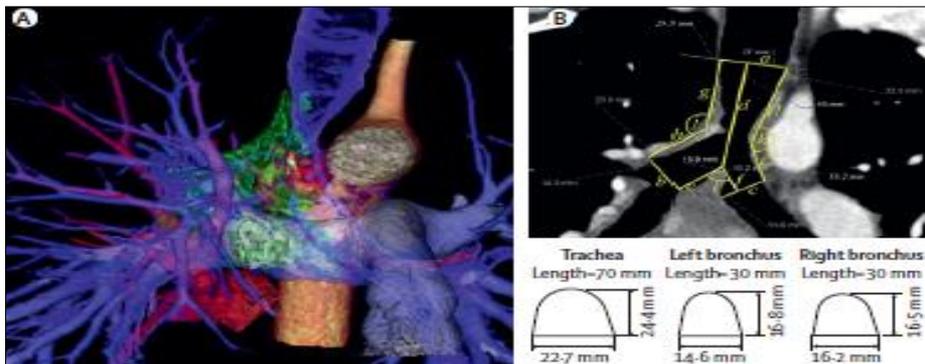
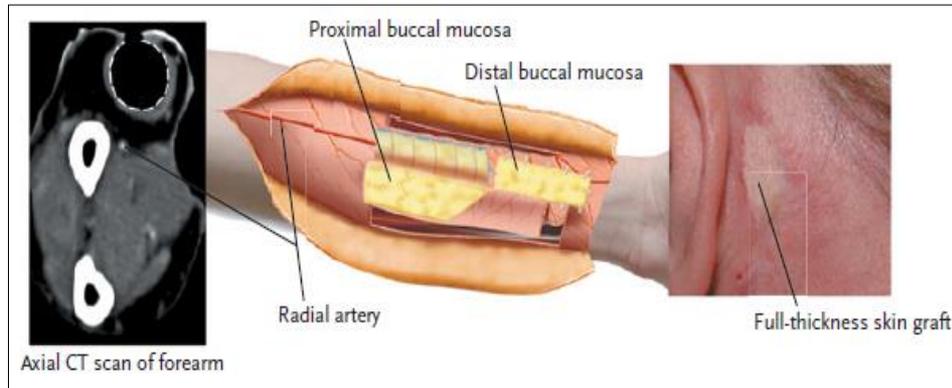
Prothèses synthétiques - Bioprothèses - Allogreffes trachéales - Autogreffes

Bio-ingénierie tissulaire

EUROPEAN GROUP Lancet. 2008;372:2023-30

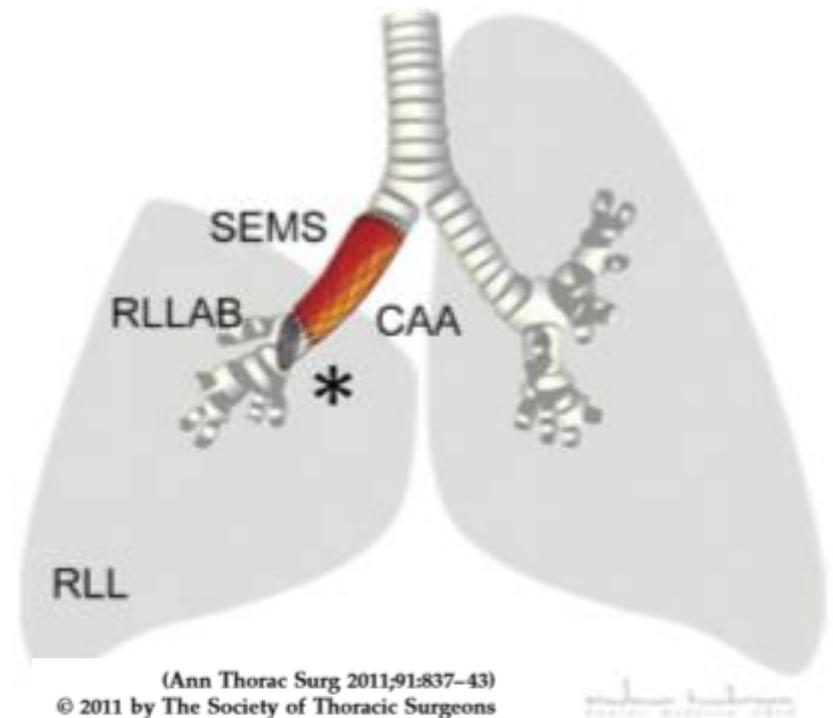


LEUVEN GROUP (DELAERE) N Engl J Med. 2010;362:138-45



MACCHIARINI GROUP Lancet. 2011;378:1997-2004 RETRACTED

LONDON GROUP (ELLIOTT, BIRCHALL) Lancet. 2012;380:994-1000



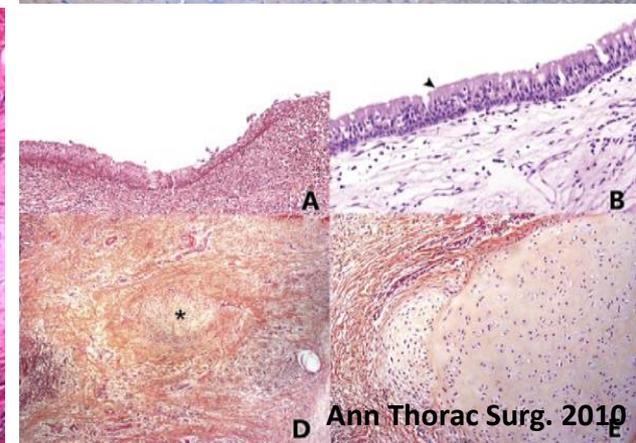
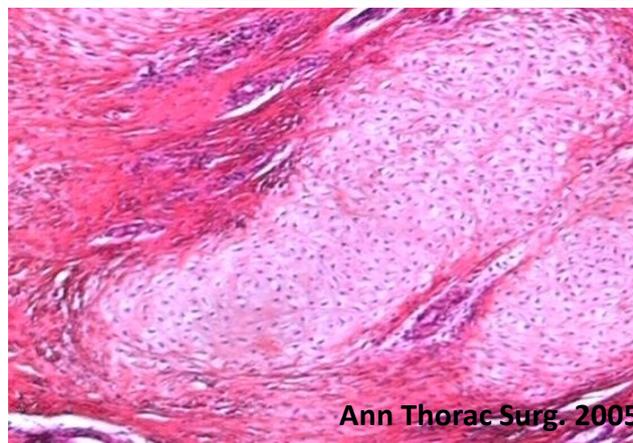
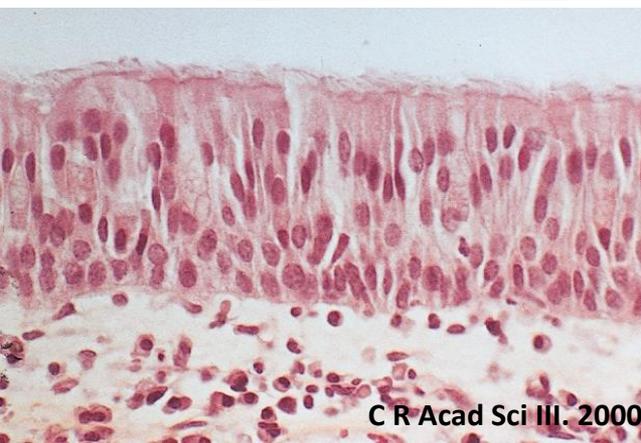
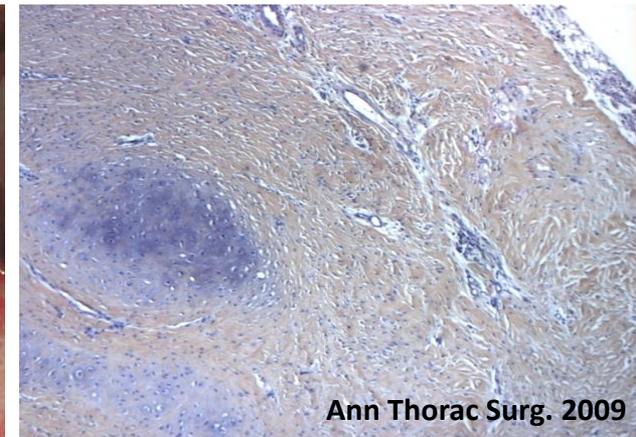
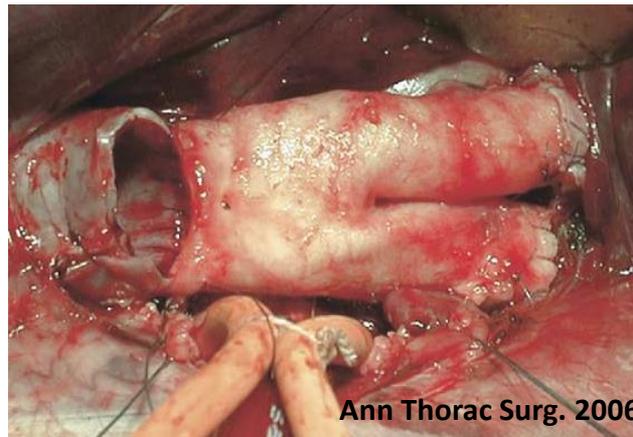
Trachée: lésions bénignes ou malignes en impasse thérapeutique
Bronches: pour éviter la pneumonectomie, intervention à haut risque

Une solution originale : matrice aortique + stent

-1997: programme de recherche (Fondation Alain Carpentier)

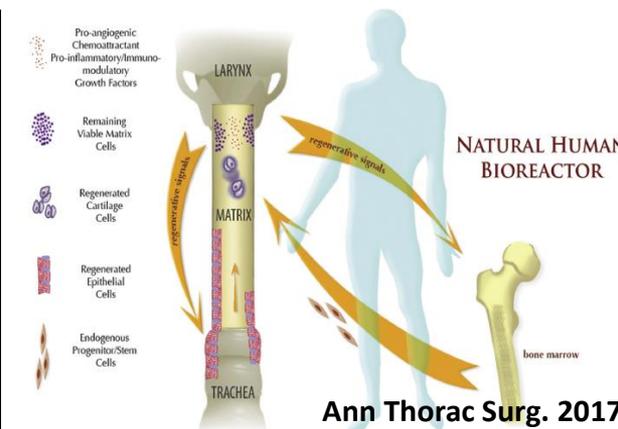
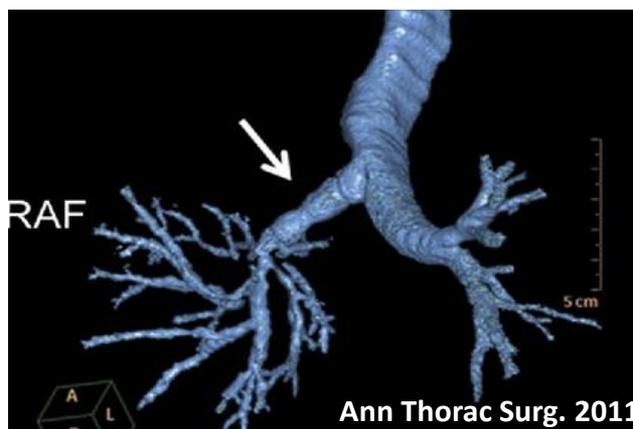
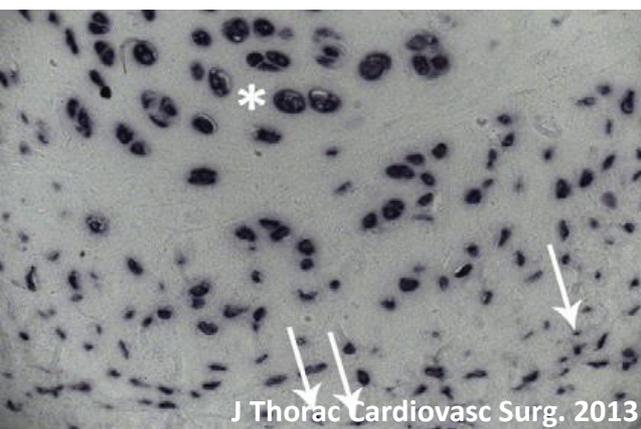
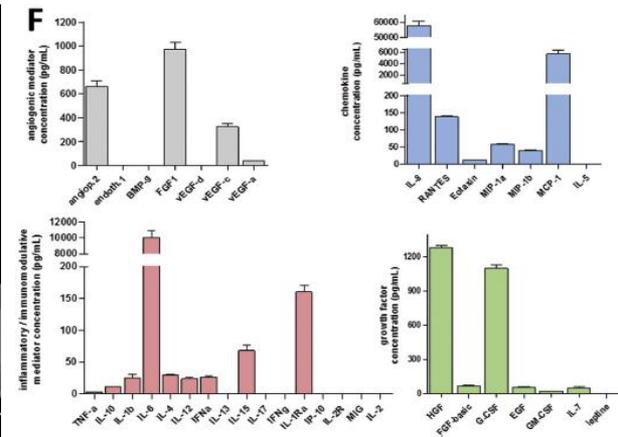
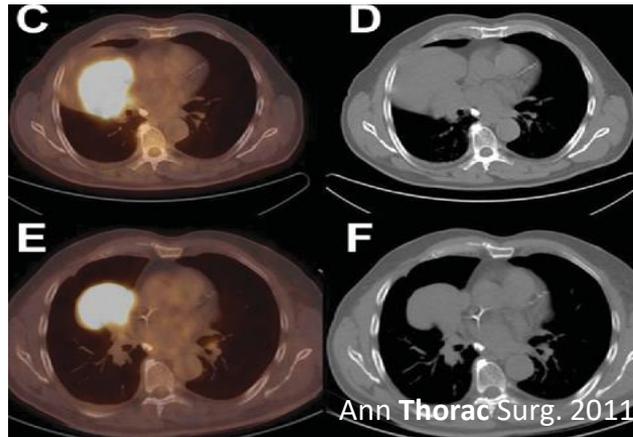
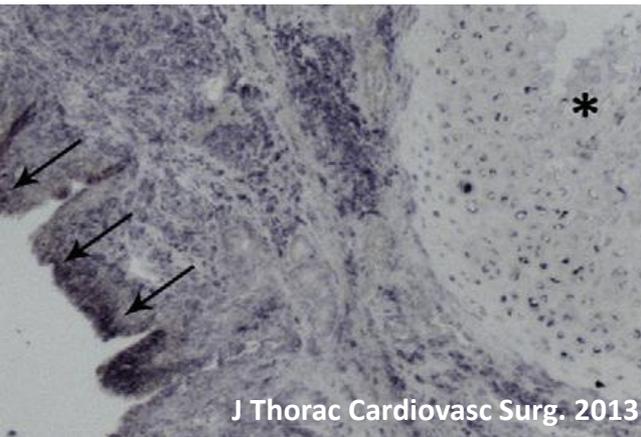
-7 études pré-cliniques : autogreffes aortiques, allogreffes fraîches puis cryopréservées:
substitut aux voies aériennes (Martinod and coll.)

-Régénération de l'épithélium et génération de novo de cartilage : ablation du stent à 6 mois



Une solution originale : matrice aortique + stent

- Etudes biologiques : régénération à partir de cellules du receveur
- Epithélium: trachée-bronches native / Cartilage : CSM issues de la moëlle osseuse
- Rôle de la matrice aortique
- Résultats favorables → applications cliniques



Etude prospective : faisabilité de l'utilisation d'une matrice aortique stentée pour le remplacement des voies aériennes

Methods

Study Design

Sponsor: DRCD, URC (E. Vicaut)

Accord des différentes instances réglementaires



Patients

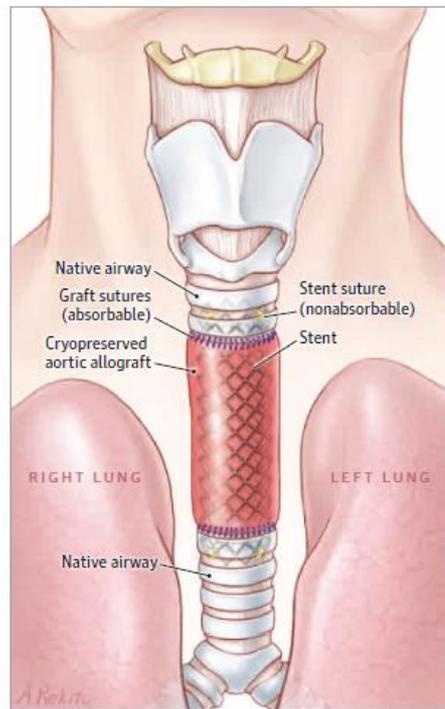
- lésions trachéales bénignes ou malignes en impasse thérapeutique
- lésions pulmonaires proximales afin d'éviter une pneumonectomie

Methods

Treatment

Résection radicale en utilisant les techniques conventionnelles de chirurgie thoracique
Si possible, réalisation d'une technique conventionnelle pour la reconstruction

A Airway transplantation using stented aortic matrix



Reconstruction des voies aériennes

**Allogreffe aortique cryopréservée humaine (-80°C)
 provenant d'une banque de tissus certifiée APHP,
 sans respect des groupes ABO et HLA**

**Stent (sur mesures) pour prévenir le collapsus des voies aériennes
 -nitinol couvert (Silmet, Novatech)
 -ou silicone (Tracheobronxane Dumon, Novatech)**

**Lambeau musculaire : apport d'une vascularisation et
 prévention de la fistulisation**

Pas de traitement immunosuppresseur

Methods

Follow-up and Assessment of Outcomes

Critère de jugement principal : mortalité à 90 jours

Critère de jugement secondaire : morbidité à 90 jours

Après 90 jours, suivi dans le cadre des soins courants

Dernier contrôle : 2 novembre 2017

Pour 2 patients, réalisation de biopsies au niveau du greffon après ablation du stent
-à 15 mois chez une femme (patient 2) qui a reçu un greffon d'un donneur masculin
-à 39 mois chez un homme (patient 4) qui a reçu un greffon d'un donneur féminin

Les tissus identifiés comme néo-épithélium, néo-cartilage et granulomes sont utilisés pour les études histologiques

Les biopsies réalisées chez le patient 2 sont utilisées pour des études de chimérisme

Results

Patients

Oct 2009 - Feb 2017: 20 patients

13 H - 7 F, âge moyen 54.9 ans

5 patients :

-lésions trachéales bénignes (n = 3) ou malignes (n = 2) pour lesquelles tous les traitements ont échoué

1 patient:

-tumeur carcinoïde étendue à la trachée distale, la carène et la BPD

14 patients:

pour éviter une pneumonectomie

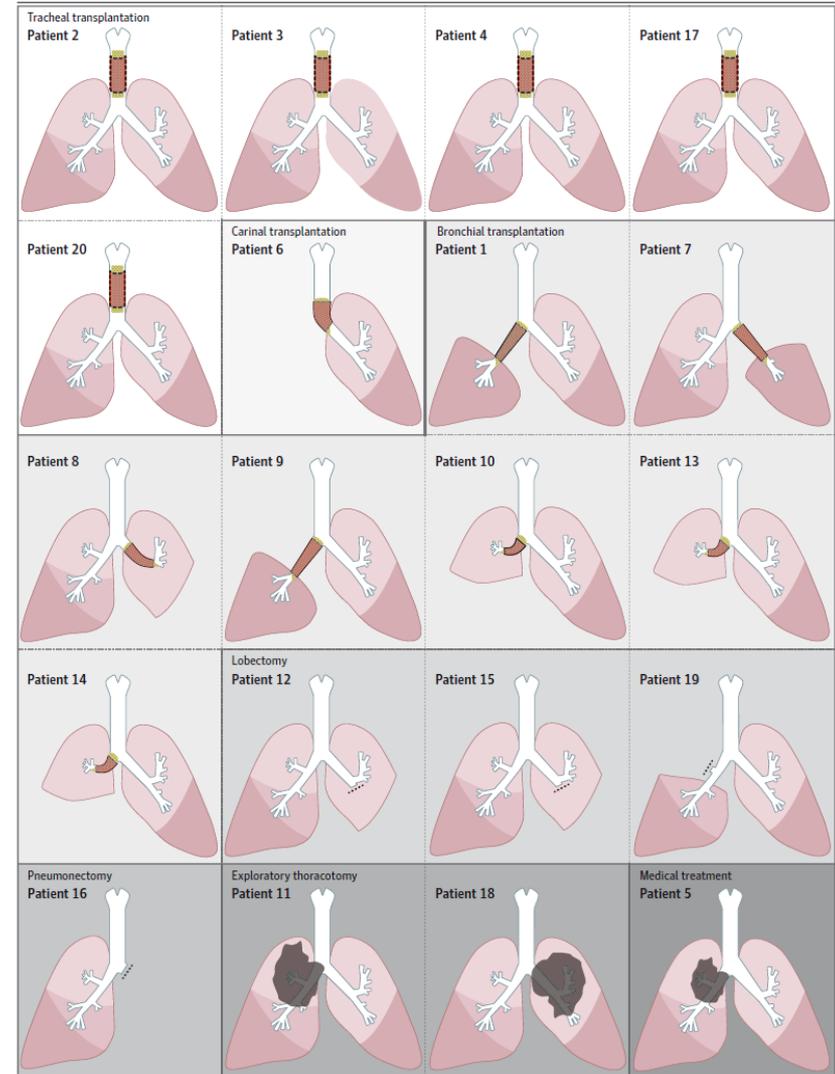
-CBPNC (n = 11)

-tumeurs carcinoïdes (n = 2)

-rhabdomyosarcome (n = 1)

Procedures

Figure 2. Schematic Illustrations of the Intervention Performed for Each of the 20 Patients With End-Stage Tracheal Lesions or Proximal Lung Tumors



Lobectomy or bilobectomy was performed in all cases of bronchial transplantation. In patients 12, 15, 16, and 19, dashed lines indicate the bronchial suture. In patients 5, 11, and 18, transparent gray irregular shapes represent proximal lung tumors that could not be resected.

Results

Primary Outcome

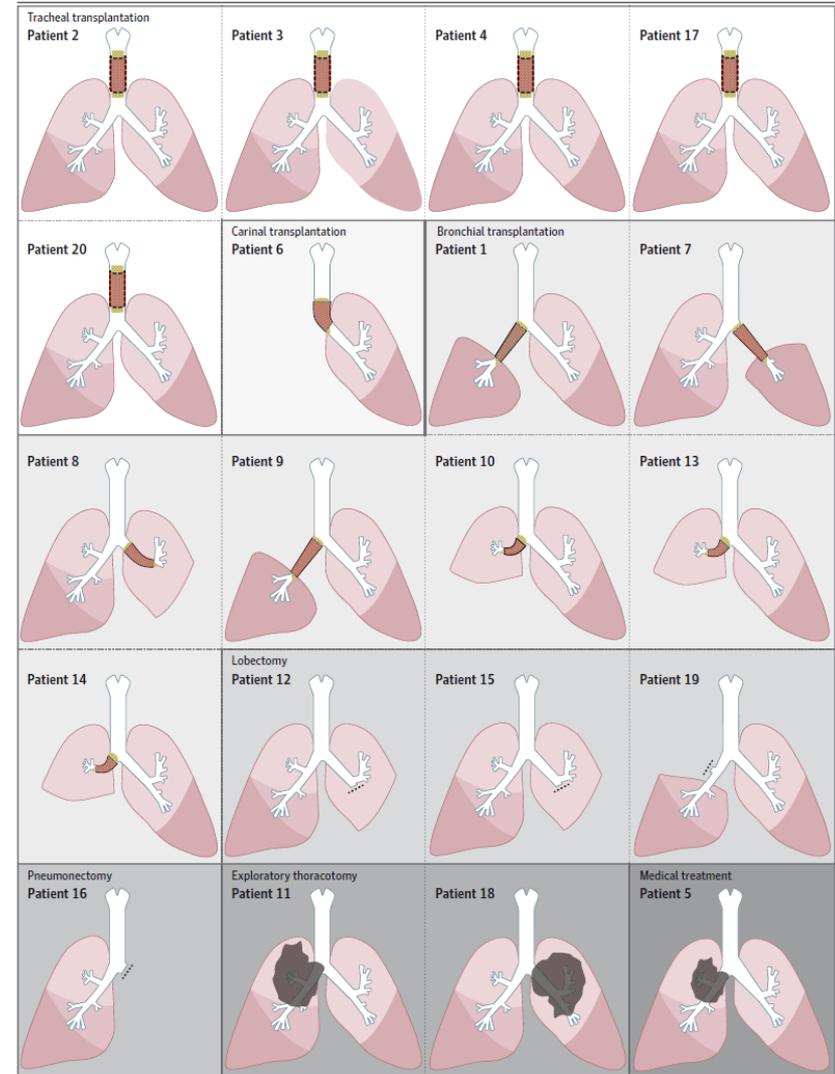
- Patient 6 décès (AVC massif)
- Aucune mortalité associée aux remplacements trachéal et bronchique
- Sur les 20 patients, mortalité à 90 jours = 5%
- Sur les 13 patients ayant eu une greffe, mortalité à 90 jours = 7.7%

Secondary Outcomes

- Sur les 13 patients ayant eu une greffe, morbidité à 90 jours observée chez 4 patients (30.8%): œdème laryngé, OAP, SDRA et fibrillation atriale
- Aucune complication n'est directement associée à la technique chirurgicale

Procedures

Figure 2. Schematic Illustrations of the Intervention Performed for Each of the 20 Patients With End-Stage Tracheal Lesions or Proximal Lung Tumors



Lobectomy or bilobectomy was performed in all cases of bronchial transplantation. In patients 12, 15, 16, and 19, dashed lines indicate the bronchial suture. In patients 5, 11, and 18, transparent gray irregular shapes represent proximal lung tumors that could not be resected.

Results

Long-term Follow-up

Table 3. Long-term Follow-up of Patients Who Had a Tracheal or Bronchial Transplantation

Patient No.	Types of Complications During Long-Term Follow-up	Stent Removed?	Last Follow-up*	Status	Clinical Status
Tracheal Transplantation					
2	Laryngeal edema and stent bacterial infection	Yes at 15 mo	7 y and 1 mo	Alive	Breathes and speaks normally through newly formed airways
3	Tracheal granuloma and graft malacia requiring repeated bronchoscopies	No	6 y and 10 mo	Alive	Breathes and speaks through a translaryngeal stent
4	Tracheal granuloma and graft malacia requiring repeated bronchoscopies	Yes at 39 mo	6 y and 1 mo	Alive	Breathes and speaks normally through newly formed airways
17	Tracheal granuloma related to the stent requiring bronchoscopy	No	1 y and 6 mo	Alive	No cancer recurrence; breathes and speaks through the stented aortic graft
20	Tracheal granuloma related to the stent requiring bronchoscopy and tracheostomy during months 5-7	Yes at 5 mo	9 mo	Alive	No cancer recurrence; breathes and speaks normally through newly formed airways
Bronchial Transplantation					
1	Bronchial granuloma related to the stent requiring bronchoscopy	No	2 y and 6 mo	Dead	Diffuse metastases
7	Bronchial granuloma related to the stent requiring bronchoscopy	Yes at 15 mo	5 y and 1 mo	Alive	No cancer recurrence; breathes normally through newly formed airways
8	None	Yes at 22 mo	3 y and 2 mo	Dead	No cancer recurrence but had a myocardial infarction
9	Bronchial granuloma related to the stent requiring bronchoscopy	Yes at 22 mo	4 y and 8 mo	Alive	No cancer recurrence; breathes normally through newly formed airways
10	None	Yes at 17 mo	3 y and 11 mo	Alive	No tumor recurrence; breathes normally through newly formed airways
13	None	Yes at 15 mo	3 y	Alive	No cancer recurrence; breathes normally through newly formed airways
14	None	Yes at 14 mo	2 y and 10 mo	Alive	No cancer recurrence; breathes normally through newly formed airways

*From the date of the operation.

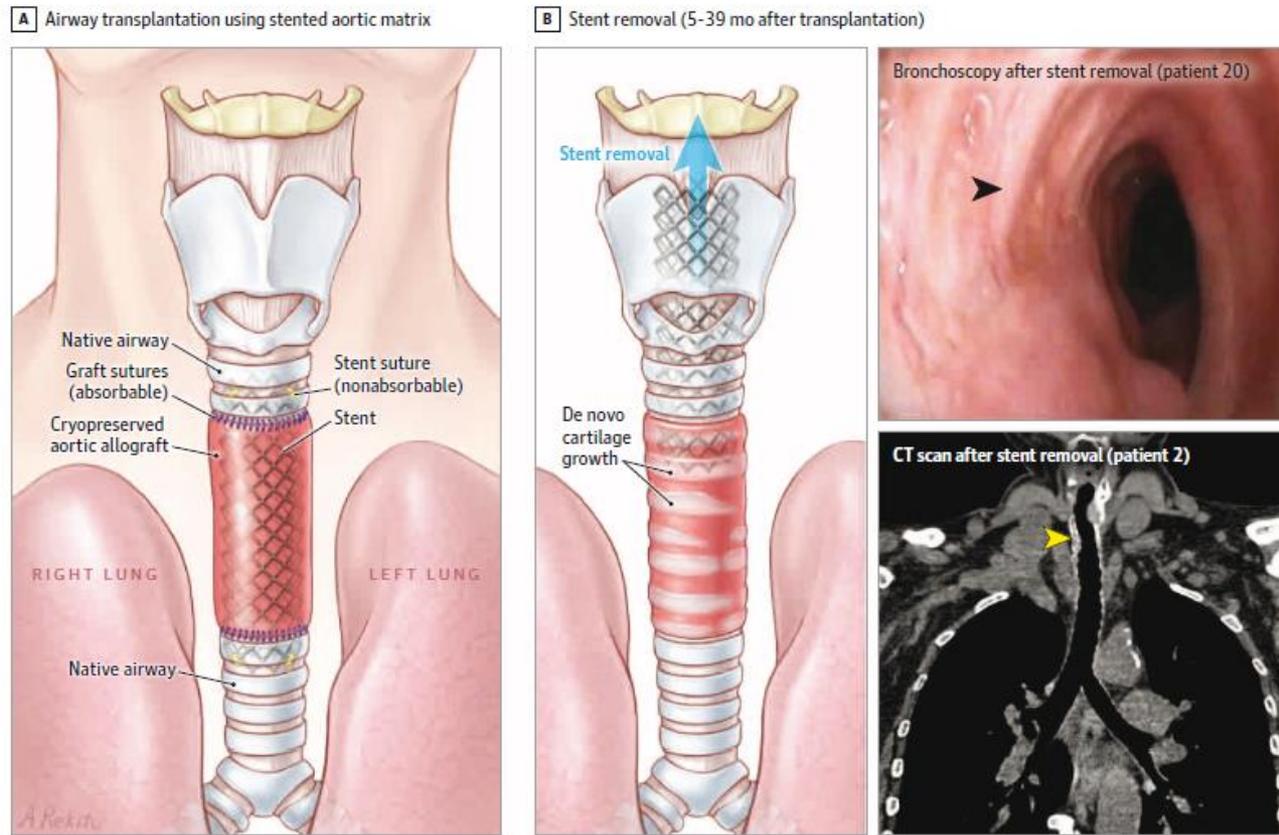
Complications mineures (granulomes) chez 7 patients : traitement bronchoscopique
Aucune complication à long-terme liée à la technique
Suivi maximal de 7 ans 1 mois: 10 patients (76.9%) vivants. Chez ces 10 patients, 8 (80%) respirent normalement à travers des voies aériennes régénérées après ablation du stent

Results

Long-term Follow-up

Ablation du stent (n = 9; 69.2%) entre les 5 et 39ème mois avec une moyenne à 18.2 mois

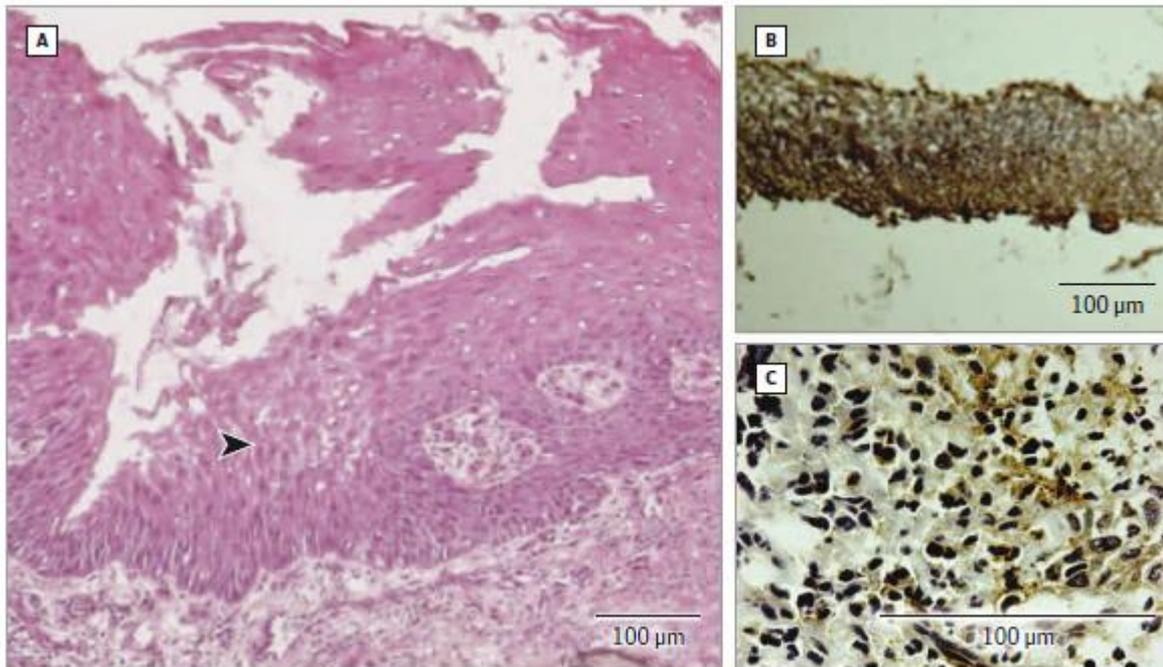
Figure 1. De Novo Generation of Cartilage Within Stented Cryopreserved Aortic Matrices After Surgical Resection of End-Stage Tracheal Lesions or Proximal Lung Tumors



Results

Long-term Follow-up

Figure 3. Histology and Immunohistochemistry of Biopsy Specimens of Aortic Allografts



**Examen anatomo-pathologique: régénération d'un épithélium respiratoire mixte
Marquage du greffon à 39 mois (marqueurs spécifiques du cartilage collagène type 2 et Sox9): cellules cartilagineuses**

Videobronchoscopy Visualization of De Novo Cartilage Formation After Stent Removal Following Airway Reconstruction Using a Stented Aortic Matrix

JAMA



Discussion

Bio-ingénierie des voies aériennes par matrice aortique stentée: faisabilité démontrée pour la reconstruction trachéo-bronchique complexe

Domaine marqué par de nombreuses controverses scientifiques et éthiques

International Society of Cell Therapy specific recommendations for human airway bioengineering: prospective studies (2014)

Weiss DJ et al. *Tracheal bioengineering. Cytotherapy. 2014;16(12):1601-1613.*

Pulmonary CELLULAR THERAPY ADVANCEMENTS Tracheal Bioengineering: The Next Steps

Tuesday, April 22nd, 2014 • 10:45 – 19:30 Le Méridien Etoile Hotel, Paris, France

Daniel J. Weiss, MD, PhD
ISCT Pulmonary Scientific Committee, Chair
Professor of Medicine, University of Vermont, USA

Martin Birchall MA (Hons), MD (Cantab), FRCS, FMedSci
Professor of Laryngology, Royal National Throat, Nose and Ear Hospital
London, UK

Program

10:45 – 10:50	WELCOME, AIMS, PARAMETERS <i>Dan Weiss</i> , ISCT Pulmonary Scientific Committee, Chair
10:50 – 11:05	Biomaterials for Tracheal Tissue Engineering <i>David Williams</i>
11:05 – 13:05	Translational Science <i>(15 minute summaries of clinical translational progress by each group, finishing with a list of three major unanswered questions each that highlight barriers to progress, 5 minutes for questions), in alphabetical order by institution:</i> <ul style="list-style-type: none"> ◀ Karolinska <i>Philipp Jungebluth</i> ▶ Paris <i>Emmanuel Martinod</i> ◀ Leuven <i>Pierre Delaere</i> ▶ Toronto <i>Tom Waddell</i> ◀ NEOTrachea <i>Alex Seifalian</i> ▶ UCL <i>Martin Birchall</i> EU Consortium

Discussion

Faible mortalité à 90 jours (7.7%), associée à la chirurgie de la carène comme rapporté par d'autres groupes (16,6%) Fabre D et al. Successful tracheal replacement in humans using autologous tissues. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(4):1146-1155.

Transplantation trachéale (n = 5)

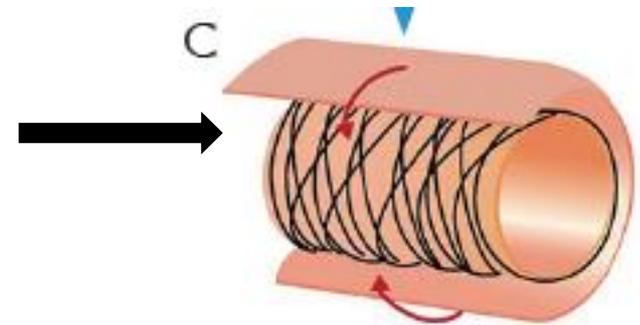
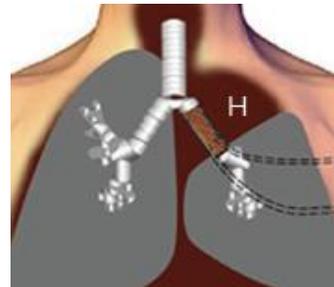
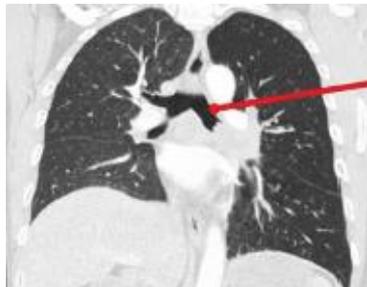
Mortalité à 90 jours = 0% en contraste avec les autres groupes Teixeira da Silva JA. Ethical perspectives and ramifications of the Paolo Macchiarini case. *Indian J Med Ethics.* 2017;2(4):270-275.

Transplantation bronchique afin d'éviter la pneumonectomie (n=7)

Mortalité à 90 jours = 0%

Contraste avec la mortalité après pneumonectomie (opération fréquente, max 26%)

Intérêt de la transplantation bronchique Tan Q, Liu R, Chen X, et al. Clinic application of tissue engineered bronchus for lung cancer treatment. *J Thorac Dis.* 2017;9(1):22-29.



Discussion

Résultats positifs à long terme:

- aucune mortalité à long-terme directement liée à l'innovation chirurgicale
- ablation du stent possible dans la majorité des cas, confirmant les études pré-cliniques
- majorité des patients respirant par les voies naturelles sans trachéotomie ou stent
- aucun signe de malacie du greffon après ablation du stent



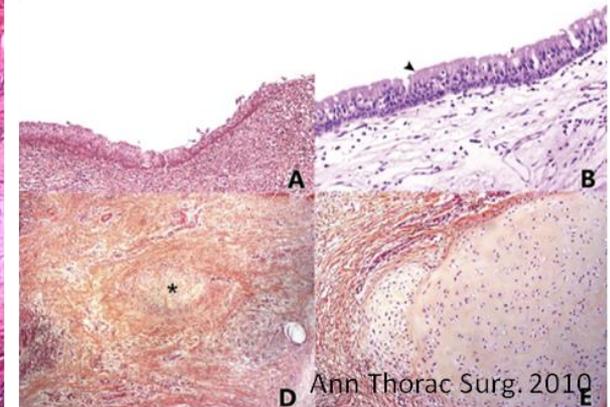
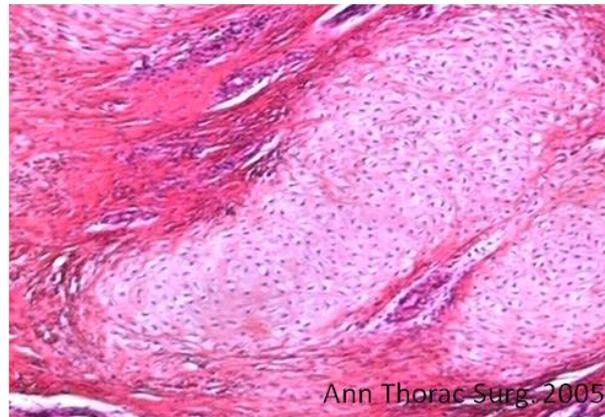
Discussion

Cette étude confirme les études biologiques pré-cliniques:

Régénération d'un épithélium respiratoire mixte

Réparation de l'épithélium: à partir des berges natives comme après toute destruction mais dans le cas présent sur un socle aortique et non trachéo-bronchique

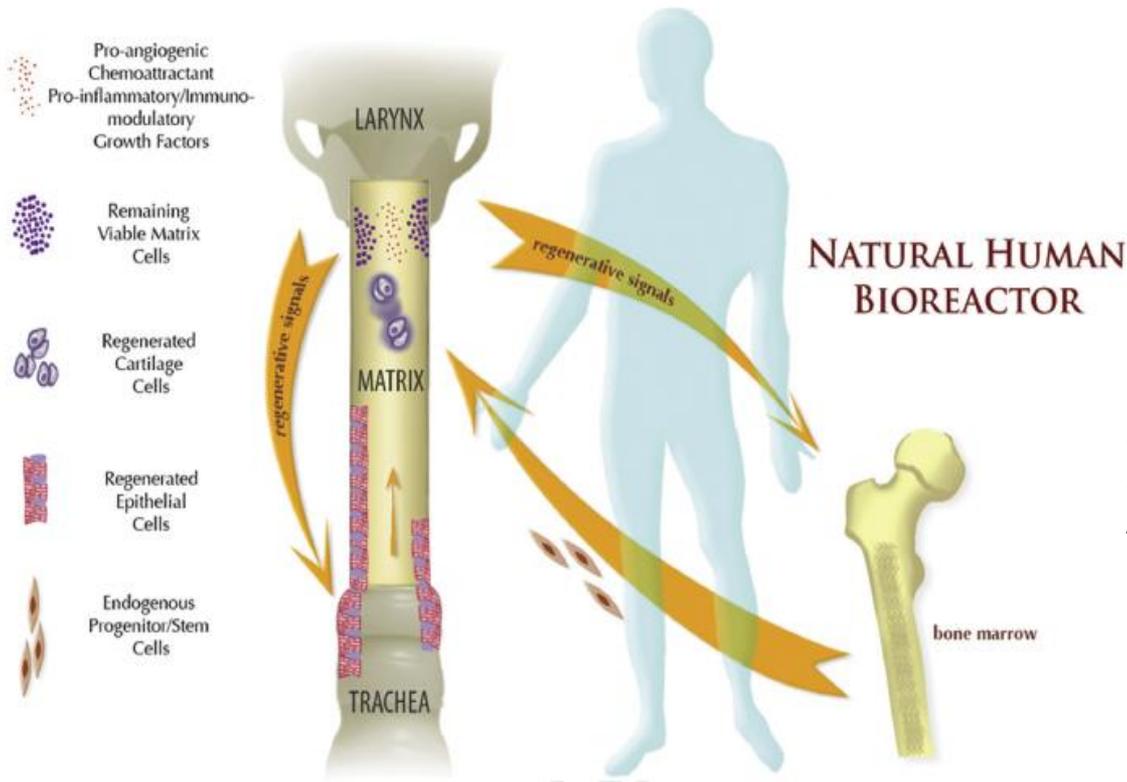
Immunodétection (marqueurs spécifiques coll. type 2 et Sox9) et études de chimérisme: génération de novo de cartilage au sein da la matrice aortique à partir de cellules du receveur



Discussion

Hypothèse principale: certains facteurs à identifier attirent les cellules qui vont régénérer du cartilage

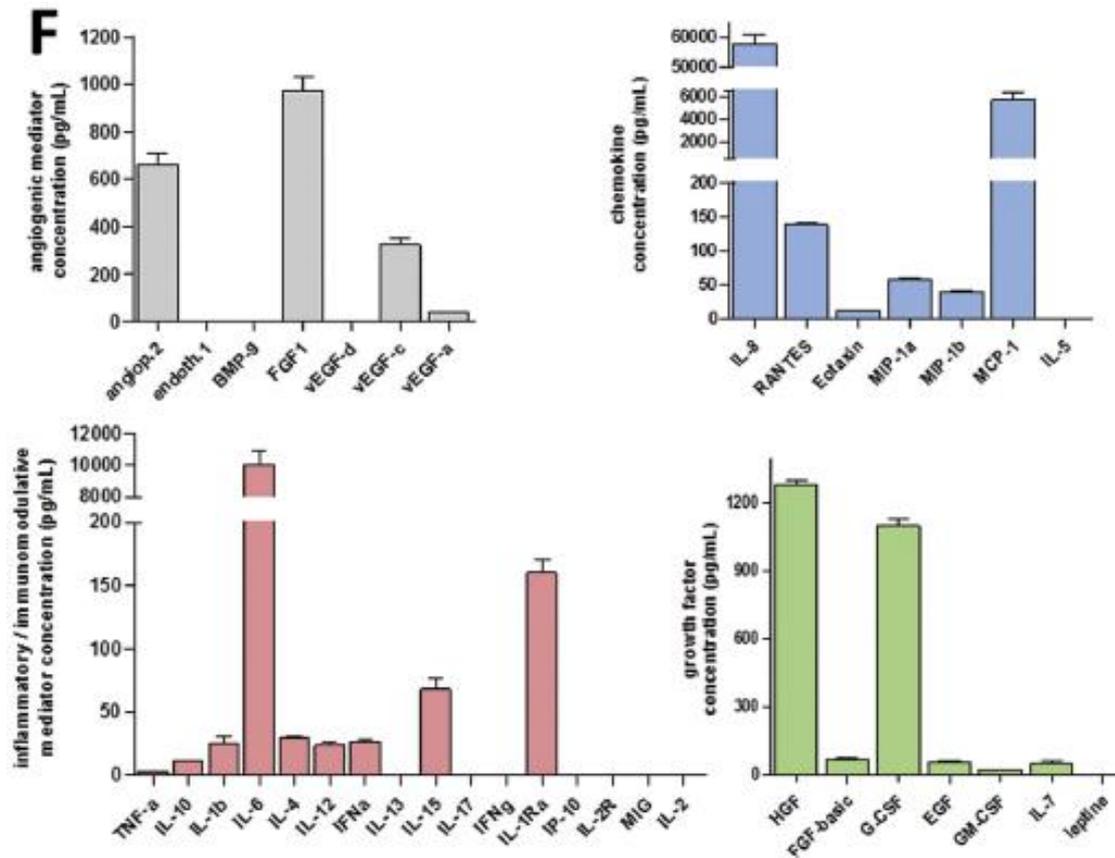
Corps humain: bioréacteur naturel permet une ingénierie tissulaire in vivo



*Martinod E et al.
In vivo tissue engineering of human airways.
Ann Thorac Surg. 2017;103(5):1631-1640.*

Discussion

La matrice aortique ne joue pas qu'un rôle mécanique mais aussi biologique en sécrétant des cytokines pro-angiogéniques, chimiotactiques, pro-inflammatoires, immuno-modulatrices et des facteurs de croissance



Martinod E et al.

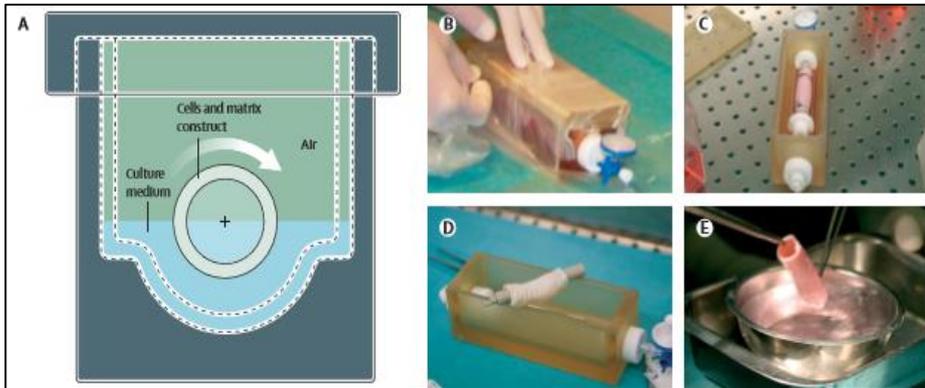
In vivo tissue engineering of human airways.

Ann Thorac Surg. 2017;103(5):1631-1640.

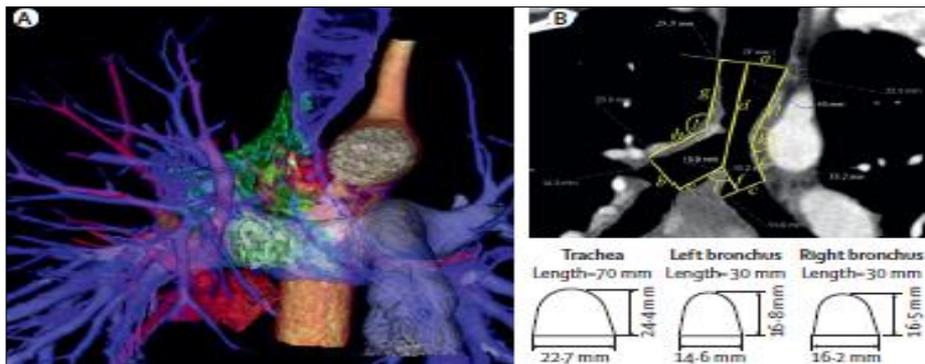
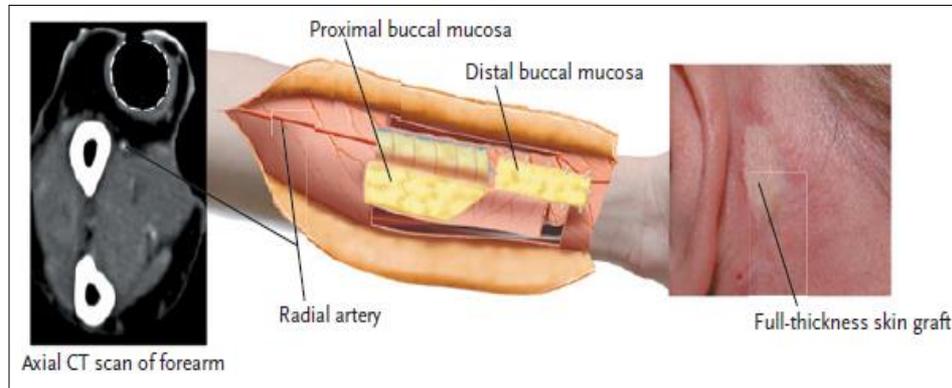
Discussion

Comparée aux autres techniques, la solution présente est beaucoup plus simple ne nécessitant pas l'utilisation de trachées ou bronches cadavériques, de cellules du receveur, de bioréacteur artificiel ou de traitement immunosuppresseur.

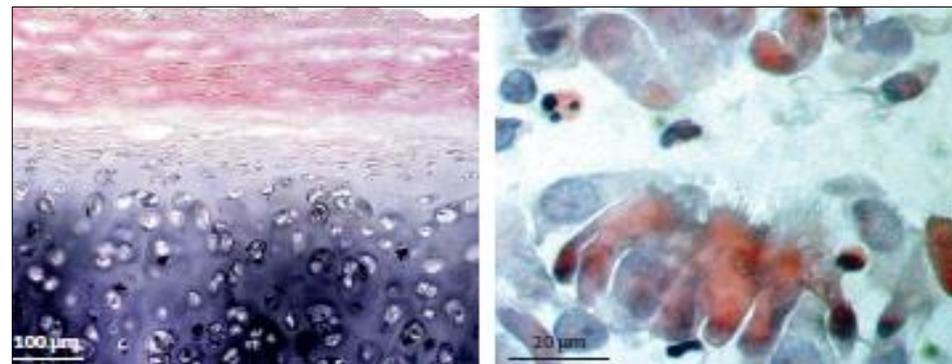
EUROPEAN GROUP Lancet. 2008;372:2023-30



LEUVEN GROUP (DELAERE) N Engl J Med. 2010;362:138-45



MACCHIARINI GROUP Lancet. 2011;378:1997-2004 RETRACTED

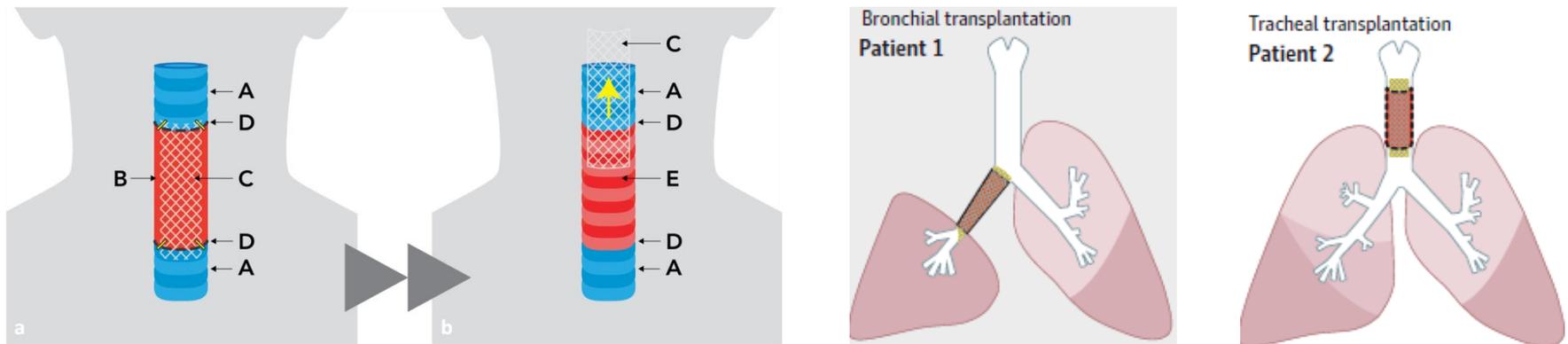


LONDON GROUP (ELLIOTT, BIRCHALL) Lancet. 2012;380:994-1000

Discussion

Nombreuses voies pour le futur:

- accélération de la génération de novo de cartilage;
- étude des mécanismes de régénération sur matrice aortique;
- développement des applications cliniques (étude multicentriques, nationales, internationales, randomisées ou non) pour des indications spécifiques : pathologies trachéales en impasse thérapeutiques, cancer thyroïdien avancé avec envahissement trachéal, cancer broncho-pulmonaire proximal pour éviter la pneumonectomie.



EDITORIAL

Has Reconstruction of the Central Airways Been Transformed? From Aorta to Trachea

Valerie W. Rusch, MD

in the creation of custom airway stents. Overall, this approach provides an elegant solution to challenges that have long bedeviled the field of tracheal surgery. For some patients with cancer, this approach may preserve lung function and quality of life by avoiding pneumonectomy while permitting an oncologically sound operation.¹²

Further studies are needed to corroborate this initial single-institution experience. A well-designed multicenter clinical trial could demonstrate the wider applicability of this airway reconstructive strategy and could better define its role in lung cancer management. Other studies are needed to understand the mechanisms underlying tissue regeneration and the apparent homing of stem cells. Reconstruction of the

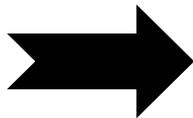
Review Article

Aortic allografts: final destination?—a summary of clinical tracheal substitutes

Sailay Siddiqi¹, Rayna de Wit¹, Stefan van der Heide¹, Egbert Oosterwijk², Ad Verhagen¹

Considering Leonardo da Vinci's concept of "structure and function", the intriguing mechanistic question that rises at this point is: what is the impetus for these mesenchymal stem cells to differentiate to a cartilaginous lineage on a vascular matrix? One could assume that an aortic allograft carries properties for a vascular lineage and would attract rather endothelial progenitor cells or smooth muscle cells than mesenchymal stem cells and differentiation towards an airway environment. From a basic biological perspective, the concept of "structure and function" in this context remains out of the ordinary and stimulating. Further studies ought to focus on elucidating these questions on a deeper level in the future.

J Thorac Dis 2018;10(8):5149-5153



Chirurgie trachéale : malades en impasse thérapeutique
Chirurgie du cancer pulmonaire : éviter la pneumonectomie
Médecine régénérative

TRacheobronchial bIoengineering using aorTic matrices for airway reconstructiON
TRITON, a prospective observational study





Pr R. Sarrazin



Pr A. Carpentier



Pr R. Jancovici



Pr D. Valeyre



Pr E. Vicaut

Hommage de l'Externe Emmanuel Martinod au Pr Roger Sarrazin







Le Petit Prince

Pour les uns, qui voyagent,
les étoiles sont des guides.

Nous écrivons
des choses éternelles.



Le Petit Prince

J'ai toujours aimé le désert.
On s'assoit sur une dune
de sable. On ne voit rien.
On n'entend rien.
Et cependant quelque chose
rayonne en silence...

Le Petit Prince



