HAL
open science

Efficacy and safety of laparoscopic fundoplication in lung transplant recipients

Pauline Badrignans

To cite this version:

Pauline Badrignans. Efficacy and safety of laparoscopic fundoplication in lung transplant recipients. Human health and pathology. 2016. dumas-01435983

HAL Id: dumas-01435983

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01435983v1

Submitted on 16 Jan 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR de Médecine
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2016

EFFICACITE ET TOLERANCE DE LA FUNDOPLICATURE CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTES PULMONAIRES: ETUDE RETROSPECTIVE CHEZ 25 PATIENTS DU CHU DE GRENOBLE.

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE. DIPLOME D'ETAT

BADRIGNANS Pauline

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le 04 mars 2016

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. le Professeur PISON Christophe

Membres

M. le Docteur CAMARA Boubou, Directeur de thèse

M. le Docteur RISSE Olivier

M. le Professeur MISMETTI Patrick

M. le Professeur CHAFFANJON Philippe

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

UFR de Médecine de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 44
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Kristina PENAUD sp-medecine-pharmacie@ujf-grenoble.fr

Université Joseph Fourier GRENOBLE MEDECINE

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Jean Paul ROMANET**

Année 2015-2016

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie générale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MACHECOURT Jacques	Cardiologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MCLEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MOUCHET Patrick	Physiologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
MCU-PH	RAY Pierre	Génétique
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET J. Paul	Ophtalmologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

REMERCIEMENTS

A mon président de thèse, Professeur Christophe Pison

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.
Votre enseignement et votre disponibilité au cours de ces quatre ans d'internat m'ont permis d'apprendre mon métier;
Votre humanité m'a appris à l'aimer.

A mon directeur de thèse, Docteur Boubou Camara

Boubou, merci pour ta patience depuis mes premiers jours au 4èmeA et la prescription du doliprane, jusqu'aux derniers mois de relecture de cette thèse.
Merci pour ton soutien et pour ta confiance en tous les choix que j'ai faits pendant ces 4 ans.

Au Professeur Patrick Mismetti

Patrick, merci d'avoir accepté d'être à cette place de jury aujourd'hui. Tu m'as toujours poussée à me dépasser, sur les skis comme en médecine. Je choisis aujourd'hui le versant clinique de ce métier qui me correspond le mieux, mais sache que j'aurai toujours une grande admiration pour ta passion de la recherche et de l'enseignement.

Au Professeur Philippe Chaffanjon

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail.

Au Docteur Olivier Risse

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce travail et de ce jury.

Aux pneumologues de Grenoble, pour tout ce que vous m'avez transmis

Christel et Seb, pour votre disponibilité et vos compétences.
Anne Claire, Linda, Pr Moro Sibilot pour votre accompagnement pendant ce semestre d'onco thoracique difficile mais riche en expériences humaines.
Renaud pour ton calme et ta simplicité, pour tous les secrets du sommeil.
Pr Pépin pour des visites très matinales mais très riches en enseignement.
Bernard Wuyam pour avoir démystifié la VO2max.

A l'équipe des EFR

Pour mon dernier stage d'interne…

Aux pneumologues de Chambéry

Merci de me faire confiance pour la suite.

A l'équipe du 4A

Pour toutes ces heures partagées de jour comme de nuit.
Et plus particulièrement à Manu et Jordy pour mes premiers pas en VNI.

Aux inf de Chambéry

Pour vos sourires, votre dynamisme et cette ambiance de travail hors du commun!

Aux équipes de réa med et d'infectieux

Pour avoir élargi ma vision de la médecine.

A mes parents

Pour votre amour immense et votre soutien qui m'ont faite grandir et avancer. Vous avez su me transmettre le goût de l'effort et les valeurs de la famille.
Merci pour votre patience au cours de ces longues années d'études où je vous ai fait partager les angoisses et incertitudes de ma vie d'étudiante puis d'interne.

A ma sœur Marine

Je suis fière de ce que tu es en train de devenir, j'espère que tu t'épanouiras dans cette vie professionnelle pleine de cellules et de microscopes…

A ceux qui ont toujours fait un peu partie de la famille

Fred Lolo et les filles, Thierry et Martine, Sylvie, Chantal et Ded (cette thèse t'est dédiée).
Vous m'avez vue grandir et m'avez entourée chacun à votre façon, je suis heureuse que vous soyez là aujourd'hui.

A la Pneumo Team, parce qu'on ne pouvait pas rêver meilleure équipe

Louis, Elo, Léo, Rulian, Mathilde, Margaux, Totor, Arnaud, Hubert, Loïc, et les petits (Hélo, Tom, Mickael et Florent)
On est exceptionnel ou on n'est pas exceptionnel

Et encore plus aux grandes

Marie, Cec, Julie, MV
Quelle chance de vous avoir eu comme co-internes, assistantes et amies! J'espère que l'on va se suivre longtemps en pneumo et ailleurs…

A Momo, Yannick, Philippe, et Guillaume

Mais non on ne parle pas que de pneumo….

Aux bébés de la pneumo

Gaspard, Hanaé, Elsa, les plus beaux…

Aux copains pharmaciens

Marion, Prudence, Gauthier, Momo, Bruno, Adrien, Sylvain, Mélanie (et la petite Emma)
Merci pour votre accueil dans le monde de la pharmacie et les bonnes bouffes.
Et plus particulièrement à Prudence et Gauthier pour les bus, curry, tortues et cocktails sri-lankais.

Aux copains de l'internat

Olivier et Marion, George, Mirloose, Paulin, Cam, Jerem et le petit Oscar, Sandra, Mélanome
Pour les tisanes au salon, les sorties ski, les soirées internat et le petit café d'Olivier, … et à Valérie !

Plus particulièrement à Cam et Brune

Deux belles rencontres, c'est devenu très important de vous avoir à mes côtés.

Aux Bedhets

Pour les goûters du dimanche et les diners au coin du poêle, pour nous supporter de plus en plus souvent et pour tous ces projets de vie… on ne va pas partir trop loin.

Et bien sûr aux PTZ du 145

Caro, Benoit et Brune, ma famille de Grenoble.

A ceux qui ont partagé un temps mes journées de travail et sont devenus des amis

Louise, Tom-Tom, Emilie pour leur joie de vivre.
Quentin et Sam/ Tic et Tac, pour leurs baskets et les VVC sous écho.
Léa et Steph, un semestre pas comme les autres, riche en émotions et en fous rires.
David, Emilie Mob-Mob, Charlotte, Nastasia: «Ne me mens pas» !! Pour cette fameuse photo paréo et pour nos soirées pizzas/bières.

A celles de toujours ou presque

Anaïs et Camille, et leurs moitiés: pour nos souvenirs d'adolescence, le solfège le trio la médaille et nos concerts, Saint Tropez, nos WE meufs et la joie de se retrouver à chaque fois.

Fanette, parce qu'on se connait par cœur, pour ces années d'insouciance mais aussi les épreuves traversées ensemble, je suis tellement heureuse que tu puisses suivre la voie qui te plait.

Morgane, pour cette connivence même à des kilomètres, pour nos fous rires sur les bancs de l'amphi, la Häagen-Dazs et les fondants au chocolat, les descentes de Tignes, nos voyages d'aventureuses et nos conversations inépuisables.

A Alice (et son Guillaume)

Pour nos soirées d'étudiantes, les repas desserts, la Sainté Lyon (j'en reviens toujours pas), la vérité si je mens. Ma biche je suis si émue que tu sois la première à te lancer dans l'aventure de la maternité…

Et bien sûr à Charles

Pour tout…
Merci pour ton calme et ta sérénité, souvent, mais encore plus devant mes tableaux Excel.
A ce voyage inoubliable et à tous nos projets…on est tellement bien ensemble.

TABLE DES MATIERES

INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX 12

LISTE DES ABREVIATIONS 13

INTRODUCTION 15

Efficacy and safety of laparoscopic fundoplication in lung transplant recipients 19

Abstract 20

Introduction 21

Materials and Methods 22

Results 25

Discussion 31

Acknowledgements 36

Autorship page 37

BIBLIOGRAPHIE 39

SERMENT D'HIPPOCRATE 43

RESUME 44

INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1. Lipophages scoring (intracellular lipid in BAL macrophages detected by Oil Red O staining)..... 23

Figure 2. Evolution of FEV_1 from pre to post fundoplication, in L and % pred, for each patient..... 30

Table I. Demographics of patients 26

Table II. Results of impedance and 24-h pH studies before surgery, n= 24 28

Table III. Differences in FEV_1 pre and post fundoplication (mean ± SD), for all included patients and for each indication of fundoplication..... 29

LISTE DES ABREVIATIONS

% pred: percentage of predicted; pourcentage de la valeur prédite

BAL: bronchoalveolar lavage, LBA: lavage broncho-alvéolaire

BMI: body mass index; index de masse corporelle

BOS: Bronchiolitis Obliterans Syndrome, Syndrome de Bronchiolite Oblitérante

CLAD: chronic lung allograft dysfunction; dysfonction chronique du greffon pulmonaire

COPD: chronic obstructive pulmonary disease, BPCO: bronchopneumopathie chronique obstructive

CVF: capacité vitale forcée

DLTx: double lung transplant ; transplantation double mono pulmonaire

$FEV_{1:}$ forced expiratory volume in 1 second, VEMS: volume expiré maximum en 1 seconde

FPI: fibrose pulmonaire idiopathique

GERD: gastro-esophageal reflux disease, RGO: reflux gastro œsophagien

L: liters; litres

LI: lipid index; index lipidique

LT: lung transplant; transplanté (ou transplantation) pulmonaire

PPI: proton pump inhibitor, IPP: inhibiteurs de la pompe à protons

RAS: Restrictive Allograft Syndrome ; Syndrome Restrictif d'Allogreffe

RCTs: randomized controlled trials ; étude contrôlée et randomisée

SD: standard deviation; déviation standard

SIO: sphincter inférieur de l'œsophage

SLTx: single lung transplant; transplantation mono pulmonaire

L’article qui fait l’objet de cette thèse est actuellement soumis à la revue *Clinical Transplantation.*

Il a également été présenté:

- en poster discussion au Congrès de l’*ERS* à Munich le 7 septembre 2014: communication N° 272, session « *Maximise lung transplant outcomes: pre and post operatives issues* ».
- en communication orale au Congrès *Lung Transplantation* à Paris le 25 septembre 2014: abstract N°6, session « *Chronic lung allograft dysfunction »*.

INTRODUCTION

Chaque année, environ 4000 greffes pulmonaires sont enregistrées auprès de *l'International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT). Les indications de greffe pulmonaire sont, par ordre de fréquence, la bronchopathie chronique obstructive (BPCO) et la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), puis la mucoviscidose, et enfin le déficit en alpha 1 antitrypsine et l'hypertension artérielle pulmonaire.

Le taux de survie après une greffe pulmonaire atteint actuellement 55% à 5 ans, ce qui est plus faible qu'après transplantation d'autres organes solides comme le rein ou le foie. Cette mortalité est notamment imputable à l'apparition fréquente d'une dysfonction chronique (1). En effet les infections (hors CMV) et la dysfonction chronique du greffon ou Chronic Lung Allograft Dysfunction (CLAD) sont les principales causes de décès dès la première année post greffe (2). La dysfonction chronique du greffon affecte environ 50% des transplantés pulmonaires après 5 ans et est responsable de plus de la moitié des décès dès 3 ans de survie (1,2). Une dysfonction chronique du greffon est suspectée lorsque le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) et/ou la capacité vitale forcée (CVF) diminuent de façon prolongée (plus de 3 semaines), une fois les causes de dysfonction aigue éliminées (rejets aigus, infections, embolie pulmonaire...). Il faut alors rechercher une cause spécifique réversible à la dégradation persistante de la fonction respiratoire qui peut être liée au greffon (rejet aigu persistant, azythromycin responsive allograft dysfunction ou ARAD, sténose anastomotique…) ou non liée au greffon (pathologie pleurale, diaphragmatique…). Le cas échéant, l'évolution vers un VEMS et/ou une CVF inférieur(s) à 80% des meilleurs valeurs post greffe confirme le diagnostic de

CLAD. Il se présente alors sous la forme de 2 entités possibles: le syndrome de bronchiolite oblitérante ou bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) et le syndrome restrictif d'allogreffe ou restrictive allograft syndrome (RAS) (1). Le RAS, décrit seulement depuis les années 2010, est le moins fréquent des deux formes de CLAD mais est associé au pronostic le plus sombre. Il se définit par une CVF inférieure à 80% des meilleures valeurs post greffe durant au moins 3 semaines et est caractérisé par un infiltrat pulmonaire interstitiel voir des signes de fibrose prédominant dans les lobes supérieurs au scanner thoracique (3). Actuellement, peu de facteurs de risque de RAS ont déjà été identifiés.

Le BOS se définit par un VEMS inférieur à 80% des meilleures valeurs post greffe durant au moins 3 semaines. Il se caractérise par une fibro-prolifération excessive dans les petites voies aériennes conduisant à une bronchiolite oblitérante responsable du trouble ventilatoire obstructif d'aggravation progressive. Le scanner thoracique peut montrer des signes de bronchiolite et un « air trapping » en expiration (1). Cette affection est médiée par des facteurs de risque allo-immuns (rejet aigu cellulaire, bronchiolite lymphocytaire, rejet humoral) ou non allo-immuns (infections respiratoires bactériennes ou fongiques, pneumopathies à CMV, reflux gastro-oesophagien (RGO)) (4,5). Il semble que la bronchiolite oblitérante ne soit pas toujours une atteinte fibrosante totalement fixée et qu'une certaine réversibilité soit possible, surtout à un stade précoce (6). Le RGO, par le biais de micro aspirations répétées, pourrait donc être un facteur favorisant réversible de BOS.

La prévalence du RGO est plus importante chez les patients présentant une pathologie pulmonaire en stade terminal candidats à une transplantation pulmonaire que dans la population générale d'après une étude de 2005 (7), et dans cette même étude 21% des patients non symptomatiques sur le plan digestif présentent une pH

métrie anormale confirmant un RGO. Après transplantation pulmonaire le RGO atteint selon les auteurs de 50% à 70-80% des patients (4,8–10). Le rôle pathogène de l'acide gastrique est bien établi dans le cadre du RGO acide dont le traitement médicamenteux de référence repose sur les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Cependant d'autres composants comme les sécrétions bilio-pancréatiques et le reflux gazeux, qui constituent le reflux non acide, peuvent également être délétères, en particulier chez les patients transplantés pulmonaires. Le diagnostic du reflux non acide se fait grâce à l'impédancemétrie (11).

Le traitement par fundoplicature laparoscopique est dans le cas général un traitement de deuxième intention du RGO, après échec d'un traitement par IPP bien conduit et si une insuffisance du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) est en cause (12). Chez les patients transplantés pulmonaires il n'existe pas de recommandation générale actuellement et la décision de chirurgie est individualisée. Les deux types de fundoplicature par laparoscopie sont la fundoplicature totale circulaire dite opération de *Nissen* et la fundoplicature partielle postérieure dite opération de *Toupet* enveloppant l'œsophage entre 180° et 270°. Les deux techniques semblent avoir une efficacité similaire avec, en revanche, un taux de dysphagie postopératoire et de récidives de RGO plus élevés après chirurgie de *Nissen* (13). Les pratiques habituelles de notre équipe consistent en un traitement probabiliste par IPP chez tous les patients transplantés, la réalisation systématique d'une pH-impédancemétrie en post greffe et une indication de fundoplicature par méthode de Toupet chez tous les patients porteurs d'un RGO, acide ou non acide.

Il a été suggéré que la présence de macrophages alvéolaires contenant des corps lipidiques phagocytés ou lipophages pouvait être un marqueur des micro-aspirations digestives dues au RGO, notamment chez les enfants présentant des

pneumopathies à répétitions ou une maladie respiratoire chronique (14). Les lipophages sont détectés par la technique de coloration à l'huile rouge ou *Oil Red O stain* après cyto-centrifugation de l'échantillon, préparation aux vapeurs de formol et coloration standard de *May-Grünwald Giemsa* pour formule. Un index est ensuite établi entre 0 et 400 par analyse de la charge lipidique de 100 lipophages consécutifs. Aucune donnée n'était disponible chez les patients transplantés pulmonaires jusqu'en 2010 où une étude monocentrique prospective sur 34 patients transplantés pulmonaires a montré une sensibilité de 82% et une spécificité de 76% entre un index de lipophages supérieur à 150 et une pH métrie anormale (15). C'est le seuil de référence actuellement retenu par notre équipe pour l'analyse des lipophages dans le LBA. Depuis, peu d'études ont étudié la corrélation entre lipophages alvéolaires et RGO ainsi que le seuil de significativité de l'index de lipophages.

L'objectif de notre travail était donc d'évaluer rétrospectivement la tolérance de la fundoplicature et son efficacité sur l'amélioration de la fonction pulmonaire chez les patients transplantés pulmonaires du CHU de Grenoble. Nous avons également étudié la spécificité des lipophages alvéolaires comme marqueurs des micro-aspirations digestives.

Efficacy and safety of laparoscopic fundoplication in lung transplant recipients

Badrignans Pauline[1,2], Girard Edouard[2,3], Risse Olivier[2,3], Fior-Gozlan Michèle[2,5], de Traversay-Leroy Caroline[2,4], Quetant Sébastien[1,2], Boutonnat Jean[2,5], Bedouch Pierrick[2,6], Roth Hubert[1,2,7,8], Pison Christophe[1,2,8], Camara Boubou[1,2] and *the Grenoble Thoracic Transplantation group**

1: Clinique Universitaire de Pneumologie, Pôle Thorax et Vaisseaux, CHU Grenoble, France

2: Université Grenoble Alpes, Grenoble, France

3: Clinique Universitaire de chirurgie digestive, CHU Grenoble, France

4 : Clinique Universitaire d'hépato-gastroentérologie, CHU Grenoble, France

5: Département d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU Grenoble, France

6: Pôle Pharmacie, CHU Grenoble, France

7: CRNH Rhône-Alpes, Pierre-Bénite, France

8: Inserm1055, Grenoble, France

* The Grenoble Thoracic Transplant Group, associating surgeons; anaesthetists-intensivists; physicians, research staff; E. Arnaud-Crozat, V. Bach, P.-Y.Brichon, P. Chaffanjon, O. Chavanon, A. de Lambert, J.-P. Fleury, S. Guigard, R. Hacini, K. Hireche, A. Pirvu, P. Porcu; P. Albaladejo, C. Allègre, A. Bataillard, D. Bedague, E. Briot, M. Casez-Brasseur, D. Colas, G. Dessertaine, M. Durand, G. Francony, A. Hebrard, M.R. Marino, B. Oummahan, D. Protar, D. Rehm, S. Robin, M. Rossi-Blancher; C. Augier, P. Bedouch, A. Boignard, H. Bouvaist, E. Brambilla, A. Briault, B. Camara, J. Claustre, S. Chanoine, M. Dubuc, S. Quétant, J. Maurizi, P. Pavèse, C. Pison, C. Saint-Raymond, N. Wion; C. Chérion.

Abstract

Background: Fundoplication for gastro-esophageal reflux disease (GERD) may improve lung function and survival in lung transplant (LT) recipients, but morbidity and potential benefits remain to be better reported.

Methods: Data were collected between 2002 and 2013 in 25 consecutive LT recipients who underwent fundoplication. 24 hours pH studies, forced expiratory volume in one second (FEV_1) and lipid index (LI) in bronchoalveolar lavage (BAL) were assessed before and after surgery.

Results: 25 LT recipients, 68% males, 44.9±16.6 years old had fundoplication. Fundoplication was performed for abnormal pH studies (n=14, 56%) or suspicion of lung allograft dysfunction (n=11, 44%). Before fundoplication, 20/24 (83%) patients had abnormal pH studies, 8/25 (32%) had abnormal impedance measurement and median [Q1-Q3] of LI in BAL was 9 [0-39]. Laparoscopic Toupet fundoplication was performed with three conversions to laparotomy. After surgery, all patients had normal pH studies; FEV_1 increased from 2.57±0.99 L to 2.82±0.98 L (p=0.0009) and 79.2±25.6 % pred to 87.2±23.6% pred (p=0.002), median [Q1-Q3] of LI decreased from 9 to 8 [3-33] (p=0.59).

Conclusions: Laparoscopic fundoplication for GERD is safe in LT recipients and significantly improves FEV_1. Roles of LI in BAL need to be further studied before and after fundoplication.

Keywords: lung transplantation; gastro esophageal reflux; laparoscopic Toupet fundoplication; FEV_1; 24-h pH studies; lipid index

Introduction

Lung recipients are prone to many complications such as infections, rejections, micro aspirations due to gastro-esophageal reflux disease (GERD), resulting in chronic lung allograft dysfunction (CLAD) and its primary manifestation: Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS) (3,16). CLAD remains the leading cause of morbidity and death after LT, accounting for 30% of late mortality (3,16,17). BOS occurs in approximately 50% of patients who survive five years after lung transplant surgery (1,2). Many studies suggest that repeated bile acid micro aspirations due to GERD may promote early BOS development *via* an inflammatory process and reduce survival in lung transplant recipients (4,18,19). The presence of pre-transplant GERD seems to cause a significant decrease in respiratory function and post-transplant survival (20). GERD has a high prevalence among lung transplant recipients, is often asymptomatic (7) and results in poor lung function (8,21). After lung transplantation, many factors could contribute to increase the prevalence of GERD such as vagal damage, immunosuppression, changes in intrathoracic volume and post pneumonectomy reflux but these roles require clarification(9,22–24).

Treatment by azithromycin, a well-established option to treat (25) and prevent (26) BOS does not seem to protect lung against micro aspirations leading to long-term allograft dysfunction (27). Fundoplication, an anti-reflux surgery, consists in a partial or complete wrapping of the gastric fundus around the esophagus, and appears to improve survival and protect lung function (28,29). Several biomarkers of pulmonary aspiration can be studied by BAL. According to some studies, high lipid index in BAL could be a marker of GERD (15); for other authors it is a non-specific marker found in many respiratory diseases.

The aim of this study was to assess the safety of fundoplication and the improvement of lung function in lung transplant recipients six months after surgery. We also tested the specificity of high lipid index in BAL as a biomarker of GERD.

Materials and Methods

We conducted a single center retrospective study at the University Hospital of Grenoble. The Thoracic Transplant Group prospectively collected data from patient's records during each medical visit. All LT recipients (mono, bi-or cardiopulmonary transplant) who had undergone an anti-reflux surgery between 2002 and 2013 were studied.

Bronchoscopy was routinely performed at one, three, six months and one year post-transplant with BAL and transbronchial biopsies. Spirometry was routinely performed every month during the first year (at every patient visit) and then spaced. The last FEV_1 before fundoplication (FEV_1 pre-fundoplication) and the best FEV_1 obtained in the six months following surgery (FEV_1 post-fundoplication) were compared for each patient.

Stage of BOS was determined according to ISHLT guidelines (1,30,31): BOS is defined by decline of FEV_1 greater than or equal to 80% of baseline FEV_1 (average of the two best postoperative values), and all specific causes leading to decline of pulmonary function were eliminated before concluding BOS. During each endoscopy performed for lung transplant monitoring, transbronchial biopsies were performed to define the grade of parenchymal and bronchiolar acute rejection according to International Classification(32). Moreover, we compared lipid index in the last BAL before fundoplication and in BAL six months after surgery. The presence of

intracellular lipid in BAL macrophages was detected by Oil Red O staining (Figure 1). A lipid index greater than 150 was considered as abnormal (15).

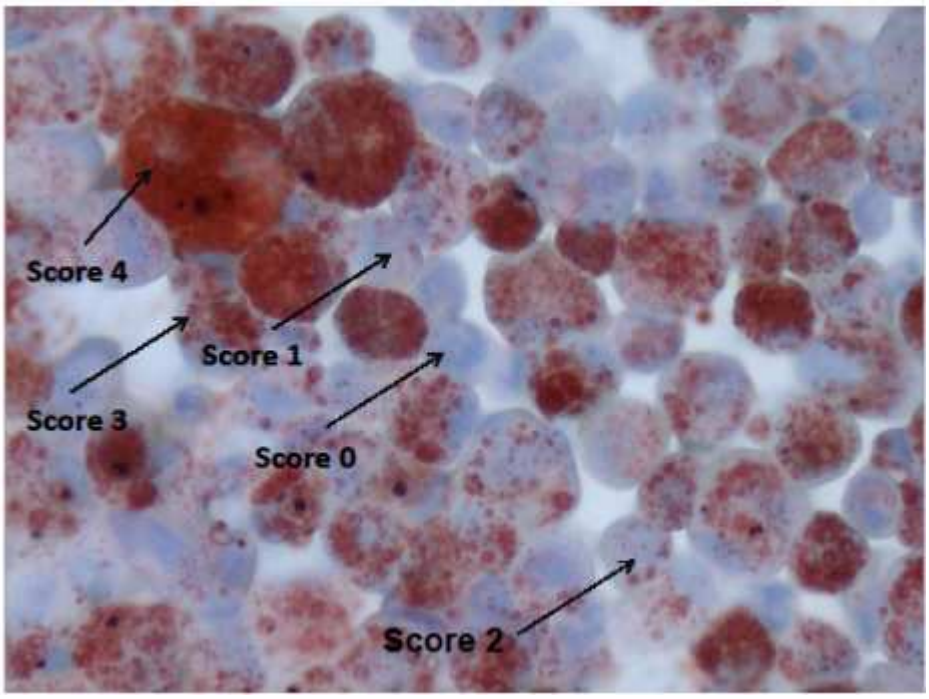


Figure 1. Lipophages scoring (intracellular lipid in BAL macrophages detected by Oil Red O staining)

24hours pH monitoring was systematically performed in lung transplant recipients three months post transplantation since 2008. Previously, 24 hours pH monitoring was performed for each patient with suspicion of digestive symptom of GERD, and for patients with possible pulmonary manifestations of GERD such as unexplained decline in FEV_1, persistent acute rejection, abnormal LI in BAL. Esophageal impedance was systematically performed to search for acid reflux and upper-third esophageal reflux which is often associated with respiratory manifestations of GERD.

Esophageal manometry was used to place the impedance sensor, and to make sure of the lack of esophageal motor disorder, which would be aggravated by anti-reflux surgery. Therefore, all included patients had a normal manometry. A study of gastric emptying was performed only if a disorder of gastric emptying was suspected. The percentage of reflux exposure time was measured and compared to the upper limits of normal, according to studies of Zerbib (33) and Shay (34). We systematically controlled 24-hours pH monitoring 3 months after GERD surgery and we compared pH impedance results before and after fundoplication.

Standardized laparoscopic modified Toupet fundoplication was performed for acid or non-acid reflux in lung transplant (35,36). After dissection of the hiatal pillars and distal esophageal mobilization, a posterior crural repair using non-absorbable sutures was realized. Partial fundoplication was performed by fashioning a posterior 270° wrap at the expense of the anterior fundus face, without division of the short gastric vessels. The back of the wrap was fixed to the right diaphragmatic crura with non-absorbable suture. Then, each limb of the wrap was fixed to the esophagus using non-absorbable sutures. A single surgeon performed all operations.

Continuous data are expressed as mean, standard deviation and median for normally distributed parameters, as median, first and third quartiles for non-normally distributed parameters, and as count and frequencies for qualitative parameters. McNemar’s tests were performed to compare the status (abnormal or not) of LI, pH and impedance, before and after fundoplication. FEV_1 before and after fundoplication were compared with a non-parametric paired Wilcoxon's test. A p-value< 0.05 was considered to be statistically significant. All statistical tests were performed using Stata 13 (Stata Corp., College Station, TX, USA).

Ethical Considerations:

Patients were informed on the risk-benefit balance before fundoplication by chest physicians and the digestive surgeon. Participation in the database was a part of the agreement signed when patients are listed for LT as a national policy of quality control and clinical research conducted by the *Agence de la BioMédecine*, St Denis, France. The National Commission for Protection of Patients' Rights and Electronic Data Recording (www.cnil.fr) approved our database and each patient listed for lung transplantation in France.

Results

We included 25 patients out of 130 lung transplanted patients over the study period. Indications for fundoplication were: abnormal 24-h pH study with or without digestive symptoms of GERD (14 patients, 56%), suspected lung allograft dysfunction (11 patients, 44%). All anti-reflux procedures were performed after lung transplantation. Median follow-up time of these 25 patients is 1742 days [Q1-Q3: 1306-3010]. The main results are summarized in Table I.

Table I - Demographics of patients

Number of patients	25
Age at transplant, y	44.9 ± 16.6 [a]
Male, n (%)	17 (68)
Type of transplant, n (%)	
SLTx	7 (28)
DLTx	17 (68)
Heart-lung	1 (4)
Indication, n (%)	
COPD	7 (28)
Pulmonary fibrosis	2 (8)
Pulmonary hypertension	2 (8)
Cystic fibrosis	11 (44)
Bronchiectasis	3 (12)
Interval between LT and fundoplication, d	284 [191-533] [b]
Hospital stay for fundoplication, d	2.9 [2.0-5.0] [b]
BMI before fundoplication, kg/m^2	21.1 ± 3.8 [a]
FEV_1, L, % pred	2.57 ± 0.99, 79.2 ± 25.6 [a]

[a]Mean ± SD ; [b]median [Q1-Q3]

BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; DLTx, double lung transplant; FEV_1, forced expiratory volume in 1 second; LT, lung transplantation; SD, standard deviation; SLTx, single lung transplant

All patients were treated by laparoscopic approach, except for one who was operated by laparotomy to treat incisional hernia at the same time. Three conversions to laparotomy were necessary, the first one for intestinal perforation treated by direct suture, the second one to control a short gastric vessel bleeding; and the last one for gastric wound resolved with gastric suture and covered by the wrap. Median hospital stay for fundoplication was 2.9 days [Q1-Q3: 2.0-4.9]. If patients requiring conversion to laparotomy are excluded, median hospital stay for fundoplication was 2.9 days [Q1-Q3: 1.9-3.0].

Before surgery, 15 patients had clinical symptoms of GERD, with digestive symptoms for 14 and extra-digestive symptom (cough) for one. There was a significant improvement in reflux symptoms after surgery for all patients who underwent fundoplication for digestive symptoms as these symptoms disappeared for all patients after surgery. The patient with a persistent cough after fundoplication had received a single lung transplant for pulmonary fibrosis. One patient did not undergo impedance pH study before surgery but gastrointestinal endoscopy was directly conducted because of dysphagia and showed stage 2 esophagitis. No proton pump inhibitor (PPI) therapy was begun before pH studies for two patients. For the 22 other patients PPI therapy was stopped at least 7days before pH studies, median [Q1-Q3] time without PPI therapy before pH studies was 8 days [8-8]. Before surgery, 20 patients (83%) had pathological 24-hour pH studies and 8 patients (33%) had abnormal impedance measurement, Table II.

Table II - Results of impedance and 24-h pH studies before surgery, n= 24

	Number of patients (%)
Reflux, n (%)	
Upper third esophagus pathological	8 (33%)
Non acid pathological	1 (4%)
Acid pathological	20 (83%)
Exposure time, n (%), h, mean ± SD	
total abnormal acid	12 (50%), 14.2 ± 3.1
diurnal abnormal acid	8 (33%), 12.8 ± 7.0
nocturnal abnormal acid	13 (54%), 11.6 ± 4.5

After fundoplication, no patient had abnormal pH studies in 22 out 25 patients and no patient had abnormal impedance measurement in 21 out 25 patients. Some patients did not have post-fundoplication 24-h pH impedance measurements when collecting data, due to patient refusal or for logistic reasons. Table III summarizes the difference in mean $FEV_{1,}$ pre and post fundoplication, for all 25 patients and for each initial indication of fundoplication.

Table III - Differences in FEV_1 pre and post fundoplication (mean ± SD), for all included patients and for each indication of fundoplication

Indication of fundoplication	Suspected cases of lung allograft dysfunction	Abnormal pH studies with or without digestive symptoms	All patients
n (%)	11 (44)	14 (56)	25
Age, y	47,23 ± 16,35	45,01 ±16,02	46.2 ±1 6.1
FEV_1 pre, L	2,54 ± 0,93	2,60 ± 0,94	2.57 ± 0.99
%	79,29 ± 23,67	80,38 ± 25,55	79.2 ± 25.6
FEV_1 post, L	2,79 ± 0,93	2,78 ± 0,96	2.82 ± 0.98 **(p<0.001)**
%	87,78 ± 21,72	86,04 ± 24,65	87.2 ± 23.6 **(p=0.002)**

Mean ± SD

As regards with the whole group of patients, FEV_1 increased from 2.57±0.99 L to 2.82±0.98 L (p<0.001), and from 79.2±25.6 %pred. to 87.2±23.6 %pred. (p=0.002). For the 14 patients operated for abnormal pH studies with or without digestive symptoms of GERD, six months after surgery FEV_1 had increased for 10 patients, decreased for one and was unchanged for 3. Among the 11 patients operated for suspected lung allograft dysfunction, six months after surgery FEV_1 had increased for 7, decreased for 3 and was unchanged for one (Figure 2).

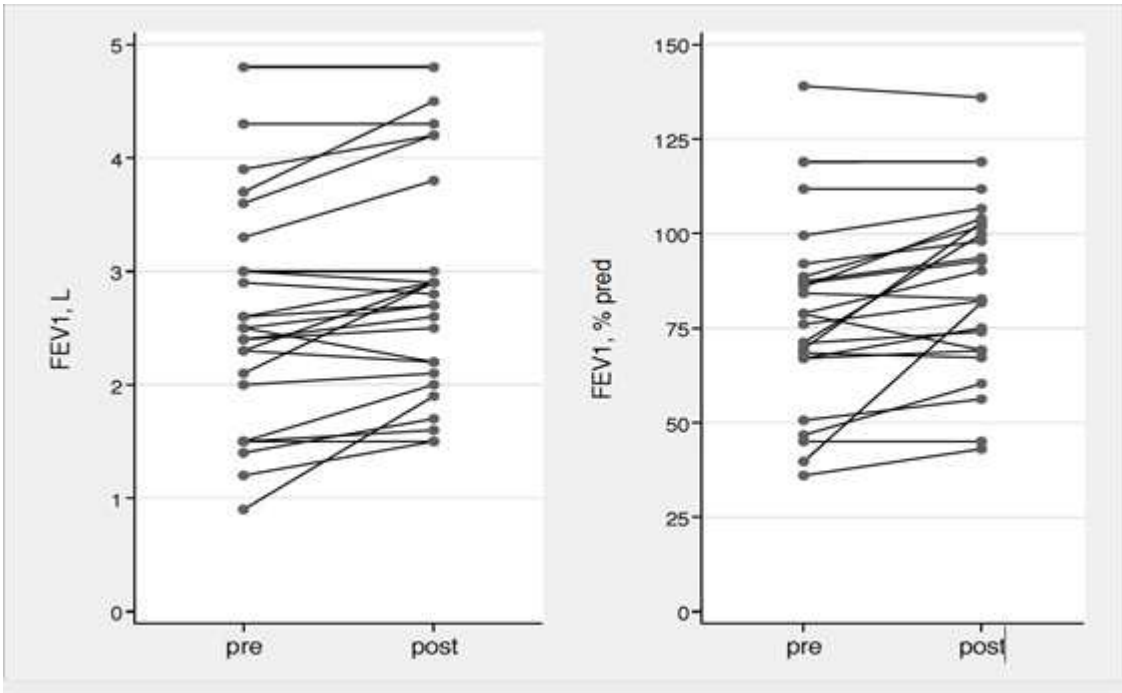


Figure 2. Evolution of FEV_1 from pre to post fundoplication, in L and % pred, for each patient

Another way to express the results is to consider the presence or absence of BOS. Before fundoplication, 7 patients had BOS and 6 months after fundoplication, BOS was persistent for 5 of these 7 patients. On latest news, 4 of these 7patients still had BOS and two new patients had BOS too.

Lipid indexes were available for 23 patients before surgery and 21 patients after surgery. The patients with missing data were excluded from the analysis. With a pathological threshold of 150, only one patient had abnormal LI in the last BAL before surgery and no patient had abnormal LI in BAL after surgery. We also compared the median [min-max] LI: before surgery median index was 9 [Q1-Q3: 0-39], and after

surgery median index was 8 [Q1-Q3: 3-33], p=0.59. After surgery, LI increased for 10 patients and decreased for 9 patients.

BMI was unchanged between pre-fundoplication (21.1±0.8 kg/m²) and six months post-fundoplication (21.2±0.6 kg/m²).

There was no surgically related death or serious post-operative complication. During 6 months following surgery, one patient developed subcutaneous hematoma, six patients developed postoperative dysphagia, five patients developed spontaneously resolving diarrhea, one patient developed postoperative incisional hernia and one patient had recurrence of GERD. Two patients were re operated, one for subcutaneous hematoma and the other for incisional hernia.

Discussion

Laparoscopic fundoplication for GERD resulted in a significant increase in FEV_1 with an excellent safety profile in those frail patients.

Regarding lung function, Palmer et *al.* reported the first case with improvement after fundoplication for GERD as a reversible cause of allograft dysfunction in a patient who underwent lung re transplantation for BOS (37). Since then, many authors have suggested that anti reflux surgery may improve survival and lung function by decreasing bronchial inflammation, as summarized in a recent review (22). Some publications only showed a decrease in the rate of lung function decline (11,38,39), and others showed an actual improvement of $FEV_{1,}$ such as Davis et *al.* with an

improvement in FEV_1 by an average of 24% six months after fundoplication, and Hoppo and colleagues with an improvement of most recent post anti-reflux surgery FEV_1 of 91% in lung transplant patients (9,28). Survival benefits were showed by Davis et *al.* who demonstrated an overall one-year survival in the fundoplication group of 95% versus 78% in the overall series, and a 3 and 5 year survival of 86% and 71% in the fundoplication group as compared with 69% and 48% in the overall series (9).

Some authors also suggest that early fundoplication (not more than three months after transplantation) may improve FEV_1 while late fundoplication can stabilize lung function at best (40), with an example of development of BOS in 16% of 67 patients undergoing early fundoplication and 48% of 117 patients undergoing late fundoplication at one year post transplantation (22). Another example is a retrospective study where 100% of the reflux patients with early surgery (fundoplication at 43 ± 32 days (median 36, range 0 to 87 days)) demonstrated greater freedom from BOS than late fundoplication (surgery at 684 ± 637 days (median 447, range 106 to 2999 days)) at one and three years (29). Abbassi-Ghadi et *al.* (11) and Robertson et *al.* (38) only showed a decrease in the rate of lung function decline in their studies with a large mean interval between lung transplantation and fundoplication of 1365 ± 1381 days and 1053 ± 881 days respectively. Anyway, we demonstrated an improvement of FEV_1 in our population of lung transplanted patient's in spite of a relatively late anti-reflux surgery (more than three months) with a median interval between lung transplantation and fundoplication of 284 days [191-533]. We observed that patients with improvement in FEV_1 after anti-reflux surgery underwent earlier surgery than patients with stabilizing or decreasing FEV_1 even though it did not reach significance (p=0.006) probably due to

a lack of power, suggesting that the optimal time for fundoplication should be early. However we acknowledge that the improvement of FEV_1 could be due to natural improvement in the first 15 months post lung transplant and that the two main limitations of all these studies including ours are their retrospective and uncontrolled designs. Conduct a case-control study with a control group of lung transplant patients with non-operated reflux was not possible. Indeed we have a too small cohort of transplant patients. RCTs are needed for further evidences of the connection between GERD and CLAD and for the role anti reflux surgery as well (41).

The presence of markers such as bile acid or pepsin in BAL seems to be an evidence of aspiration of gastric content into transplanted lungs(10,18,42,43). Lipophages are one of these potential markers and some authors have tried to establish a lipid index reflecting gastro esophageal aspirations(15,44)**.** These studies, including a small number of patients, did not allow the precision of a reference index with different thresholds of significance. The lack of precision, the subjectivity of LI and a significant inter- and intra-observer bias probably lead to a poor reproducibility of the results (45). The lack of correlation between LI in BAL and GERD is unexpected in our study, even if the retrospective design and small number of subjects are limitations. One of the hypotheses is a not valid reference threshold of 150. Concentration of lipophages can be dependent of such factors as BAL technique, operator dependence, the time interval between last aspiration and BAL, frequency of aspirations and lipophagedetection is not standardized between centres. Further prospective studies are necessary to standardize methods of sampling and detection of lipophages, to establish a new pathological index for transplanted patients.

Regarding peri-operative safety, median hospital stay for fundoplication was 2.9 days [Q1-Q3: 2-5]. Three conversions to laparotomy were necessary for intestinal perforation, bleeding and gastric wound without postoperative complications except an increased length of hospital stay. The UK Northern Oesophago-Gastric Unit has studied laparoscopic Nissen fundoplication in 16 lung transplant patients and showed no peri-operative mortality or major complications without conversion to an open procedure, two patients developed post-operative dysphagia, the mean ± SD hospital stay was 2.6 ± 0.9 days(38). In the St Mary's Hospital London group study, 38 lung transplant patients underwent laparoscopic Nissen fundoplication with a mean ± SD hospital stay of 2 ±1 days (range, 1–7 days). In the 30 days after surgery, no patient had a surgical complication, and one patient had persistent dysphagia, treated by dietary measures(11). Cantu et *al.* reported a retrospective study of 457 patients with 84% laparoscopic Nissen (360° wrap), 6% open Nissen, 5% laparoscopic Toupet (270° wrap), 4% Belsey-Mark IVs (left lateral thoracotomy through the sixth intercostal space, 270° wrap), and 2% other types of fundoplication. They reported no death during hospitalization and during 30 days after operation (29).

Therefore fundoplication seems to be relatively safe according to the literature. The laparotomy conversion rate seems high in our study but the small number of patients makes this not significant.

The Nissen technique is extensively reported while we used only Toupet technique. In the literature, there are 15 RCT comparing Nissen and Toupet (3 by laparotomy, 12 by laparoscopy), whose results are sometimes conflicting. However two recent meta-analyses concerning only laparoscopic studies have been published (13,46) . Disappearance of subjective symptoms of GERD, overall patient satisfaction and postoperative morbidity were similar between the two groups. The Nissen

intervention is characterized by a shorter operating time and a better restoration of the lower oesophageal sphincter pressure. In contrast, postoperative dysphagia rate (including severe dysphagia), gas-bloat syndrome rate, postoperative endoscopic dilatation rate and re-operation rate are lower in the Toupet intervention. That is why authors conclude that Toupet fundoplication should be the technique of choice for GERD treatment and this is the reason why we have used this technique in our institution for several years.

Moreover, there were no significant differences in the intraoperative data between 68 transplanted patients and a non-transplant population of 63 patients in the study of O'Halloran et *al*. in 2004 (especially no intraoperative or perioperative death) but transplanted patients had an increased mean length of hospital stay (2.89 days vs 0.71 days) (47). This result is similar to that found by Abassi-Ghadi et *al*. with an overall mean ± SD post-operative hospital stay of 2 ± 1 days (range, 1–7 days) (11)**,** but a slightly shorter length of stay than our study; probably because of the limited number of patients with one laparotomy who stayed 9 days and three conversions to laparotomy who stayed 7,8 and 9 days.

Our results show that laparoscopic fundoplication for GERD is safe in LT recipients and significantly improves FEV_1 but optimal time for fundoplication needs to be further defined. As lipophages are one of potential biomarkers of GERD, standardization in lipophages research is needed to specify a better index in transplanted patients.

Acknowledgements

We thank Dr. Daniel Veale, MD, FRCP, Centre de réadaptation cardio-respiratoire Dieulefit, France for reviewing our manuscript and Mrs. Christelle Fleurence, coordinator nurse of lung transplantation program.

Autorship page

Contribution of authors:

1. Conception and design
2. Data collection for the article
3. Literature search
4. Analysis and interpretation of data
5. Statistical expertise
6. Writing the article
7. Critical revision of the article
8. Coordination
9. Final approval of article

Badrignans Pauline: 2,3,4,6,8,9; Edouard Girard: 7,9; Risse Olivier: 7,9; Fior-GozlanMichèle: 2,3,4,7,9; de Taversay-Leroy Caroline: 9; QuetantSébastien: 1,3,9; Boutonnat Jean: 9; Bedouch Pierrick: 7,9; Roth Hubert: 4,5,9; Pison Christophe: 4,7,9; Camara Boubou: 1,3,4,7,8,9; The Grenoble Thoracic Transplant Group: 2.

Disclosure

The authors declare no conflicts of interest

CONCLUSION

Thèse soutenue par: Pauline BADRIGNANS

Efficacité et tolérance de la fundoplicature chez les patients transplantés pulmonaires: étude rétrospective chez 25 patients du CHU de Grenoble.

Les patients transplantés pulmonaires sont exposés à de nombreuses complications comme les infections, les rejets et les micro-aspirations secondaires au reflux gastro-œsophagien – RGO, pouvant conduire à la dysfonction chronique du greffon ou Chronic Lung Allograft Dysfunction – CLAD, dont la manifestation principale est le syndrome de bronchiolite oblitérante – SBO. Le SBO survient chez environ 50% des patients à cinq ans de la greffe. De nombreuses études suggèrent que la présence d'un RGO réduit la survie des patients transplantés en favorisant le développement précoce d'un SBO *via* un processus inflammatoire qui ne répond pas, par définition, au traitement par azithromycine. Une chirurgie anti-reflux par fundoplicature semble en revanche améliorer la fonction pulmonaire et la survie. Un index élevé de lipophages dans le lavage bronchiolo-alvéolaire – LBA, pourrait être un biomarqueur des micro-aspirations digestives.

Le but de cette étude mono centrique rétrospective menée sur 25 transplantés pulmonaires consécutifs était d'évaluer la tolérance de la fundoplicature, l'amélioration de la fonction pulmonaire chez les patients greffés à six mois de cette chirurgie et la spécificité d'un index de lipophages mesuré dans le LBA comme biomarqueur du RGO. Les données suivantes ont été comparées avant et après fundoplicature: pH métrie des 24 heures, volume expiratoire maximal en une seconde – VEMS, index de lipophages dans le LBA. Les 25 patients inclus ont bénéficié, devant une pH métrie anormale ou une suspicion de dysfonction du greffon, d'une fundoplicature de Toupet par chirurgie vidéo-assistée avec trois conversions en laparotomie.

Après la chirurgie, tous les patients avaient une pH métrie normalisée et un VEMS amélioré de façon significative. Nos données confirment les données de la littérature en faveur de la reconnaissance du RGO comme une cause réversible de SBO dans le contexte du CLAD. De plus, nos données suggèrent un bénéfice plus important sur la fonction pulmonaire d'une fundoplicature précoce, probablement dans les trois mois suivant la greffe. Une corrélation entre l'index de lipophages et la présence d'un RGO n'a en revanche pas été montrée, possiblement du fait du caractère rétrospectif de notre étude et de son manque de puissance. Cependant le seuil incertain de positivité des lipophages utilisé et le manque de reproductibilité de la technique de détection peuvent aussi être en cause. Par ailleurs la fundoplicature est bien tolérée même chez les patients transplantés, dans notre étude comme dans la littérature. Enfin, la technique de Toupet pratiquée chez nos patients semble corrélée à un plus faible nombre de dysphagies post opératoires et de récidives de reflux que celle de Nissen et devrait être la technique de choix pour le traitement laparoscopique du RGO.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 04/02/2016

LE DOYEN

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES
U.F.R. DE MEDECINE
P. ROMANET
GRENOBLE

LE PRESIDENT DE LA THESE

Pr C.PISON

BIBLIOGRAPHIE

1. Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, Glanville AR, Corris P. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. J Heart Lung Transplant. 2014 Feb;33(2):127–33.

2. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report—2012. J Heart Lung Transplant. 2012 Oct;31(10):1073–86.

3. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, Roberts HC, Hwang DM, Haroon A, et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): A novel form of chronic lung allograft dysfunction. J Heart Lung Transplant. 2011 Jul;30(7):735–42.

4. Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde BA, Verleden GM, Van Raemdonck DE, Sifrim D, et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in lung transplant patients with or without chronic rejection. Eur Respir J. 2008 Apr 1;31(4):707–13.

5. Parada MT, Alba A, Sepúlveda C. Bronchiolitis Obliterans Syndrome Development in Lung Transplantation Patients. Transplant Proc. 2010 Jan;42(1):331–2.

6. Finlen Copeland CA, Snyder LD, Zaas DW, Turbyfill WJ, Davis WA, Palmer SM. Survival after Bronchiolitis Obliterans Syndrome among Bilateral Lung Transplant Recipients. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Sep 15;182(6):784–9.

7. D'Ovidio F, Singer LG, Hadjiliadis D, Pierre A, Waddell TK, de Perrot M, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in end-stage lung disease candidates for lung transplant. Ann Thorac Surg. 2005 Oct;80(4):1254–60.

8. Hadjiliadis D, Duane Davis R, Steele MP, Messier RH, Lau CL, Eubanks SS, et al. Gastroesophageal reflux disease in lung transplant recipients. Clin Transplant. 2003;17(4):363–8.

9. Davis RD, Lau CL, Eubanks S, Messier RH, Hadjiliadis D, Steele MP, et al. Improved lung allograft function after fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease undergoing lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003 Mar;125(3):533–42.

10. Stovold R, Forrest IA, Corris PA, Murphy DM, Smith JA, Decalmer S, et al. Pepsin, a Biomarker of Gastric Aspiration in Lung Allografts: A Putative Association with Rejection. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Jun 15;175(12):1298–303.

11. Abbassi-Ghadi N, Kumar S, Cheung B, McDermott A, Knaggs A, Zacharakis E, et al. Anti-reflux surgery for lung transplant recipients in the presence of impedance-detected duodenogastroesophageal reflux and bronchiolitis

obliterans syndrome: A study of efficacy and safety. J Heart Lung Transplant. 2013 Jun;32(6):588–95.

12. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. Gut. 2012 Sep 1;61(9):1340–54.

13. Tian Z-C, Wang B, Shan C-X, Zhang W, Jiang D-Z, Qiu M. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials to Compare Long-Term Outcomes of Nissen and Toupet Fundoplication for Gastroesophageal Reflux Disease. PloS One. 2015;10(6):e0127627.

14. Ahrens P, Noll C, Kitz R, Willigens P, Zielen S, Hofmann D.Lipid-laden alveolar macrophages (LLAM): A useful marker of silent aspiration in children.Pediatr Pulmonol.1999 Aug;28(2):83-8.

15. Hopkins PM, Kermeen F, Duhig E, Fletcher L, Gradwell J, Whitfield L, et al. Oil red O stain of alveolar macrophages is an effective screening test for gastroesophageal reflux disease in lung transplant recipients. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. 2010 Aug;29(8):859–64.

16. Belperio JA, Weigt SS, Fishbein MC, Lynch JP. Chronic lung allograft rejection: mechanisms and therapy. Proc Am Thorac Soc. 2009 Jan 15;6(1):108–21.

17. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dobbels F, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report—2011. J Heart Lung Transplant. 2011 Oct;30(10):1104–22.

18. D'Ovidio F, Mura M, Tsang M, Waddell TK, Hutcheon MA, Singer LG, et al. Bile acid aspiration and the development of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005 May;129(5):1144–52.

19. D'Ovidio F, Mura M, Ridsdale R, Takahashi H, Waddell TK, Hutcheon M, et al. The Effect of Reflux and Bile Acid Aspiration on the Lung Allograft and Its Surfactant and Innate Immunity Molecules SP-A and SP-D. Am J Transplant. 2006 Aug;6(8):1930–8.

20. Murthy SC, Nowicki ER, Mason DP, Budev MM, Nunez AI, Thuita L, et al. Pretransplant gastroesophageal reflux compromises early outcomes after lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011 Jul;142(1):47–52.e3.

21. King BJ, Iyer H, Leidi AA, Carby MR. Gastroesophageal reflux in bronchiolitis obliterans syndrome: a new perspective. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. 2009 Sep;28(9):870–5.

22. Robertson AGN, Ward C, Pearson JP, Corris PA, Dark JH, Griffin SM. Lung Transplantation, Gastroesophageal Reflux, and Fundoplication. Ann Thorac Surg. 2010 Feb;89(2):653–60.

23. Suen HC, Hendrix H, Patterson GA. Physiologic consequences of pneumonectomy. Consequences on the esophageal function. Chest Surg Clin N Am. 1999 May;9(2):475–83, xiii.

24. Au J, Hawkins T, Venables C, Morritt G, Scott CD, Gascoigne AD, et al. Upper gastrointestinal dysmotility in heart-lung transplant recipients. Ann Thorac Surg. 1993 Jan;55(1):94–7.

25. Corris PA, Ryan VA, Small T, Lordan J, Fisher AJ, Meachery G, et al. A randomised controlled trial of azithromycin therapy in bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) post lung transplantation. Thorax. 2015 May;70(5):442–50.

26. Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A, Van Raemdonck DE, et al. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation. Eur Respir J. 2011 Jan;37(1):164–72.

27. Mertens V, Blondeau K, Van Oudenhove L, Vanaudenaerde B, Vos R, Farre R, et al. Bile Acids Aspiration Reduces Survival in Lung Transplant Recipients with BOS Despite Azithromycin: Aspiration and Transplant Survival. Am J Transplant. 2011 Feb;11(2):329–35.

28. Hoppo T, Jarido V, Pennathur A, et al. ANtireflux surgery preserves lung function in patients with gastroesophageal reflux disease and end-stage lung disease before and after lung transplantation. Arch Surg. 2011 Sep 1;146(9):1041–7.

29. Cantu E, Appel JZ, Hartwig MG, Woreta H, Green C, Messier R, et al. Early Fundoplication Prevents Chronic Allograft Dysfunction in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. Ann Thorac Surg. 2004 Oct;78(4):1142–51.

30. Cooper JD, Billingham M, Egan T, Hertz MI, Higenbottam T, Lynch J, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. 1993 Oct;12(5):713–6.

31. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. J Heart Lung Transplant. 2002;21(3):297–310.

32. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. 2007 Dec;26(12):1229–42.

33. Zerbib F, Bruley Des Varannes S, Roman S, Pouderoux P, Artigue F, Chaput U, et al. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Nov;22(10):1011–21.

34. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, Vela M, Wise J, Balaji N, et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. Am J Gastroenterol. 2004 Jun;99(6):1037–43.

35. Toupet A. [Technic of esophago-gastroplasty with phrenogastropexy used in radical treatment of hiatal hernias as a supplement to Heller's operation in cardiospasms]. Mém Académie Chir Fr. 1963 Mar 20;89:384–9.

36. Boutelier P, Jonsell G. An alternative fundoplicative maneuver for gastroesophageal reflux. Am J Surg. 1982 Feb;143(2):260–4.

37. Palmer SM, Miralles AP, Howell DN, Brazer SR, Tapson VF, Davis RD. Gastroesophageal reflux as a reversible cause of allograft dysfunction after lung transplantation. Chest. 2000 Oct;118(4):1214–7.

38. Robertson AGN, Krishnan A, Ward C, Pearson JP, Small T, Corris PA, et al. Anti-reflux surgery in lung transplant recipients: outcomes and effects on quality of life. Eur Respir J. 2012 Mar 1;39(3):691–7.

39. Hartwig MG, Anderson DJ, Onaitis MW, Reddy S, Snyder LD, Lin SS, et al. Fundoplication After Lung Transplantation Prevents the Allograft Dysfunction Associated With Reflux. Ann Thorac Surg. 2011 Aug;92(2):462–9.

40. Burton PR, Button B, Brown W, Lee M, Roberts S, Hassen S, et al. Medium-term outcome of fundoplication after lung transplantation. Dis Esophagus. 2009 Nov;22(8):642–8.

41. Gulack BC, Meza JM, Lin SS, Hartwig MG, Davis RD. Reflux and allograft dysfunction: is there a connection? Thorac Surg Clin. 2015;25(1):97–105.

42. Fisichella PM, Davis CS, Lundberg PW, Lowery E, Burnham EL, Alex CG, et al. The protective role of laparoscopic antireflux surgery against aspiration of pepsin after lung transplantation. Surgery. 2011 Oct;150(4):598–606.

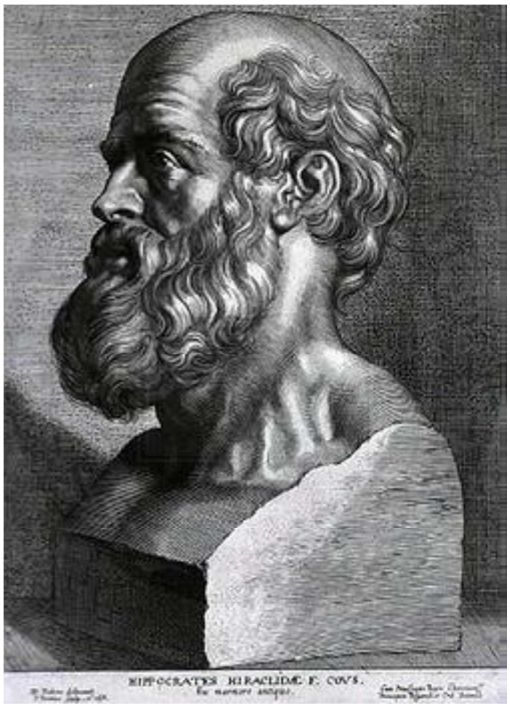
43. Ward C, Forrest IA, Brownlee IA, Johnson GE, Murphy DM, Pearson JP, et al. Pepsin like activity in bronchoalveolar lavage fluid is suggestive of gastric aspiration in lung allografts. Thorax. 2005 Oct;60(10):872–4.

44. Adams R, Ruffin R, Campbell D. The value of the lipid-laden macrophage index in the assessment of aspiration pneumonia. Aust N Z J Med. 1997;27(5):550–3.

45. Reid-Nicholson M, Kulkarni R, Adeagbo B, Looney S, Crosby J. Interobserver and intraobserver variability in the calculation of the lipid-laden macrophage index: Implications for its use in the evaluation of aspiration in children. Diagn Cytopathol. 2010 Dec;38(12):861–5.

46. Broeders J a. JL, Mauritz FA, Ahmed Ali U, Draaisma WA, Ruurda JP, Gooszen HG, et al. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic Nissen (posterior total) versus Toupet (posterior partial) fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. Br J Surg. 2010 Sep;97(9):1318–30.

47. O'Halloran EK, Reynolds JD, Lau CL, Manson RJ, Davis RD, Palmer SM, et al. Laparoscopic Nissen fundoplication for treating reflux in lung transplant recipients. J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract. 2004 Jan;8(1):132–7.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,
Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.
Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.
Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.
Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.
Je garderai le respect absolu de la vie humaine.
Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.
Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.
Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

RESUME

Contexte: La fundoplicature pourrait améliorer la fonction pulmonaire et la survie des patients transplantés pulmonaires atteints de reflux gastro-œsophagien (RGO), mais la tolérance et les bénéfices de cette intervention doivent encore être précisés. Méthodes : Nous avons recueilli chez 25 transplantés pulmonaires les données suivantes, avant et après fundoplicature: pH métrie des 24 heures, volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS), index de lipophages alvéolaires. **Résultats**: 25 patients dont 68% d'hommes, âgés de 44,9 ±16,6 ans (11 mucoviscidoses, 7 bronchopneumopathies chroniques obstructives, 3 dilatations des bronches, 2 hypertensions artérielles pulmonaires et 2 fibroses pulmonaires) ont bénéficié d'une fundoplicature devant une pH métrie anormale (n=14, 56%) ou une suspicion de dysfonction du greffon (n=11, 44%). Avant l'intervention, 20/24 (83%) patients avaient une pH métrie anormale, 8/25 (32%) une impédancemétrie anormale et l'index de lipophages médian [Q1-Q3] était de 9 [0-39]. Trois conversions en laparotomie furent nécessaires, la durée médiane d'hospitalisation [Q1-Q3] fut de 2.9 [2.0-5.0] jours. Après la chirurgie, tous les patients avaient une pH métrie normalisée et une amélioration significative des symptômes digestifs du RGO ; le VEMS augmentait de 2,57±0,99 L à 2,82±0,98 L (p=0,0009) soit de 79,2±25,6% à 87,2±23,6% de la valeur prédite (p=0,002) et l'index de lipophages médian [Q1-Q3] diminuait à 8 [3-33] (p=0,59).

Conclusions: La fundoplicature est bien tolérée chez les transplantés pulmonaires et permet une amélioration significative du VEMS. Le rôle de l'index de lipophages alvéolaire doit être mieux documenté.

ABSTRACT

Background: Fundoplication for gastro-esophageal reflux disease (GERD) may improve lung function and survival in lung transplant (LT) recipients, but morbidity and potential benefits remain to be better reported.

Methods: Data were collected between 2002 and 2013 in 25 consecutive LT recipients who underwent fundoplication. 24 hours pH studies, forced expiratory volume in one second (FEV_1) and lipid index (LI) in bronchoalveolar lavage (BAL) were assessed before and after surgery.

Results: 25 LT recipients, 68% males, 44.9±16.6 years old (11 cystic fibrosis, 7 chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 3 bronchiectasis, 2 pulmonary hypertension and2 pulmonary fibrosis patients) had fundoplication. Fundoplication was performed for abnormal pH studies (n=14, 56%) or suspicion of lung allograft dysfunction (n=11, 44%). Before fundoplication, 20/24 (83%) patients had abnormal pH studies, 8/25 (32%) had abnormal impedance measurement and median [Q1-Q3] of LI in BAL was 9 [0-39]. Laparoscopic Toupet fundoplication was performed with three conversions to laparotomy. The median [Q1-Q3] hospital stay was 2.9 [2.0-5.0] days. After surgery, all patients had normal pH studies and digestive symptoms of GERD were significantly improved. FEV_1 increased from 2.57±0.99 L to 2.82±0.98 L (p=0.0009) and 79.2±25.6 % pred to 87.2±23.6% pred (p=0.002), median [Q1-Q3] of LI decreased from 9 to 8 [3-33] (p=0.59).

Conclusions: Laparoscopic fundoplication for GERD is safe in LT recipients and significantly improves FEV_1. Roles of LI in BAL need to be further studied before and after fundoplication.