RGO ET TRANSPLANTATION

(Du point de vue du pneumologue)

CRCM et Groupe de Transplantation Pulmonaire
Hôpital Foch, Suresnes

Abdul Monem HAMID

CONGRES 2019 AFMP
15ème rencontre
Association Franco Méditerranéenne de Pneumologie

BEYROUTH – Du 10 au 14 avril 2019

Liens d’intérêt

- Investigateur: Actelion , Boehringer Ingelheim
- Interventions, GSK, Actelion
- Invitations congrès: Elivie/Aria, Novartis, AZ,

HOPITAL FOCH
Pour votre santé, Foch s'engage

RGO ET TRANSPLANTATION

Plan

RGO PRE TP

ROLE DE LA TP SUR LE RGO

CONSEQUENCES DU RGO EN POST TP

- Infection
- RA
- Dysfonction chronique du greffon

TRAITEMENT

- Médical
- Chirurgical
- Quand opérer ?

EXPERIENCE FOCH

HOPITAL FOCH
Pour votre santé, Foch s'engage

RGO AVANT TRANSPLANTATION

- C'est fréquent : Le reflux gastro-oesophagien (RGO) est fréquemment associé aux pathologies respiratoires chroniques sans qu'un lien de causalité puisse être affirmé
- Ça dépend des outils utilisés pour le diagnostic (pHmétrie, impédancemétrie)
- Ça dépend des pathologies étudiées
- Ça dépend du moment où on le recherche

Table 1 Prevalences of abnormal gastro-oesophageal reflux (pH testing) and of delayed gastric emptying (nuclear medicine study)

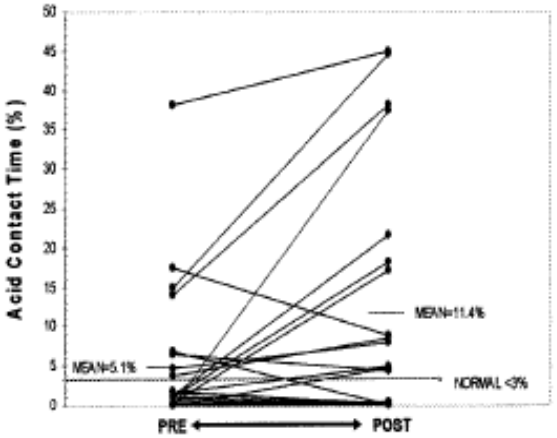
Lung disease group	Study	Patient population	No of patients	Manometry	Abnormal distal reflux (%)	Abnormal proximal reflux (%)	Delayed gastric emptying	Comment
Usual interstitial pneumonia	Tobin 1998[15]	IPF Clinic	17	Selected patients	88	71%		Manometry not used
	Raghu 2006[17]	IPF Clinic	65	Yes	76	63		Some subjects taking PPIs and pH probe placement varied
	Salvioli 2006[18]	IPF Clinic	18	Selected patients	67			Manometry not used
	Sweet 2007[19]	Pre-transplant	30	Yes	67	30		
Cystic fibrosis	Ledson 1998[26]	CF Clinic	10	Yes	80			Patients with symptoms selected
	Button 2005[23]	Pre-transplant	11	No	85	Undefined		Some subjects taking PPIs, 1 patient s/p fundoplication
	Button 2005[23]	Post-transplant	13	No	95	Undefined		Some subjects taking PPIs, 1 patient s/p fundoplication
	Bodet-Milin 2006[27]	Pre-transplant	30				67%	
Connective tissue disease	Johnson 1989[10]	Rheumatology Clinic	13	Yes	54	Undefined		
	Bassotti 1997[29]	Dermatology Clinic	78	Yes	78			Acid suppression not withheld prior to study
	Gasper 2007*	Transplant Clinic	23	Yes	83	30	6 of 8 (75%)	
COPD	Andersen 1989[30]	COPD Clinic	55	Yes	49			
	Casanova 2004[31]	COPD Clinic	42	Yes	62			
Pre-lung transplant	Cantu 2005[40]	Transplant Clinic	36	Yes	63			PPI withheld for 5 days
	D'Ovidio 2005[24]	Transplant Clinic	78	Yes	32	20	13 of 27 (44%)	PPI withheld for 5 days
	Sweet 2006[25]	Transplant Clinic	109	Yes	68	37		

Thorax 2009;64:167–173. doi:10.1136/thx.2007.082719

HOPITAL FOCH
Pour votre santé, Foch s'engage

LA TRANSPLANTATION AGGRAVE LE RGO

- **pHmetrie:**
  35% pré - 65% post *(Young, Chest, 2003)*
  32% à M3, 53% à M12 *(D'Ovidio, Am J Transplant, 2006)*
  70% *(Hadjiliadis D, Clin Transplant 2003)*



Supine Acid Contact Time by Patient

Facteurs Favorisants et Mécanismes supposés

- RGO pré-TP (100%)
- Lésions peropératoire du nerf vague (mécaniques, ischémiques, complètes ou partielles)
- Gastroparésie
- Modification des pressions thoraciques et abdominales (gradient de pression)
- Traitements et notamment corticoïdes et anti-calcineurines (hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage)
- RE-TP plus que TP *(Davis C, Surgery, 2010)*
- TBP plus que TUP *(Davis C, Surgery, 2010)* *ou pas* *(Young, Chest, 2003)*

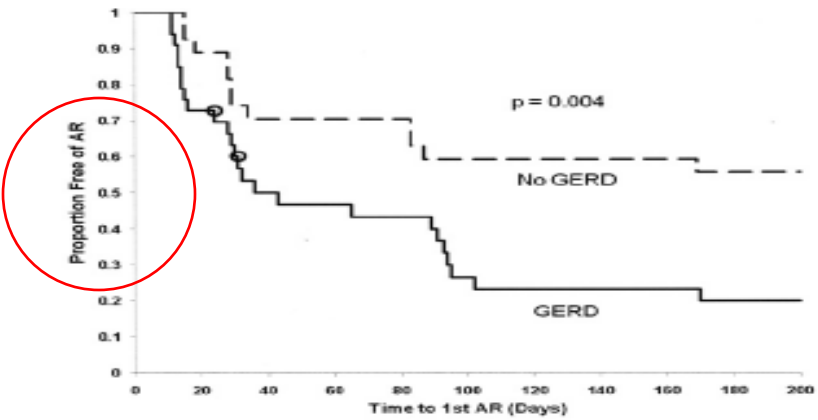
HOPITAL FOCH
Pour votre santé, Foch s'engage

CONSEQUENCES DU RGO POST TRANSPLANTATION
REJET AIGU: plus fréquent et plus grave

Gastroesophageal Reflux Disease Is Associated With an Increased Rate of Acute Rejection in Lung Transplant Allografts

N.S. Shah, S.D. Force, P.O. Mitchell, E. Lin, E.C. Lawrence, K. Easley, J. Qian, A. Ramirez, D.C. Neujahr, A. Gal, K. Leeper, and A. Pelaez

Transplantation Proceedings, 42, 2702–2706 (2010)



Number of patients at risk at day	0	10	20	40	80	120	160	200
No GERD	27	27	25	20	20	17	17	15
GERD	33	33	24	16	14	8	8	6

Fig 2. Time to first acute rejection episodes (ARE). $P = .004$ calculated by log-rank test; GERD = gastroesophageal reflux disease; O = censored if fundoplication before to ARE.

Table 3. Secondary Analysis

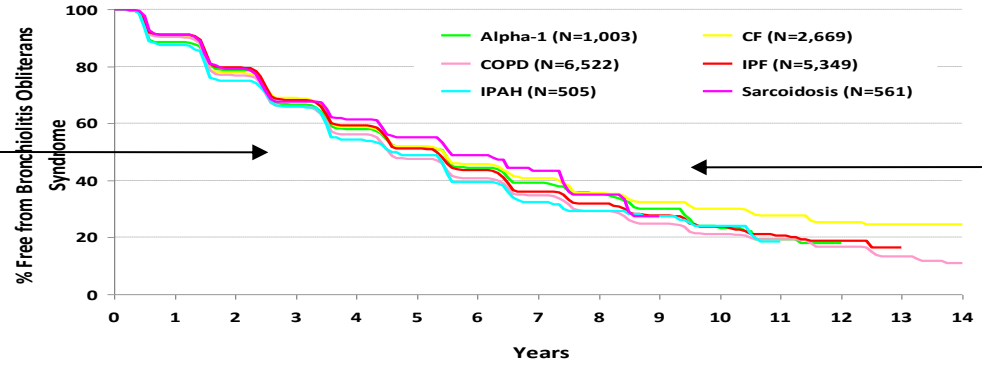
	GERD (n = 33) (95% CI)	No GERD (n = 27) (95% CI)	*P* Value
≥2 ARE	12 (36.4%)	0	<0.0001
Incidence density by severity of ARE			
A1	3.48 (1.99–5.66)	0.86 (0.23–2.20)	.011
A2	4.14 (2.49–6.46)	1.29 (0.47–2.80)	.013
A3	0.44 (0.05–1.57)	0	.49
A4	0	0	.35
B1	1.31 (0.48–2.84)	0.86 (0.23–2.20)	.74
B2	0.44 (0.05–1.57)	0	.49

Abbreviations as in Tables 1 and 2.

HOPITAL FOCH
Pour votre santé, Foch s'engage

CONSEQUENCES DU RGO POST TRANSPLANTATION
DYSFONCTION CHRONIQUE DU GREFFON

Facteurs allo-immuns



Facteurs non allo-immuns
- Virus
- Bactéries
- Ischémie
- RGO

QUEL LIEN ENTRE RGO ET DYSFONCTION CHRONIQUE DU GREFFON ?

- ❖ Modèle animal d'inhalation de liquide gastrique
- ❖ Cytologie et histologie pulmonaire (BTB)
- ❖ Marqueurs d'inhalation dans le LBA (les Acides biliaires, Pepsine)

- ➢ Corrélations RGO/Fonction respiratoire
- ➢ Effets du traitement du RGO

Bobadilla JL, et all, Chest 2010;138:363—70.

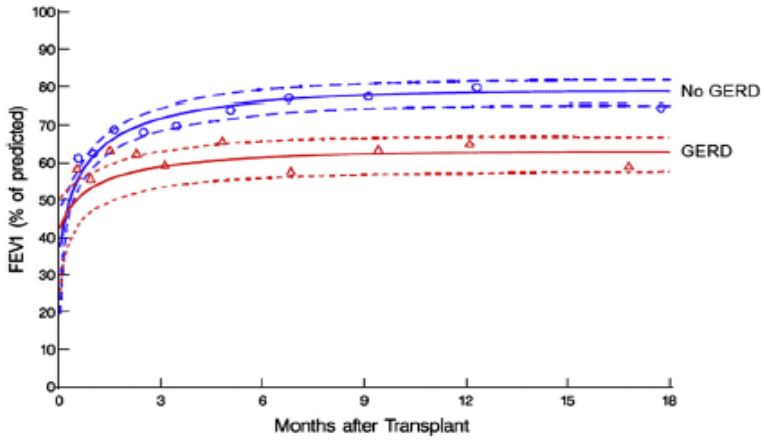
D'ovidio, J Thorac Cardiovasc Surg, 2005 - Mertens, AJt 2011)

CONSEQUENCES DU RGO POST TRANSPLANTATION
DYSFONCTION CHRONIQUE DU GREFFON
Corrélation avec la fonction respiratoire

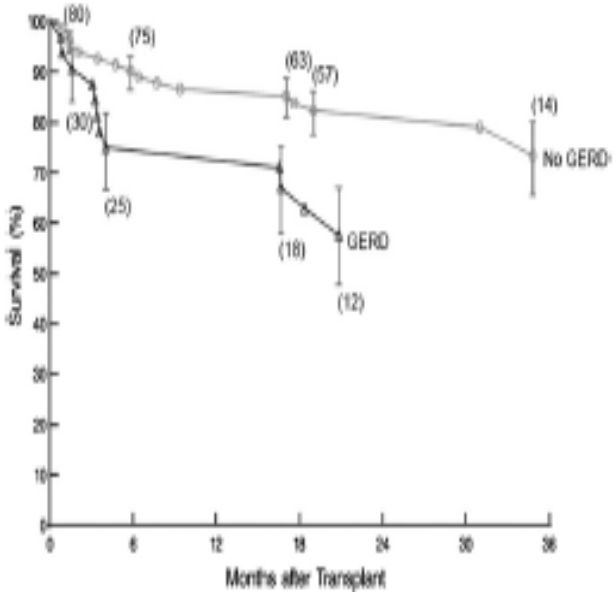
Pretransplant gastroesophageal reflux compromises early outcomes after lung transplantation

Sudish C. Murthy, MD, PhD,[a] Edward R. Nowicki, MD, MS,[a] David P. Mason, MD,[a] Marie M. Budev, DO, MPH,[b] Anthony I. Nunez, MD,[a] Lucy Thuita, MS,[c] Jeffrey T. Chapman, MD,[b] Kenneth R. McCurry, MD,[a] Gösta B. Pettersson, MD, PhD,[a] and Eugene H. Blackstone, MD[a,c]

IMPACT SUR LA FONCTION POST TP



IMPACT SUR LA SURVIE POST TP



TRAITEMENT DU RGO/TP

TRAITEMENT MEDICAL:

- IPP ….reflux non acides, aucun effet sur marqueurs bio
- AZITHROMYCINE : amélioration de la fonction via le RGO ?(effets immunomodulaters/prokinétiques) *(Murphy, Thoax, 2007)*
- PROKINETIQUES
    - Domperidone 12 greffés RGO + Gastroparésie
    - Amélioration des symptômes à 6 mois
    - Amélioration objective de la gastroparésie (6 patients)
    - Effets à plus long terme sur dysfonction du greffon ?

Progress in Transplantation, Vol 24, No. 1, March 2

HOPITAL FOCH
Pour votre santé, Foch s'engage

TRAITEMENT DU RGO

CHIRURGIE

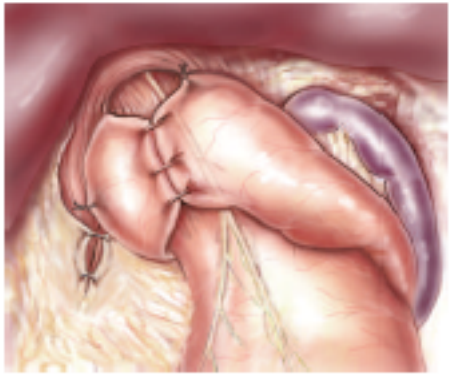
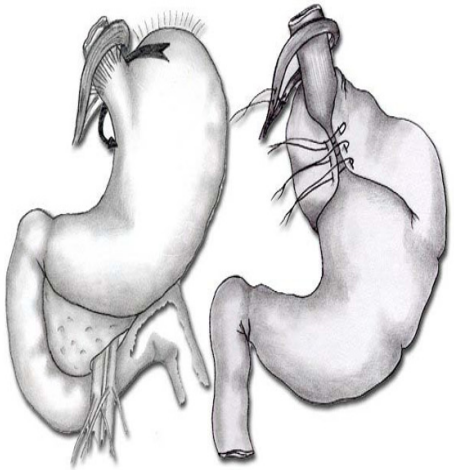


Figure 3. Fundoplicature totale circulaire



NISSEN

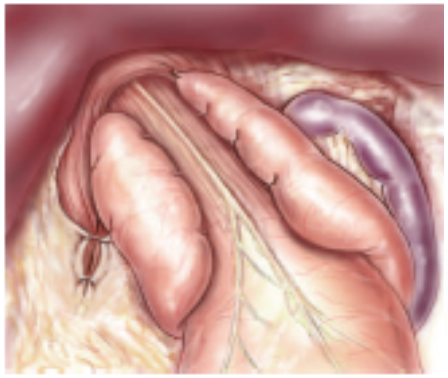
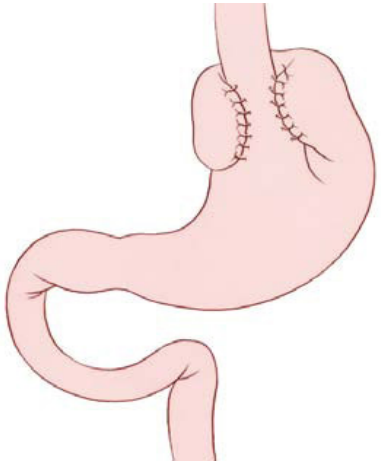


Figure 4. Fundoplicature partielle postérieure



TOUPET

HOPITAL FOCH
Pour votre santé, Foch s'engage

TRAITEMENT CHIRURGICAL DU RGO

EFFETS SECONDAIRES ET COMPLICATIONS

- similaires aux autres populations
- 1 seule série (28 pts) : durée séjour plus longue et réadmissions <J30 plus fréquentes *(Burton, JHLT 2007)*

Gastroesophageal Reflux Disease Treatment: Side Effects and Complications of Fundoplication

JOEL E. RICHTER

Table 1. Prevalence of Medical and Surgical Complications of Antireflux Surgery

Mortality (<30 days)	1% or less
Perioperative and immediate postoperative morbidity	8%–17%
Open conversion rate	0%–24%
Early postoperative complications	
Bowel perforation	0%–4%
Bleeding and splenic injury	<1%
Pneumothorax	0%–10%
Severe postoperative nausea and vomiting	2%–5%
Late postoperative complications	
Gas-bloat syndrome	1%–85%
Dysphagia	
Early	10%–50%
Late	3%–24%
Diarrhea	18%–33%
Recurrent heartburn	10%–62%
Need for revisional surgery	
Laparoscopic Nissen fundoplication	0%–15%
Laparoscopic Toupet fundoplication	4%–10%

CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2013;11:466–471

HOPITAL FOCH
Pour votre santé, Foch s'engage

TRAITEMENT CHIRURGICAL DU RGO

1. EFFETS SUR LA QUALITE DE VIE

Anti-reflux surgery in lung transplant recipients: outcomes and effects on quality of life

A.G.N. Robertson*, A. Krishnan*, C. Ward#, J.P. Pearson¶, T. Small#, P.A. Corris#, J.H. Dark#,+, D. Karat*, J. Shenfine* and S.M. Griffin*

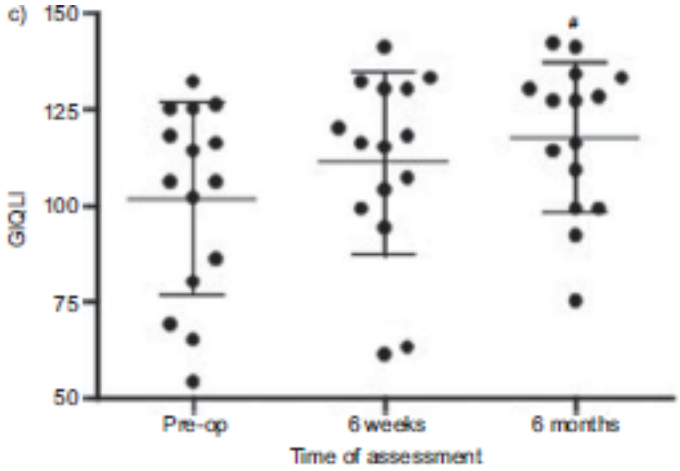


FIGURE 1. a) Reflux Symptom Index (RSI) score, b) DeMeester Reflux Questionnaire Score and c) Gastro-intestinal Quality of Life Index (GIQLI) score over the first 6 months post-fundoplication. The dotted line indicates a score of 13, the cut-off for a normal/abnormal score. Horizontal lines represent the mean and error bars represent the standard deviation. Pre-op: pre-operative. ***: p<0.001 compared to pre-op; #: p=0.008 compared to pre-op.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

2. EFFETS SUR LA SURVIE

Improved lung allograft function after fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease undergoing lung transplantation

R. Duane Davis, Jr, Christine L. Lau, Steve Eubanks, Robert H. Messier, Denis Hadjiliadis, Mark P. Steele and Scott M. Palmer

J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:533-542

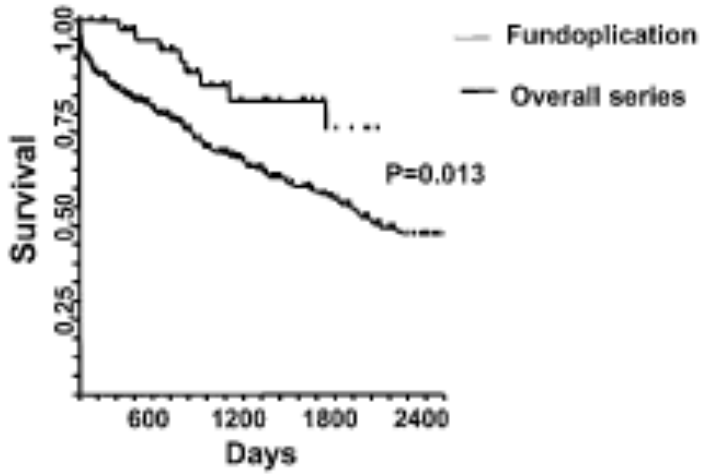


Figure 3. Effect of fundoplication on survival. Kaplan-Meier actuarial survival curves for patients evaluated for reflux by 24-hour pH studies, comparing the group with documented reflux versus the group with no reflux. A significant survival advantage was seen in the patients with normal pH studies.

HOPITAL FOCH
Pour votre santé, Foch s'engage

TRAITEMENT CHIRURGICAL DU RGO

3. EFFET SUR LES INFECTIONS

4. EFFET SUR LE REJET AIGU

Antireflux Surgery Preserves Lung Function in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease and End-stage Lung Disease Before and After Lung Transplantation

Toshitaka Hoppo, MD, PhD; Veronica Jarido, BS; Arjun Pennathur, MD; Matthew Morrell, MD; Maria Crespo, MD; Norihisa Shigemura, MD, PhD; Christian Bermudez, MD; John G. Hunter, MD; Yoshiya Toyoda, MD, PhD; Joseph Pilewski, MD; James D. Luketich, MD; Blair A. Jobe, MD

Table 3. Pulmonary Function Test Results Before and After ARS in Patients With ESLD

Variable	Before ARS	After ARS	*P* Value
Post-LTx patients (n=22)			
FEV_1, % predicted[a]	81.5 (61.3-92.8)	92.5 (65.8-102.5)	<.01[b]
FVC, % predicted[a]	77.5 (63.5-87.3)	81.5 (70.5-94.5)	.04[b]
FEF_{25-75}, % predicted[a]	53.5 (31.3-100.3)	58 (44.5-118)	.03[b]
Pneumonia, No./total No. (%)	7/24 (29)	1/24 (4)	.03[b]
Rejection, No./total No. (%)	8/24 (33)	1/24 (4)	.03[b]
Pre-LTx patients (n=13)			
FEV_1, % predicted[a]	55 (44.3-76.3)	68 (49-82)	.02[b]
FVC, % predicted[a]	61 (50-71)	71 (52-75)	<.01[b]
FEF_{25-75}, % predicted[a]	49.5 (19.3-78.8)	70 (23-81)	.26
Pneumonia, No./total No. (%)	6/16 (38)	3/16 (19)	.09

ARCH SURG/VOL 146 (NO. 9), SEP 2011

HOPITAL FOCH
Pour votre santé, Foch s'engage

TRAITEMENT CHIRURGICAL DU RGO

5. EFFETS SUR LA FONCTION RESPIRATOIRE

Gastroesophageal Reflux as a Reversible Cause of Allograft Dysfunction After Lung Transplantation*

Scott M. Palmer, MD; Ara P. Miralles, RN, BSN; David N. Howell, MD, PhD; Scott R. Brazer, MD, MHS; Victor F. Tapson, MD, FCCP; and Robert D. Davis, MD, FCCP

Improved lung allograft function after fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease undergoing lung transplantation

R. Duane Davis, Jr, Christine L. Lau, Steve Eubanks, Robert H. Messier, Denis Hadjiliadis, Mark P. Steele and Scott M. Palmer

J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:533-542

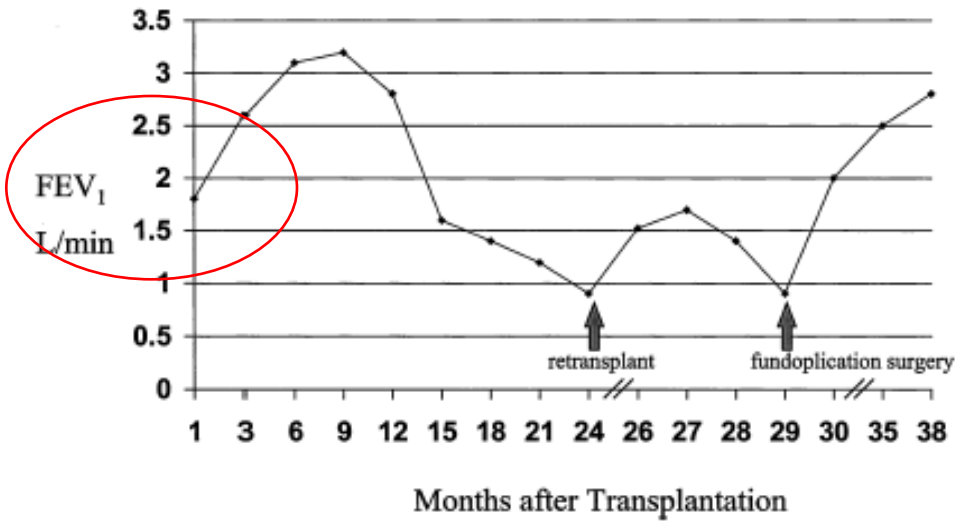
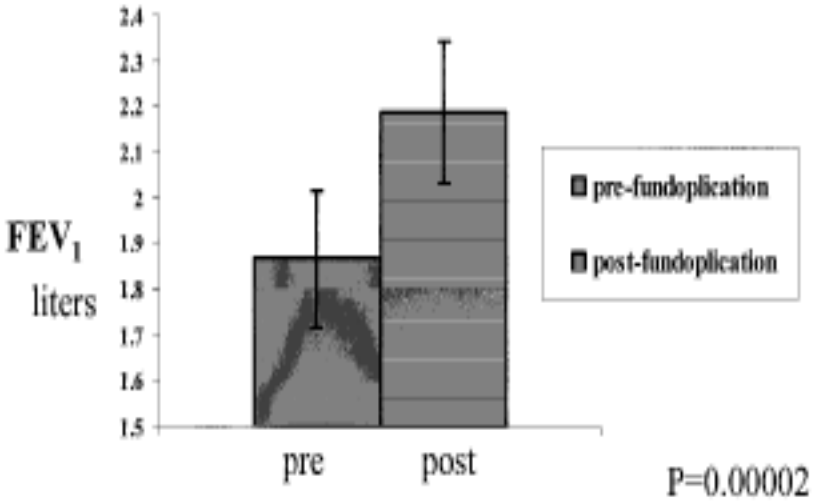


FIGURE 1. Lung function before and after fundoplication.



QUAND OPERER ?
6. EFFETS SUR LA BOS INSTALLEE ?

Improved lung allograft function after fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease undergoing lung transplantation
R. Duane Davis, Jr, Christine L. Lau, Steve Eubanks, Robert H. Messier, Denis Hadjiliadis, Mark P. Steele and Scott M. Palmer
J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:533-542

- 43 procédures chir
- 26 BOS) (BOS : Bronchiolitis Obliterans Syndrome)
- 13=50% BOS 1
- 7=27% BOS 2 - 43% amélioration
- 6=23% BOS 3 – 17% amélioration

HOPITAL FOCH
Pour votre santé, Foch s'engage

QUAND OPERER ?
AVANT OU APRES LA GREFFE ?

Both Pre-Transplant and Early Post-Transplant Antireflux Surgery Prevent Development of Early Allograft Injury After Lung Transplantation

Wai-Kit Lo[1,2,3] · Hilary J. Goldberg[3,4] · Jon Wee[3,5] · P. Marco Fischella[3,6] · Walter W. Chan[1,3]

Table 3 Kaplan-Meier log-rank *p* values demonstrating significant association of late post-transplant surgical fundoplication and increased early allograft injury compared to early post-transplant and pre-transplant ARS

Fundoplication timing and early allograft injury	Kaplan-Meier log-rank *p* value
Late post-transplant vs pre-transplant	0.007
Late post-transplant vs early post-transplant	0.05
Early post-transplant vs pre-transplant	0.27

HOPITAL FOCH
Pour votre santé, Foch s'engage

ANTI-REFLUX SURGERY FOR GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AFTER LUNG TRANSPLANTATION : BENEFIT FOR LUNG FUNCTION, ACUTE REJECTIONS AND RESPIRATORY INFECTIONS

Am Hamid (MD), A Roux (MD PhD), O Boche (MD), J Leport (MD), M Stern (MD), S De Miranda (MD), D Grenet (MD), L Azuar-Beaumont (MD), B Douvry (MD), D Usturoi (MD), E Cuquemelle (MD), E Sage (MD PhD), A Chapelier (MD PhD), C Picard (MD)

Lung Transplant Group, Foch Hospital 92150 Suresnes, France

ESOT Brussels 2015
13 – 16 September
EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY
ERS INTERNATIONAL CONGRESS 2015
AMSTERDAM netherlands, 26–30 september

- Etude monocentrique retrospective
- 622 TP entre 1991 et 2014
- 284 pHmétries
- RGO si score de de Meester sur pHmétrie >14.7
- Indication chirurgicale: RGO (symptomatique ou non) et déclin du VEMS et/ou infections pulmonaires récurrentes

- Evaluation:

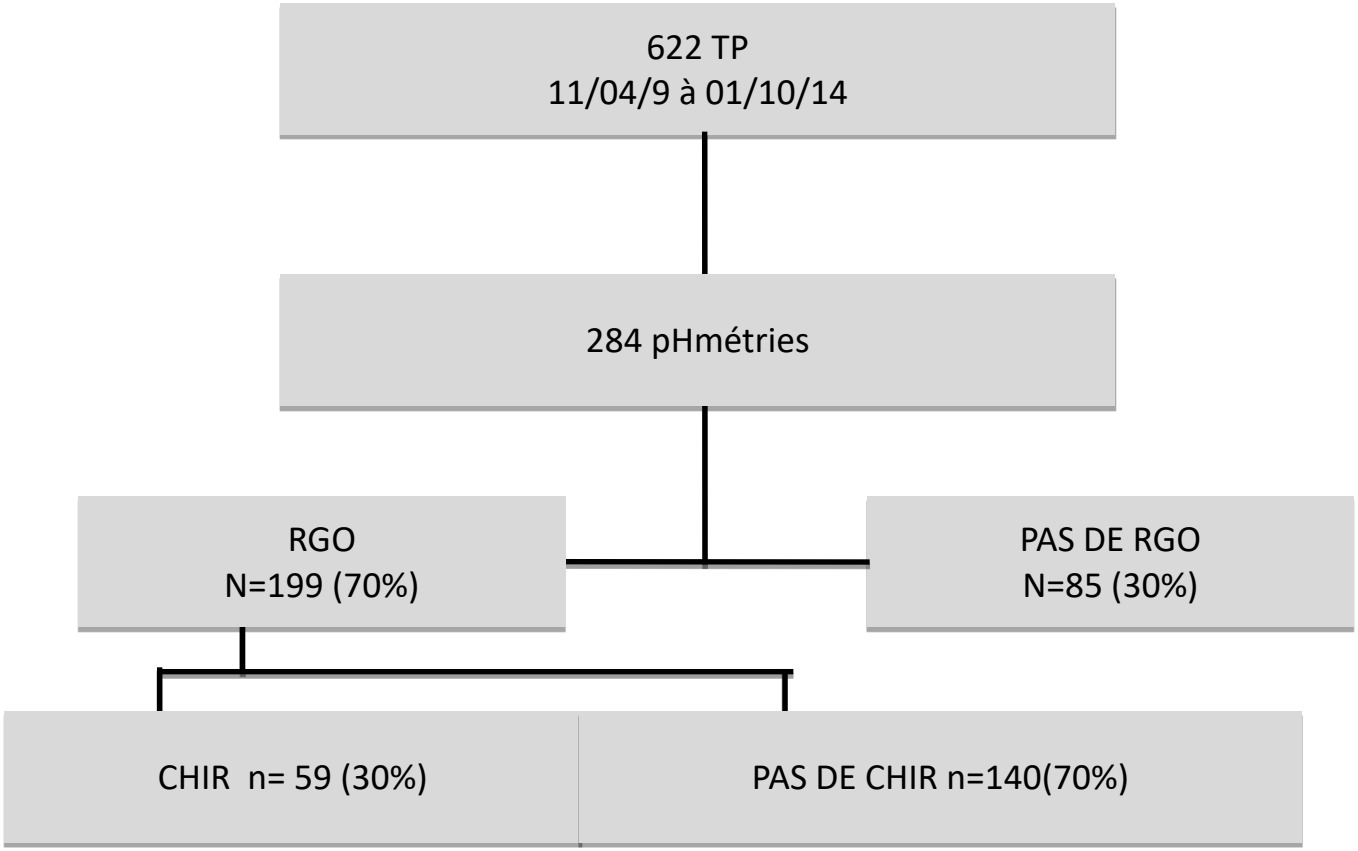
1- Evolution de la fonction respiratoire (VEMS et CVF) 6 mois après la chirurgie du reflux :
   - amélioration (>110% fonction pré-op)
   - stabilisation (91-109%)
   - deterioration (<90%).

2- Incidence du rejet aigu (RA) prouvé ou fonctionnel (non histologie)et des infections respiratoires 1 an après chirurgie vs 1an avant.

- Result are shown as median [IQR25-75] or mean±SD.
- Data were compared with non parametric testing (Wilcoxon, Man Whitney) and Khi square test when appropriate.

HOPITAL FOCH
Pour votre santé, Foch s'engage

ANTI-REFLUX SURGERY FOR GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AFTER LUNG TRANSPLANTATION : BENEFIT FOR LUNG FUNCTION, ACUTE REJECTIONS AND RESPIRATORY INFECTIONS



- RGO chez 199/284 patients (70%)
- Phmétrie faite à 4.5 mois [3.1; 9.6] de la greffe
- 59 patients (30%) opérés, 20 [13; 43] mois après la greffe

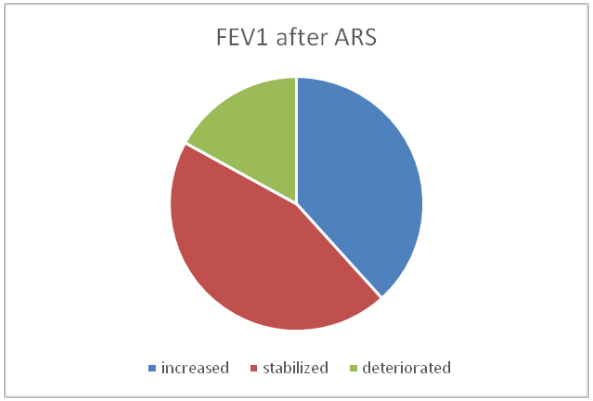
	Total (n=284)	Pas de RGO (n=85)	RGO (n=199)	
Age (années)	35 [26 ; 51]	46.6 [34 ; 53]	31.6 [25 ; 46]	<0.001
Sex ratio H/F	144/140	45/40	99/100	0.5
Pathologie				
Mucoviscidose	166	32	134 (80%)	
PID	35	15	20 (57%)	
BPCO	56	24	32 (57%)	<0.001
HTAP	2	1		
Re-TP	1	0	1	
Autres	24	13	1	
			11	
Transplantation				
Bilatérale	262	75	187	0.2
Unilatérale	21	10	11	
Cardio-pulmonaire	1	0	1	
Délai pHmétrie (mois)	4.6 [3.1 ; 9.6]	4.6 [3.1 ; 9.4]	4.5 [3.1 ; 9.6]	0.7
De Meester	21 [10 ; 40]	7.4 [4 ; 11]	36 [25 ; 56]	<0.001
Nombre de reflux	93 [48 ; 153]	40 [20 ; 57]	131 [85 ; 185]	<0.001
Meilleure CVF (ml)	3.3 [2.6 ; 3.9]	3.3 [2.6 ; 3.9]	3.3 [2.6 ; 3.9]	0.75
Meilleur VEMS (ml)	2.65 [2.1 ; 3.2]	2.7 [2 ; 3.3]	2.7 [2.2 ; 3.2]	0.56
Délai meilleur VEMS (mois)	27.3 [12 ; 61]	23 [9 ; 42]	31 [14 ; 67]	0.03

HOPITAL FOCH
Pour votre santé, Foch s'engage

RESULTATS

➢Evénements Respiratoires

	Avant chir	Après chir	P
1. Rejet aigu (épisodes/an)	1.04 +/-0.98	0.42 +/-0.99	0.001
2. Infections (épisodes/an)	0.75+/-1.04	0.33+/-0.6	0.007
3. Jours sous antibiotiques	8.2+/-12.3	2.5+/- 6	0.002



➢VEMS à 6 mois:

1. Amélioration 37%
2. Stabilisation 44%
3. Détérioration 17%

➢BOS : diminution de stade de BOS ≥0p

de 51 Patients (86.4%)
à 28 Patients (47.4%)
(n=59, p<0,0001)

BOS	Improvement	Stabilized	Deterioration
0	4	19	3
0p	3	6	3
I	4	5	2
II	4	1	1
III	1	1	0
0-0p	7	25	6
I-II-III	9	7	3

HOPITAL FOCH
Pour votre santé, Foch s'engage

RESULTATS

Complications de la chirurgie :

- Mortalité J30= 0
- Morbidité 1,66%
- Baisse significative du BMI:20.65+/-4.2vs 21.58+/-4.3 ($p<0.001$)

Discussion :

- Forte incidence de RGO (70%) en particulier chez les patients greffés pour mucoviscidose (81% vs 55% $p<0.001$).
- Chirurgie associée à:
  - Diminution des rejets aigus et des infections respiratoires
  - Une stabilisation ou amélioration de la fonction respiratoire

CONCLUSION

- RGO fréquent avant et après TP, aggravé par la Lésion du nerf vague et la gastroparésie.
- Il influence le pronostic via la dysfonction chronique du greffon
- Le traitement chirurgical est globalement bien toléré.
- Il est efficace sur les épisodes de rejet aigu et les épisodes infectieux
- Il est efficace sur la dysfonction chronique du greffon d'autant plus qu'il est réalisé précocement mais peut améliorer certains patients avec BOS évoluée.

HOPITAL FOCH
Pour votre santé, Foch s'engage

شكرا

MERCI

am.hamid@hopital-foch.org

Secrétariat Pneumologie Foch

01 46 25 37 55

01 46 25 53 83

01 46 25 26 35