

UNIVERSITÉ DE LILLE

THÈSE DE DOCTORAT D'UNIVERSITÉ

pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LILLE

Discipline : Biologie – Santé

présentée par

Madeleine AUMAR

**Complications digestives et facteurs de risque à court et moyen terme
dans l'atrésie de l'œsophage**

Soutenue publiquement le 29 octobre 2021 devant le jury composé de :

Madame le Docteur Corinne GOWER - ROUSSEAU	Rapporteur
Madame le Professeur Marie Laurence POLI MEROL	Rapporteur
Madame le Professeur Nathalie ROMMEL	Examineur
Monsieur le Professeur Thierry LAMIREAU	Examineur, Président du jury
Monsieur le Professeur Frédéric GOTTRAND	Examineur
Monsieur le Professeur Dominique TURCK	Examineur, Directeur de thèse

Ce travail a été réalisé au sein du Centre de Recherche INFINITE U1286, dans l'équipe « Modulations nutritionnelles de l'inflammation et de l'infection »

INFINITE – U1286 Inserm / Université de Lille / CHU de Lille
Faculté de Médecine – Pôle Recherche
1, place de Verdun
59045 Lille Cedex

Ce travail a été réalisé en collaboration avec le Centre de Référence des Affections Chroniques et Malformatives de l'Œsophage (CRACMO)

CRACMO – Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille
Avenue Eugène Avinée
59037 Lille Cedex

Publications et communications

PUBLICATION DANS DES REVUES INTERNATIONALES AVEC COMITÉ DE LECTURE

Aumar M, Gottrand F, Chalouhi C, Blanc S, Thomassin N, Piloquet H, Gastineau S, Schneider A, Krishnan U, Duvoisin G, Turck D, Coopman S, Michaud L. Frequency of abnormal glucose tolerance test suggestive for dumping syndrome following oesophageal atresia repair. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2020;70:820-824; (IF : 2,937; rang B).

COMMUNICATIONS À DES CONGRÈS INTERNATIONAUX

(CO : communication orale, CA : communication affichée)

1- **Aumar M**, Chalouhi C, Gottrand F, Blanc S, Piolat C, Bridoux-Henno L, Schneider L, Krishnan U, Coopman S, Michaud L. Prevalence of dumping syndrome after a surgery for oesophageal atresia type C without fundoplication.

. 51st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), Genève, 9-12 Mai 2018 (CA).

. 8th European Paediatric Gastrointestinal Motility Meeting, Londres, 22-24 Mars 2018 (CO).

2- **Aumar M**, Rousseau V, Bonnard A, Sfeir R, Gelas T, Boubnova J, Jacquier C, Irtan S, Breton A, Guinot A, Lamireau T, Fouquet V, Habonimana E, Schneider A, Elbaz F, Ranke A, PoliMerol ML, Allal H, Michel JL, Buisson P, Petit T, Sapin E, Lopez M, Levard G, Schmitt F, Lardy H, Borderon C, Jaby O, Breaud C, Pelatan C, Auber F, Tolg C, de Vries P, Pouzac M, Grosos C, Geiss S, Laplace C, Pierache A, Gottrand F,

Michaud L. Risk factors for anastomotic strictures in the first year after oesophageal atresia repair: data from a prospective multicentric cohort.

. 52nd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), Glasgow, 5-6 Juin 2019 (CO).

. 5th International Conference on Oesophageal Atresia, Rome, 24 Juin 2019 (CA).

COMMUNICATIONS À DES CONGRÈS FRANCOPHONES

(CO : communication orale, CA : communication affichée)

1- **Aumar M**, Chalouhi C, Gottrand F, Blanc S, Piolat C, Bridoux-Henno L, Schneider L, Krishnan U, Coopman S, Michaud L. Prévalence du dumping syndrome après chirurgie d'une atrésie de l'œsophage, une étude multicentrique de cohorte.

. 39^{ème} Congrès annuel du Groupe francophone d'hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatriques (GFHGNP), Dijon, 29-31 Mars 2018 (CO).

2 - **Aumar M**, Rousseau V, Bonnard A, Sfeir R, Gelas T, Boubnova J, Jacquier C, Irtan S, Breton A, Guinot A, Lamireau T, Fouquet V, Habonimana E, Schneider A, Elbaz F, Ranke A, PoliMerol ML, Allal H, Michel JL, Buisson P, Petit T, Sapin E, Lopez M, Levard G, Schmitt F, Lardy H, Borderon C, Jaby O, Breaud C, Pelatan C, Auber F, Tolg C, de Vries P, Pouzac M, Grosos C, Geiss S, Laplace C, Pierache A, Gottrand F, Michaud L. Facteurs de risque de sténose de l'anastomose dans la première année de vie des enfants opérés à la naissance d'une atrésie de l'œsophage : étude prospective multicentrique de cohorte.

. e-congrès annuel du Groupe francophone d'hépatologie, gastroentérologie et nutrition pédiatriques (GFHGNP), Session jeunes orateurs, 12 Mars 2021 (CO).

. Journée André Verbert (Ecole doctorale biologie santé de Lille), Lille, 10 Septembre 2019 (CA).

PRÉSENTATIONS ORALES AU SEIN DU LIRIC/INFINITE

1 – Dumping syndrome et atrésie de l'œsophage.

Café scientifique du LIRIC, Lille, 19 Avril 2018.

2 – Is a dysregulation of the autonomous nervous system associated to the dumping syndrome of children operated at birth for œsophageal atresia?

Rencontre scientifique des étudiants du LIRIC, Lille, 15 Juin 2018.

PRIX DE RECHERCHE

1 - Prix de recherche « Fanny-Selena » de l'Association Française de l'Atrésie de l'œsophage (AFAO) (2019).

2 - Prix de recherche dans le cadre de l'appel à projets « Aide à l'Émergence Jeune Chercheur » du Groupement Interrégional pour la Recherche Clinique et l'Innovation (GIRCI) Nord-Ouest (2019).

3 - Bourse de mobilité dans le cadre du « Fond hospitalier d'aide à l'émergence et à la structuration des activités et équipes de recherche » du CHU de Lille (2020).

Sommaire

Sommaire	6
Liste des figures	8
Liste des tableaux	9
Liste des annexes	10
Abréviations utilisées	11
Résumé	12
Abstract	14
Partie 1 État des connaissances	16
1. L'atrésie de l'œsophage	16
1.1 Définition et fréquence de l'atrésie de l'œsophage	16
1.2 Mortalité et morbidité de l'atrésie de l'œsophage	19
2. Les complications digestives de l'atrésie de l'œsophage	22
2.1 Physiopathologie des complications digestives	22
2.2 Manifestations cliniques des complications digestives	24
2.3 Principales complications digestives rencontrées	26
2.3.1 Le dumping syndrome	26
2.3.2 La sténose de l'anastomose	28
2.3.3 Le reflux gastro-œsophagien	29
3. La dénutrition et le retard de croissance statural	32
3.1 Définition de la dénutrition	32
3.2 Prévalence de la dénutrition	33
3.3 Facteurs associés à la dénutrition	33
4. Prise en charge de l'atrésie de l'œsophage en France	35
5. Objectifs du travail doctoral	38
Partie 2 Méthodes	40
1. Sources de données	40
1.1 La cohorte multicentrique DUMPING SYNDROME	40
1.2 Le registre national de l'atrésie de l'œsophage	40
1.3 La cohorte nichée COMAD6	43
2. Méthodologie statistique	44

Partie 3 Morbidité digestive à 3 mois : le dumping syndrome	45
1. Méthodes	45
2. Résultats	49
3. Discussion	54
4. Conclusion	60
Partie 4 Morbidité digestive à 1 an : la sténose de l'anastomose	61
1. Méthodes	61
2. Résultats	66
3. Discussion	72
4. Conclusion	76
Partie 5 Morbidité digestive à 6 ans : le reflux gastro-œsophagien	78
1. Méthodes	78
2. Résultats	85
3. Discussion	89
4. Conclusion	94
Conclusions et perspectives	95
Références bibliographiques	99
Article Frequency of abnormal glucose tolerance test suggestive of dumping syndrome following œsophageal atresia repair	133
Annexes	138

Liste des figures

Figure 1. Classification des différentes formes anatomiques d'atrésie de l'œsophage selon Ladd.....	18
Figure 2. Causes de dysphagie dans l'atrésie de l'œsophage.....	26
Figure 3. Calendrier de suivi du programme national de diagnostic et de soins (PNDS) après la sortie de l'hôpital dans le cadre d'une atrésie de l'œsophage.....	37
Figure 4. Variations de la glycémie en fonction du temps chez les 11 patients de l'étude avec hyperglycémie provoquée par voie orale anormale.....	51
Figure 5. Innervation de l'œsophage.....	55
Figure 6. Diagramme de flux de l'étude : <i>Morbidité digestive à un an : la sténose de l'anastomose</i>	66
Figure 7. Diagramme de flux de l'étude : <i>Morbidité digestive à 6 ans : le reflux gastro-œsophagien</i>	79
Figure 8. Facteurs prédictifs de reflux gastro-œsophagien à l'âge de 6 ans.....	88

Liste des tableaux

Tableau I. Caractéristiques cliniques de la population étudiée.....	50
Tableau II. Caractéristiques de la population étudiée (n=1082) selon la présence ou non d'une sténose de l'anastomose	67
Tableau III. Calcul des odd ratios pour chaque facteur prédictif testé en analyses uni et multivariée dans l'échantillon total d'atrésie de l'œsophage et dans le sous-groupe atrésie de l'œsophage avec fistule œso-trachéale.....	69
Tableau IV. Calcul des odd ratios pour chaque facteur prédictif testé en analyses uni et multivariée pour les sténoses récurrentes et réfractaires.....	70
Tableau V. Comparaison des caractéristiques à la naissance entre les populations incluse et exclue.....	82
Tableau VI. Devenir clinique et qualité de vie à l'âge de 6 ans en fonction de la présence ou non de reflux gastro-œsophagien.....	86
Tableau VII. Histoire naturelle du reflux gastro-œsophagien entre 1 et 6 ans.....	87

Liste des annexes

Annexe 1. Carte du réseau national des centres de référence et de compétence CRACMO	138
Annexe 2. Questionnaire Dumping Syndrome.....	139
Annexe 3. Questionnaire à la naissance RENATO (version 2019)	145
Annexe 4. Questionnaire à un an RENATO (version 2019).....	148
Annexe 5. Questionnaire à 6 ans de la cohorte nichée COMAD6.....	151
Annexe 6. Questionnaire de qualité de vie PedsQL (questionnaires pour enfants et parents)	157

Abréviations utilisées

AO	Atrésie de l'œsophage
AO/FOT	Atrésie de l'œsophage avec fistule œso-trachéale
ARC	Assistant de recherche clinique
CCTIRS	Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
COMAD	Aide au financement d'une cohorte nationale sur les maladies de l'appareil digestif
CRACMO	Centre de référence des affections chroniques et malformatives de l'œsophage
DS	Dumping syndrome
HPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
IMC	Indice de masse corporelle
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
RENATO	Registre national de l'atrésie de l'œsophage
RGO	Reflux gastro-œsophagien
SA	Sténose de l'anastomose
SNFGE	Société nationale française de gastro-entérologie
TOGD	Transit œso-gastro-duodéal

Résumé

Les progrès des dernières décennies dans la prise en charge néonatale et chirurgicale des enfants présentant une atrésie de l'œsophage (AO) ont permis une amélioration significative de leur espérance de vie. Cependant une morbidité importante persiste - en particulier digestive - à court, moyen et long terme, même si la prévalence de ces complications et leurs facteurs de risque restent actuellement mal identifiés. L'objectif de ce travail était d'étudier chez les enfants nés avec une AO, en population, trois complications digestives et leurs déterminants à trois périodes différentes de l'évolution d'une AO.

Le premier travail s'est intéressé à la prévalence du dumping syndrome (DS) à l'âge de 3 mois, à l'aide d'une étude prospective multicentrique (n=38). Les nouveau-nés bénéficiaient systématiquement d'une hyperglycémie provoquée par voie orale entre l'âge de 2,5 et 3,5 mois. La glycémie était évaluée de façon discontinue pendant 4 heures, ce qui permettait de repérer les hyperglycémies précoces et les hypoglycémies tardives. Trente pour cent des patients avaient un DS, sans association identifiée avec les signes cliniques observés. Aucun facteur associé au DS n'a pu être mis en évidence dans cette étude.

Le deuxième travail s'est intéressé aux facteurs de risque de sténose de l'anastomose (SA) à 1 an, par une étude prospective longitudinale multicentrique en population (n=1082). Les données à la naissance et à un an étaient relevées grâce au registre national français de l'AO (RENATO). Vingt-trois pour cent des enfants présentaient une SA à l'âge de 1 an, et les seuls facteurs de risque de SA identifiés étaient chirurgicaux (anastomose sous tension et anastomose retardée).

Le troisième travail a porté sur les facteurs de risque et l'histoire naturelle du reflux gastro-œsophagien (RGO) à l'âge de 6 ans, par une étude prospective

longitudinale multicentrique d'une cohorte nichée dans le registre RENATO (n=286). Les données à 6 ans étaient relevées grâce au réseau des centres participant au registre, avec la même méthodologie que le registre. Un tiers des enfants présentaient un RGO à l'âge de 6 ans, et 20% d'entre eux en avaient été opérés. La présence d'un RGO à l'âge de 1 an, un antécédent de gastrostomie avant l'âge d'un an, le sexe masculin et la dénutrition étaient les 4 facteurs prédictifs de RGO à l'âge de 6 ans. Le RGO pouvait disparaître, persister ou apparaître *de novo* à l'âge de 6 ans.

Ce travail a permis la description du DS, nouvelle complication fréquente observée à court terme dans l'AO, d'individualiser des groupes à risque de complication digestives à court et moyen terme (1 an pour les SA et 6 ans pour le RGO) et de décrire l'évolution naturelle à moyen terme du RGO. Ses perspectives sont d'étudier la physiopathologie du DS dans l'AO et de poursuivre le suivi de la cohorte nichée à 12-13 ans, afin de mieux décrire l'histoire naturelle et d'aider à repérer les populations à risque pour adapter le suivi et le traitement de ces patients.

Mots clés : morbidité digestive, devenir à long terme, atrésie de l'œsophage, histoire naturelle, facteurs prédictifs, dumping syndrome, sténose de l'anastomose, reflux gastro-œsophagien

Abstract

Advances in neonatal and surgical management of children with oesophageal atresia (OA) over the last decades lead to a significant improvement in life expectancy. However, significant morbidity persists - in particular digestive - in the short, medium and long term, even if the prevalence of these complications and their underlying risk factors remain poorly identified. The aim of the thesis was to investigate digestive complications and their short- and medium-term determinants in children born with OA, at the level of the French population, by studying three complications occurring at three different ages.

The first study focused on the prevalence of dumping syndrome (DS) at 3 months of age, through a prospective multicenter cohort (n=38). All newborns systematically underwent an oral glucose tolerance test between 2.5 and 3.5 months of age. Blood glucose levels were recorded discontinuously over a 4-hour period, in order to identify early hyperglycaemia and/or late hypoglycaemia. Thirty percent of the included patients had a DS, which did not correlate with the presenting clinical signs. No factors associated with DS could be identified.

The second study focused on the risk factors for anastomotic stenosis (AS) at 1 year of age, through a prospective longitudinal multicenter population-based study (n=1082). Data at birth and at one year were collected from the French national registry for OA (RENATO). Twenty-three percent of OA patients had AS at 1 year of age, and the only risk factors identified were surgical (anastomosis under tension and delayed anastomosis).

The third study focused on the risk factors and natural history of gastrooesophageal reflux disease (GORD) at the age of 6 years, through a prospective

longitudinal multicenter study of a nested cohort from the RENATO registry (n=286). Data at 6 years were collected through the CRACMO network of centers of the registry, using the same methodology as for RENATO. One third of patients had GORD at the age of 6 years, 20% of whom underwent fundoplication. Presence of GORD at the age of 1 year, history of gastrostomy before the age of 1 year, male gender, and undernutrition were the 4 independent predictive factors of GORD at the age of 6 years. From the age of 1 year, GORD could disappear, persist, or appear *de novo* at the age of 6 years.

This work allowed the description of DS, a new frequent short-term complication in OA, the identification of groups at risk for digestive complications in the short and medium term (at 1 year for AS and at 6 years for GORD) and the description of the natural evolution of GORD in the medium term. Its perspectives are to study the pathophysiology of DS in AO and to continue the follow-up of the nested cohort at 12-13 years, to better describe the natural history and to help to identify populations at risk, thereby allowing to adapt the follow-up and personalize treatment of these patients.

Key words: digestive morbidity, long-term outcome, œsophageal atresia, natural history, predictive factors, dumping syndrome, anastomotic stricture, gastro-œsophageal reflux disease

Partie 1. État des connaissances

1. L'atrésie de l'œsophage

1.1 Définition et fréquence de l'atrésie de l'œsophage

L'atrésie de l'œsophage (AO) est une maladie rare dont l'incidence en dehors de la France (Amérique du Sud, Australie, Canada, Etats-Unis, Europe, Irlande, Israël, Mexique, Pays de Galles) est estimée à environ 2,3 à 2,6 / 10 000 naissances vivantes (Lupo et al., 2017; Nassar et al., 2012)(Canfield et al. 2014, EUROCAT Prevalence Charts and tables 2020b https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en). En France, l'incidence de l'AO est estimée à environ 1,9/10 000 naissances vivantes, soit 160 à 170 nouveaux cas par an (Sfeir et al., 2013, 2015). L'AO correspond à une discontinuité de l'œsophage présente dès la naissance dont l'origine est une anomalie de la différenciation embryonnaire précoce de l'intestin antérieur en œsophage et trachée durant le 1^{er} trimestre de grossesse (semaines 4 à 6 de gestation). Trachée et œsophage proviennent en effet du même bourgeon embryonnaire, sous la dépendance de gènes de la différenciation (van Lennep et al., 2019). La pathogénie de l'AO semble multifactorielle, mais ses causes exactes restent inconnues. Des facteurs épigénétiques et environnementaux semblent contribuer à la maladie. Plusieurs travaux suggèrent un rôle possible du stress oxydatif, de glycoprotéines du développement embryonnaire anormales, d'une exposition *in utero* à des toxiques ou d'anomalies chromosomiques (microdélétion) (Crisera et al., 1999; Digilio et al., 1999; Impellizzeri et al., 2020; Ioannides et al., 2002, 2003; Marsh et al.,

2000; Possögel et al., 1998). Plusieurs études de population et rapports de cas décrivent un large éventail de risques associés, notamment l'augmentation de l'âge des parents, la faible parité de la mère, l'origine ethnique caucasienne de la mère, le diabète maternel préexistant à la grossesse, certains médicaments (hormones sexuelles exogènes, méthimazole, statines), l'exposition durant le 1^{er} trimestre de grossesse à des herbicides ou des insecticides, le tabagisme maternel et l'exposition du fœtus à l'alcool (Felix et al., 2009; Oddsberg, 2011; Oddsberg et al., 2008, 2010). L'hétérogénéité phénotypique (formes anatomiques différentes, formes syndromiques ou non, évolutions simples ou compliquées) et génétique (plusieurs anomalies différentes individualisées, non systématiquement présentes) observée chez les patients atteints d'AO suggère plusieurs causes sous-jacentes. La plupart des cas d'AO sont sporadiques ; le taux de récurrence familiale est faible (1%) et à l'heure actuelle, aucun marqueur génétique unique n'a pu être identifié, même si des anomalies génétiques et des *loci* récurrents ont pu être repérés, notamment codant pour des marqueurs importants pour la formation dorso-ventrale de l'intestin antérieur du fœtus (Lawal et al., 2009; Litingtung et al., 1998; Minoo et al., 1999; Que et al., 2006, 2007; Roberts et al., 1995; van Lennep et al., 2019). Les anomalies trachéo-œsophagiennes sont présentes de façon variable dans plusieurs troubles monogéniques connus (microphthalmie syndromique de type 3, syndrome CHARGE (Coloboma, Heart defect, Atresia choanae, Retarded growth and development, Genital hypoplasia, Ear anomalies/deafness), syndrome d'Opitz) et chez des patients présentant des variations récurrentes spécifiques du nombre de copies ou des aberrations chromosomiques structurelles (Feng et al., 2018).

On distingue plusieurs types anatomiques d'AO, en fonction de l'association ou non à une fistule œso-trachéale (FOT) et de la localisation de la FOT sur le bourgeon supérieur ou inférieur de l'œsophage (Figure 1. Classification de Ladd). La prise en charge et le pronostic sont différents selon le type d'AO. L'AO de type III selon la classification de Ladd est, de loin, la forme la plus fréquente (87%). L'AO de type I ou AO « pure » (11%), sans FOT, est la forme la plus sévère (Sfeir et al., 2013).

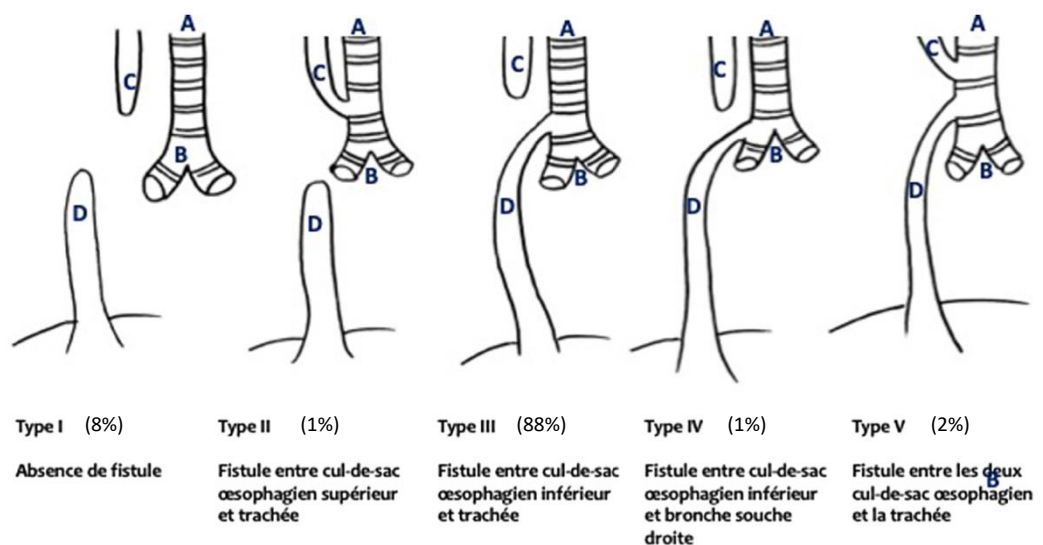


Figure 1 : Classification des types d'AO selon Ladd

d'après Mégier C et al. Prédiction échographique anténatale du type d'atrésie de l'œsophage. Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie 2020
A : trachée, B : carène, C : cul-de-sac œsophagien supérieur, D : cul-de-sac œsophagien inférieur. Les chiffres entre parenthèses rapportent la prévalence relative de chacune de ces formes anatomiques

La longueur du défaut œsophagien est souvent plus importante dans les AO pures (AO à long défaut ou « long gap »). Elle conditionne les possibilités d'anastomose initiale avec la nécessité, dans la majorité des cas de long défaut, d'une mise en continuité différée. Un défaut œsophagien long est un facteur de morbidité (Dingemann et al., 2021; van der Zee et al., 2017). D'autres malformations, parfois syndromiques (ex : syndrome de VACTERL pour Vertebral defects, Anal atresia, Cardiac, TracheoEsophageal fistula, Renal and Limb) sont associées dans la moitié

des cas d'AO, et conditionnent aussi la morbidité (Schneider et al., 2014; Sfeir et al., 2021). Certaines malformations, comme la microgastrie et la sténose congénitale de l'œsophage, sont plus fréquemment associées à une AO (Michaud et al., 2013; Ruczynski et al., 2021). Les formes associées à une FOT (AO/FOT) sont les formes les plus fréquentes, avec une anastomose le plus souvent possible dans les premiers jours de vie, et celles dont la prise en charge thérapeutique est la plus standardisée (Dingemann et al., 2021; Krishnan et al., 2016).

1.2 Mortalité et morbidité de l'AO

La prise en charge thérapeutique de l'AO est chirurgicale. L'intervention consiste à fermer une éventuelle FOT et à remettre en continuité les deux bourgeons œsophagiens supérieur et inférieur. Sa première description dans la littérature date des années 1940 (White & Birdsong, 1946). Grâce aux progrès majeurs des techniques chirurgicales et des soins pré- et post-opératoires néonataux, la mortalité à l'âge d'un an de l'AO est inférieure à 5% depuis le début des années 2000 (Sfeir et al., 2013). Elle est essentiellement liée aux malformations associées, notamment cardiaques (allant de l'anomalie vasculaire sans retentissement clinique significatif aux malformations complexes nécessitant de multiples interventions chirurgicales), et à la grande prématurité (< 32 semaines d'aménorrhée (SA)). Plus de 50% des enfants nés vivants avec une AO en France ont au moins une malformation associée ; 28% d'entre eux ont une malformation cardiaque ; 35% sont prématurés (< 37 SA) et 11% naissent avant 32 SA (Bell et al., 2021; Deurloo et al., 2004; Schmedding et al., 2021; Sfeir et al., 2013, 2021).

Les progrès de la prise en charge néonatale de l'AO ont permis la survie d'un nombre croissant d'enfants jusqu'à l'âge adulte. Ils se sont accompagnés de l'observation de complications à moyen et long-terme, principalement digestives et respiratoires (Bouman et al., 1999; Legrand et al., 2012; Lindahl, 1995; Rintala et al., 2009; Somppi et al., 1998).

La morbidité à court terme peut être liée directement à la malformation elle-même (AO long défaut, trachéomalacie, dysmotricité œsophagienne). Il peut aussi s'agir de complications post-chirurgicales : fuite anastomotique, sténose anastomotique, reperméabilisation de la FOT, complications respiratoires (Dingemann et al., 2016; Schneider et al., 2014; van Hoorn et al., 2019). La morbidité peut être également liée au terrain sous-jacent : prématurité, malformation(s) associée(s) (Schneider et al., 2014; Sfeir et al., 2013; Spitz, 2007; Waterston et al., 1962).

La morbidité à moyen et long terme peut être liée aux malformations associées, notamment cardiaques, aux complications digestives, respiratoires, nutritionnelles ou orthopédiques.

Les complications digestives sont la sténose de l'anastomose, le reflux gastro-œsophagien (RGO) et ses conséquences, l'œsophagite à éosinophiles, l'association avec une sténose congénitale de l'œsophage, la dysphagie, et les troubles de l'oralité. Les complications respiratoires comprennent la trachéomalacie, l'hyperréactivité bronchique, la prédisposition atopique, et la sensibilité aux infections respiratoires (Lejeune et al., 2021). Les complications nutritionnelles découlent des difficultés alimentaires et des troubles de l'oralité dont les causes sont plurielles. Les complications orthopédiques (scoliose notamment) sont actuellement mal expliquées, et la responsabilité de la thoracotomie est discutée (Chetcuti et al., 1989; Sistonen et

al., 2011). Toutes ces complications peuvent altérer la santé mentale et la qualité de vie (Deurloo et al., 2008; di Natale et al., 2021; Legrand et al., 2012; Mikkelsen et al., 2020).

2. Les complications digestives de l'AO

Les complications digestives comprennent principalement la dysmotricité œsophagienne, la sténose anastomotique (SA), le RGO, le dumping syndrome (DS) et l'œsophagite à éosinophiles. Leur physiopathologie et les symptômes cliniques révélateurs ne sont ni univoques ni spécifiques. Toutes ces complications contribuent à la dysphagie et aux troubles de l'oralité alimentaire que présentent fréquemment ces enfants.

2.1 Physiopathologie des complications digestives

La dysmotricité œsophagienne est présente chez tous les enfants opérés à la naissance d'une AO. Elle peut être liée aux troubles de la motricité primaire dûs à la malformation congénitale : développement anormal du muscle lisse œsophagien, de l'innervation intrinsèque (plexus myentériques) ou du nerf vague (Dutta et al., 2000; Nakazato, Wells, et al., 1986; Zuccarello et al., 2009). Elle peut aussi être secondaire à une lésion iatrogène per-opératoire du nerf vague, aux cicatrices fibreuses (sténose de l'anastomose) (Davies, 1996), ou à une altération de la muqueuse œsophagienne (œsophagite peptique ou œsophagite à éosinophiles) (Faure & Righini Grunder, 2017).

La motricité œsophagienne n'est pas seulement impliquée dans le processus d'alimentation, mais elle a aussi un rôle central dans la lutte contre le RGO, et la protection de l'arbre respiratoire contre les inhalations. Chez les patients opérés d'une AO, la dysmotricité œsophagienne est le point de départ physiopathologique de complications digestives (RGO, dysphagie, troubles alimentaires) et respiratoires (inhalations) tout au long de la vie (Faure & Righini Grunder, 2017).

La SA est plus fréquente dans l'AO long défaut, favorisée par la présence d'une tension sur l'anastomose (Holland & Fitzgerald, 2010; McKinnon & Kosloske, 1990). De plus, une atteinte vasculaire de la partie inférieure de l'œsophage peut survenir lors de la mobilisation par le chirurgien, en raison de son alimentation sanguine plus précaire (assurée par une branche de l'artère gastrique gauche et l'aorte thoracique), contrairement à l'alimentation artérielle plus fiable de la partie supérieure de l'œsophage (plus riche, meilleur maillage, d'origine bilatérale) (Spitz et al., 1987). Le RGO semble aussi entretenir l'inflammation localisée sur l'anastomose et favoriser la SA (Kovesi & Rubin, 2004).

Dans l'AO, le RGO est favorisé par la dysmotricité œsophagienne, les modifications de l'anatomie du cardia et de l'angle de His secondaires à l'anastomose initiale et le retard de vidange gastrique fréquemment associé, mais aussi l'immaturité du sphincter inférieur de l'œsophage, l'alimentation uniquement liquide, la petite taille de l'œsophage et le temps passé en décubitus, commun à tous les nourrissons (Duvoisin & Krishnan, 2017; van Wijk et al., 2013).

La physiopathologie du DS dans l'AO reste méconnue : comme le DS y survient avant toute chirurgie anti-reflux, elle est différente de celle du DS secondaire à l'intervention de Nissen. Une anomalie de l'innervation vagale a été évoquée, à l'origine d'une accélération de la vidange gastrique des liquides. Il en résulte un afflux de nutriments dans le jéjunum, responsable d'une hyperosmolarité à ce niveau. Celle-ci favorise les déplacements liquidiens du compartiment intra-cellulaire vers la lumière digestive, avec apparition d'hypotension artérielle et/ou tachycardie et/ou syncope.

L'hyperosmolarité provoque aussi une distension de l'intestin grêle responsable des symptômes digestifs. S'y associent des anomalies de la motilité intrinsèque impliquant les nerfs intramuraux excitateurs et inhibiteurs de l'œsophage. Le développement du plexus myentérique de l'œsophage et de l'estomac dans l'AO est anormal (ganglions plus grands, fibres nerveuses plus épaisses), ce qui peut affecter la fonction de vidange gastrique (Duvoisin & Krishnan, 2017; Nakazato, Landing, et al., 1986).

Plusieurs études ont rapporté récemment une prévalence plus élevée de l'œsophagite à éosinophiles dans l'atrésie de l'œsophage que dans la population générale (entre 8 et 17%) (Dhaliwal et al., 2014; Krishnan, 2019). Nous n'avons pas étudié cette complication dans les travaux de cette thèse.

2.2 Manifestations cliniques des complications digestives

Les complications digestives se traduisent en partie par une symptomatologie de dysphagie et de « difficultés alimentaires ». Il n'existe pas de définition consensuelle de ces difficultés alimentaires, mais des signes d'alerte au cours des repas (« red flags ») ont été déterminés (Arvedson, 2008) : durée longue des repas, toux, malaises, vomissements en cours d'alimentation, aversion alimentaire, refus alimentaire conduisant à une sélectivité extrême, vécu difficile ou stressant des repas par les parents (Puntis et al., 1990). Les difficultés alimentaires sont plus fréquentes dans l'AO que dans la population générale (Puntis et al., 1990), conséquences de la dysmotricité œsophagienne, et peuvent être entretenues à plus long terme par des facteurs comportementaux (Manikam & Perman, 2000; Rommel et al., 2003).

La dysphagie est une difficulté à avaler, principalement expliquée dans l'AO par la dysmotricité et/ou la présence d'une sténose de l'anastomose. Sa prévalence varie,

selon les études, entre 50 et 70% (Cartabuke et al., 2016; Coppens et al., 2016; DeBoer et al., 2016; Michaud et al., 2001; Vergouwe, Vlot, et al., 2019). Cette variabilité s'explique par l'absence de définition uniforme, et la variété des âges étudiés. L'évaluation de la dysphagie se fait habituellement par les symptômes auto-déclarés ou rapportés par les parents (Cartabuke et al., 2016; Little et al., 2003; Tomaselli et al., 2003). Il n'existe pas d'échelle de dysphagie validée dans l'AO. L'échelle d'alimentation de l'Hôpital pour enfants de Montréal, qui est un outil de dépistage en 14 points des problèmes alimentaires (écrite en anglais et français) a récemment montré son utilité dans le dépistage des troubles alimentaires des enfants opérés à la naissance d'une AO (Pham et al., 2021; Ramsay et al., 2011).

La présence d'une dysphagie conduit à l'apparition de comportements adaptatifs lors de l'alimentation : la consommation excessive d'eau en cours de repas pour utiliser l'effet « chasse d'eau », qui permet de faire glisser mécaniquement les aliments vers l'estomac, les manœuvres extérieures positionnelles ou avec les doigts, l'allongement du temps de repas ou les stratégies d'évitement des consistances déclenchant les symptômes (Leibovitch et al., 2018; Menzies et al., 2017; Schier et al., 2001). Dans l'AO, ces symptômes peuvent être liés à la dysmotricité, une sténose de l'anastomose, un RGO, un dumping syndrome (DS), une œsophagite à éosinophiles ou des troubles de l'oralité, ce qui fait toute la complexité diagnostique du DS (Figure 2).

Inflammatoire
<ul style="list-style-type: none"> Œsophagite infectieuse Œsophagite peptique et Barrett* Œsophagite à éosinophiles Cancer de l'œsophage
Anatomique
<ul style="list-style-type: none"> Sténose de l'anastomose Sténose congénitale Sténose peptique Obstruction secondaire à une fundoplicature Pont muqueux** Anomalies vasculaires*** Diverticule de l'œsophage Inlet patch****
Dysmotricité
<ul style="list-style-type: none"> Intrinsèque Post-opératoire

Figure 2 : Causes de dysphagie dans l'AO

Barrett : métaplasie de l'épithélium œsophagien par un épithélium intestinal **Pont muqueux : excroissance muqueuse entre deux bords œsophagiens, en obstruant partiellement la lumière *Anomalies vasculaires : compression de la lumière œsophagienne par un arc vasculaire extrinsèque anormal ****Inlet patch : hétérotopie de muqueuse gastrique localisée dans la partie proximale de l'œsophage*

2.3 Principales complications digestives rencontrées

2.3.1 Le dumping syndrome

Le DS est une complication bien connue de la chirurgie anti-reflux chez l'enfant. Sa prévalence après une chirurgie anti-reflux est d'environ 30% (Bufler et al., 2001; Samuk et al., 1996). Le DS dans l'AO n'a longtemps été décrit qu'après une chirurgie anti-reflux (Holschneider et al., 2007). Deux cas de DS chez des nourrissons opérés à la naissance d'une AO, sans antécédent de chirurgie anti-reflux, ont été précédemment rapportés par notre équipe (Michaud et al., 2010) : un enfant avait une diarrhée avec malabsorption des sucres à l'âge de 3 mois, l'autre des crises convulsives hypoglycémiques à l'âge de 6 mois. Le caractère non spécifique des symptômes présentés par ces enfants tels qu'un retard de croissance, un inconfort, des douleurs abdominales, un refus de s'alimenter, une hypotonie ou des crises

convulsives ont fait émettre l'hypothèse que cette complication devrait être recherchée plus fréquemment dans l'AO (et a motivé le premier travail rapporté dans cette thèse voir page 45). En effet, la prévalence du DS n'était pas connue dans l'AO, ni son éventuel rôle dans les difficultés de croissance staturo-pondérale.

L'examen de référence pour le diagnostic du DS chez l'enfant est l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HPO) : il s'agit de la mesure de la concentration capillaire de glucose toutes les 30 minutes, de T₀ à T₁₂₀ (2 heures) puis toutes les heures jusque T₂₄₀ (4 heures) après l'administration orale d'une dose de charge de glucose (1,75 g/kg) (Guthrie et al., 1973). Chez l'adulte ou chez l'enfant, il n'existe pas de norme consensuelle des valeurs de glycémie au cours de l'HPO pour affirmer le diagnostic de DS. Chez l'enfant, la majorité des auteurs utilisent les normes définies pour le diabète par Guthrie *et al* en 1973. Le DS est ainsi défini par une hyperglycémie précoce (> 1,8 g/L jusqu'à 30 minutes, > 1,7 g/L entre 30 et 60 minutes) et/ ou une hypoglycémie tardive (< 0,6 g/L entre 1 et 3 heures après l'ingestion) (Guthrie et al., 1973).

Les symptômes du DS ne sont pas spécifiques (inconfort en lien avec les repas, irritabilité, pleurs), suggestifs d'hyperglycémie précoce (diarrhée postprandiale, douleur abdominale, ballonnement), survenant dans l'heure suivant la prise alimentaire, ou d'hypoglycémie tardive (pâleur, hypotonie, agitation, crises convulsives, troubles de conscience, sudation), survenant entre 1 et 3 heures après la prise alimentaire.

Le traitement du DS chez l'enfant n'est pas consensuel. Différentes mesures diététiques sont souvent proposées dans un premier temps (diminution des quantités de liquides et de sucres simples, augmentation des quantités de graisses) et/ou un fractionnement alimentaire (de plus petits repas plus souvent) (Khoshoo et al., 1991). Ces mesures ne sont pas forcément faciles à mettre en place, notamment chez le nourrisson, et peuvent avoir des conséquences délétères sur l'oralité alimentaire et la croissance staturo-pondérale. La fécule de maïs crue est un sucre complexe composé de chaînes de glucose hautement ramifiées. Elle est hydrolysée lentement dans l'intestin grêle, ce qui permet de délivrer continuellement du glucose qui est absorbé de façon régulière dans le sang (Wolfsdorf et al., 1990). La fécule de maïs représente le traitement de choix dans le DS chez l'enfant, grâce à sa facilité d'utilisation, sa disponibilité, son absence d'effets secondaires et son faible coût (Borovoy et al., 1998).

2.3.2 La sténose de l'anastomose

La sténose de l'anastomose (SA) survient dans la majorité des cas au cours de la 1^{ère} année de vie, parfois dès les premières semaines après la remise en continuité. Elle complique l'évolution de plus de 2/3 des patients opérés à la naissance d'une AO (Vergouwe, Vlot, et al., 2019). Sa prévalence décroît avec l'âge et devient rare après 5 ans (Chetcuti & Phelan, 1993), même si elle peut être observée à l'adolescence ou à l'âge adulte (Sistonen et al., 2010).

En plus des symptômes lors de l'alimentation (difficulté alimentaire et dysphagie), la SA peut être responsable de symptômes moins typiques comme une perte de poids ou une difficulté à grossir, des régurgitations, des symptômes respiratoires (toux, bruit respiratoire, encombrement, infections respiratoires), des douleurs thoraciques, une

raucité de la voix ou des malaises inexplicables (Chittmitrapap et al., 1990; Morini et al., 2018; Spitz, 2006). La SA a été définie dans le consensus ESPGHAN/NASPGHAN sur l'AO, par un rétrécissement du calibre œsophagien au niveau de l'anastomose, diagnostiqué par un transit œsogastroduodéal (TOGD) et/ou une endoscopie, responsable d'une altération de la motricité digestive et de symptômes associés (Krishnan et al., 2016). Une endoscopie et/ou un TOGD en faveur d'un rétrécissement du calibre œsophagien ne sont donc pas suffisants pour affirmer le diagnostic de SA.

Le traitement de la SA repose sur la dilatation endoscopique en 1^{ère} intention, à la bougie ou au ballonnet hydrostatique, sans que l'une ou l'autre de ces techniques n'ait démontré sa supériorité en termes d'efficacité. Le nombre de dilatations nécessaires permet de définir les sténoses récidivantes (≥ 3 dilatations) (Krishnan et al., 2016) ou réfractaires (≥ 5 dilatations) (Thomson et al., 2017). Dans le cas de sténoses réfractaires, les alternatives aux dilatations répétées sont les injections intra-lésionnelles de corticoïdes (Ngo et al., 2020), l'application de mitomycine (Ley et al., 2019), les incisions sous-muqueuses (Manfredi et al., 2018) ou les endoprothèses (Manfredi et al., 2014).

2.3.3 Le RGO

Le RGO est une complication très fréquente chez les patients nés avec une AO, mais sa prévalence est difficile à définir : en raison de leur jeune âge, certains enfants ne peuvent pas décrire leurs symptômes et nombre d'entre eux sont asymptomatiques. Des anomalies de la muqueuse œsophagienne ont été observées lors de l'endoscopie chez environ 35% des patients malgré l'absence de symptômes (Schalomon et al., 2003). De nombreuses études ont montré que les symptômes chez

ces patients n'étaient pas corrélés avec les résultats de l'endoscopie œso-gastro-duodénale en termes de complications de RGO (œsophagite peptique) (Castilloux, Bouron-Dal Soglio, et al., 2010; Deurloo et al., 2003; Koivusalo et al., 2007; Krug et al., 1999; Sistonen et al., 2011). La prévalence du RGO, défini par une pH(impédance)métrie positive et/ou une endoscopie avec biopsies positives, c'est-à-dire retrouvant une œsophagite peptique macroscopique et/ou anatomopathologique, varie entre 30 à 70% dans la littérature (Burjonrappa et al., 2011; Catalano et al., 2011; Pedersen et al., 2012), selon l'âge, le test diagnostique utilisé et le type d'AO. Les symptômes du RGO ne sont pas spécifiques chez le jeune enfant (< 6 ans) et comportent irritabilité, pleurs prolongés, difficultés alimentaires, troubles de croissance, inhalations ou malaises. Chez l'enfant de plus de 6 ans, les symptômes typiques de RGO sont plus souvent rapportés (remontées acides ou alimentaires, pyrosis, douleurs rétro-sternales). Dans le cas de l'AO, l'analyse sémiologique est encore plus difficile devant les anomalies œsophagiennes associées, notamment la dysmotricité.

La dysmotricité œsophagienne observée dans l'AO est en effet responsable d'un retard de clairance œsophagienne, qui, associé au RGO chronique, peut être responsable d'agression/inflammation de la muqueuse œsophagienne (œsophagite). L'inflammation muqueuse peut conduire à la métaplasie gastrique, à l'œsophage de Barrett (précurseur histologique de l'adénocarcinome de l'œsophage) et, dans de très rares cas, à l'adénocarcinome œsophagien (Koivusalo et al., 2007; Schneider et al., 2016; Sistonen et al., 2010; Taylor et al., 2007; Vergouwe et al., 2018). L'essentiel des publications sur la prévalence de ces anomalies muqueuses concernent des adolescents, mais des métaplasies intestinales (remplacement de la muqueuse

œsophagienne par la muqueuse intestinale sans dysplasie) ont aussi été décrites chez les enfants plus jeunes, dès l'âge de 2 ans (Hsieh et al., 2017). Dans une cohorte d'adultes de 17 à 70 ans, la prévalence de la métaplasie gastrique dans l'AO était de 17% et de 7% pour l'œsophage de Barrett, 4 fois supérieure pour cette dernière à celle de la population générale (Vergouwe et al., 2018).

La fréquence du RGO dès la naissance et ses complications potentielles ont conduit un comité d'experts à recommander que dès la période néonatale, le RGO soit systématiquement traité par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) chez tout enfant opéré à la naissance d'une AO, au moins jusque l'âge d'un an (Krishnan et al., 2016). Une récente étude longitudinale a montré que le RGO acide précoce est fréquent à l'âge de 18 mois (prévalence de 64%) et jusqu'à 23% au dernier suivi des patients inclus (médiane de 65 mois soit 5,4 ans), ce qui justifie le contrôle systématique du RGO à l'arrêt des IPP (Flatrès et al., 2021; Krishnan et al., 2016). Chez l'enfant et l'adulte, le RGO est recherché et traité en fonction de la présence de symptômes évocateurs (Krishnan et al., 2016; van Wijk et al., 2013).

3. La dénutrition et le retard de croissance statural

Les complications – notamment digestives - de l'AO peuvent avoir des conséquences délétères sur l'état nutritionnel des enfants opérés à la naissance d'une AO. Les expériences répétées de vomissements, toux, malaises ou blocages alimentaires peuvent perturber l'acquisition des compétences alimentaires et diminuer l'intérêt de l'enfant pour l'alimentation. Les complications digestives (RGO, dysphagie, SA) et les symptômes qu'elles causent peuvent être responsables d'une diminution des ingesta et donc d'un retard de la croissance staturo-pondérale (Puntis et al., 1990; Ramsay & Birnbaum, 2013).

3.1 Définition de la dénutrition

La mesure du poids et de la taille (ou longueur avant 2 ans) permet le calcul du rapport poids sur taille (P/T) et de l'indice de masse corporelle (IMC : P/T^2). On calcule ensuite le Z-score à l'aide des scores de déviation standard selon les courbes de référence, qui permettent d'apprécier la croissance en fonction des normes de référence. L'OMS recommande l'utilisation des Z-scores plutôt que des percentiles, pour leur précision (Mehta et al., 2013). La dénutrition est définie pour l'OMS par un Z-score P/T < -2 (de Onis & Blössner, s. d.).

Il est important de dépister la dénutrition et d'intervenir au plus tôt car elle peut perturber le devenir cognitif (altération des fonctions cognitives dans l'enfance, mauvais résultats scolaires) (Dewey & Begum, 2011; Kar et al., 2008; Martorell et al., 2010). Une étude a récemment montré que les enfants AO dénutris, définis par un poids à 12 mois inférieur au 5^{ème} percentile, avaient un score de développement cognitif inférieur de 12 points à celui des nourrissons sans retard nutritionnel (Bayley Scales of Infant and Toddler Development) (Aite et al., 2014).

3.2 Prévalence de la dénutrition

Dans l'AO, des cas de retard de croissance staturo-pondérale ont été rapportés, notamment pendant la 1^{ère} année de vie (Little et al., 2003; Puntis et al., 1990; Ramsay & Birnbaum, 2013). La dénutrition, définie par un Z-score P/T < -2, survient chez environ 10% des enfants, entre la naissance et l'adolescence. Cette prévalence est basée essentiellement sur des études rétrospectives (Legrand et al., 2012; Menzies et al., 2017). Deux études prospectives (n= 928 et 57, respectivement) retrouvent des résultats de Z-score P/T différents (respectivement -0,63 et 0,24), expliqués en partie par la méthode de mesure (mesure par les parents ou par des professionnels de santé), l'âge à la mesure (entre 1 mois et 60 ans *versus* entre 9,5 et 18,5 ans) ou la population étudiée (tous les types d'AO *versus* uniquement le type III d'AO) (Legrand et al., 2012; Svoboda et al., 2018).

3.3 Facteurs associés à la dénutrition

Plusieurs études ont identifié des facteurs associés au retard de croissance staturo-pondéral chez l'enfant opéré à la naissance d'une AO : le jeune âge (moins de 1 an), le petit poids de naissance (<-2DS pour l'âge gestationnel), le syndrome de VACTERL et le RGO, notamment lorsqu'une intervention chirurgicale anti-reflux est nécessaire (Traini et al., 2020).

Que ce soit dans les études rétrospectives, transversales ou prospectives, la croissance staturo-pondérale chez l'enfant jeune (< 5 ans) avec une AO est plus altérée que chez l'enfant plus grand (> 10 ans) (Andrassy et al., 1983; Bevilacqua et al., 2015; Chetcuti & Phelan, 1993; Little et al., 2003). Ce retard de croissance observé dans le jeune âge semble se résoudre aux alentours de la puberté, vers 12 ans (Leibovitch et al., 2018; Vergouwe et al., 2017). Cependant, des études ont montré

que, comparés à la population de référence, les adultes opérés dans l'enfance d'une AO ont un IMC en moyenne de 5 points plus bas (Okuyama et al., 2017; Presse et al., 2016). Parmi les facteurs néonataux, le petit poids de naissance (poids de naissance < -2 DS pour l'âge gestationnel), le syndrome de VACTERL et les AO avec long défaut sont plus fréquemment associés à une moins bonne croissance staturo-pondérale (Deurloo et al., 2002; Mawlana et al., 2018; Vergouwe et al., 2017). Ce sont aussi des facteurs de risque d'une évolution plus compliquée (Castilloux, Noble, et al., 2010; Rayyan et al., 2019). Un retard staturo-pondéral est fréquemment associé au RGO, notamment dans les deux premières années, et semble se rattraper ensuite de façon incomplète (Deurloo et al., 2002; Legrand et al., 2012). Les résultats des études sur l'état nutritionnel de l'adolescent et de l'adulte sont cependant discordants : les études chez l'adolescent retrouvent un état nutritionnel généralement normal, alors que les études chez l'adulte retrouvent des IMC plus faibles chez les patients avec AO que dans la population générale (Menziés et al., 2017; Vergouwe et al., 2017).

4. Prise en charge de l'AO en France

La prise en charge de l'atrésie de l'œsophage en France est réalisée dans 36 centres hospitaliers, dont 32 hôpitaux universitaires et 4 hôpitaux généraux qui ont l'autorisation pour la chirurgie néonatale. Ils sont répartis en métropole et en outre-mer (Amiens, Angers, Besançon, Bicêtre, Bordeaux, Brest, Caen, Clermont-Ferrand, Colmar, Créteil, Dijon, Fort-de-France, Grenoble, Le Mans, Lille, Limoges, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Paris-Necker, Nice, Orléans, Pointe-à-Pitre, Poitiers, Reims, Rennes, Paris-Robert-Debré, Rouen, Saint-Denis de La Réunion, Saint-Etienne, Strasbourg, Toulouse, Tours, Paris-Trousseau) (Annexe 1). A travers le premier « Plan Maladies Rares » en France (2005-2010), le CHU de Lille a été labellisé Centre de référence des affections chroniques et malformatives de l'œsophage (CRACMO) en 2006 et renouvelé en 2017, et les 35 autres centres ont été labellisés « centres de compétence » (<https://www.fimatho.fr/cracmo/>).

Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour l'AO, publié en 2008 et mis à jour en 2018, a pour objectif d'harmoniser la prise en charge initiale et le suivi pédiatrique, la transition et le suivi à l'âge adulte. Il s'agit d'un document important, car il reflète la structure essentielle à la prise en charge d'un patient atteint d'AO. Le PNDS insiste sur la prise en charge multidisciplinaire (obstétricien, pédiatre de maternité, anesthésiste en pédiatrie, néonatalogiste, chirurgien pédiatrique, ORL pédiatrique, radiologue, pédiatre gastro-entérologue, pédiatre pneumologue, pédiatre cardiologue, généticien, orthopédiste pédiatrique, orthophoniste, diététicien, psychologue, assistante sociale) coordonnée par un médecin hospitalier.

Les objectifs du suivi sont :

- Le dépistage et/ou le suivi du RGO, des troubles alimentaires et de l'oralité, des troubles nutritionnels et de la croissance staturo-pondérale, des troubles respiratoires, des troubles orthopédiques et des difficultés psychologiques, familiales et scolaires ;
- L'organisation du relais avec la médecine adulte et la poursuite de la prise en charge à l'âge adulte ;
- L'optimisation de la prise en charge de proximité (hôpital, médecin traitant, rééducation, orthophonie, aide psychologique, structures de prévention de la petite enfance et médico-sociales).

Le suivi est recommandé à vie, plus rapproché dans la petite enfance, puis plus espacé ensuite, avec des consultations multidisciplinaires à des âges clefs : 3 mois (pré-diversification alimentaire), 18 mois, 6 ans (entrée à l'école primaire), 16-18 ans (transition chez l'adulte).

Le devenir respiratoire et digestif est surveillé par la réalisation d'examens paracliniques systématiques :

- pH-métrie ou pH-impédancemétrie sans traitement par IPP à l'âge d'1 an ;
- Explorations fonctionnelles respiratoires à l'âge de 7 à 9 ans ;
- Endoscopie digestive haute avec biopsies œsophagiennes étagées à l'âge de 1 an, 10 ans et 16-17 ans puis tous les 5 à 10 ans à l'âge adulte.

Ces examens peuvent aussi être réalisés à tout moment du suivi en fonction d'éventuels symptômes. A part un traitement systématique du RGO par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) durant la 1^{ère} année de vie ou jusqu'à l'âge de la marche, aucun traitement systématique n'est recommandé. Le PNDS est disponible en ligne

sur le site de l'HAS à l'adresse : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/20181212_pnds_atresie_de_loesophage_dec_2018_vf_charte.pdf. Le calendrier de suivi du PNDS, résumant le suivi médical et paramédical, est présenté en Figure 3.

Calendrier de suivi après la sortie de l'hôpital dans le cadre d'une atresie de l'œsophage										
Age	Chirurgien	Néonatalogue	Pédiatre	Psychologue	Diététicienne	Orthophoniste	Orthopédiste	ou médecine physique	Médecin adulte	Remarques
1 mois	X	(X)		(X)						
3 mois	X	X	X	X		X				Informations sur la diversification alimentaire
6 mois	(X)		X	(X)	(X)	(X)				
12 mois	X			X	(X)	X				Arrêt du traitement systématique anti-RGO
18 mois	X		X	X		X				
24 mois			X	(X)	(X)	(X)	(X)			
36 mois	X			(X)		X	(X)			
6 ans	X		X	X	X	X	X			Mise au point de l'état respiratoire avant l'entrée à l'école primaire
Consultation annuelle ou tous les 2 ans	X		X	X		X				
16/18 ans	X		X	X				X	X	Parler de la transition : assurer le transfert avec médecin adulte
Consultation tous les 5- 10 ans									X	Rythme des endoscopies digestives à adapter en fonction biopsies œsophagiennes

(X) consultation facultative

En bleu : consultation multidisciplinaire

Figure 3 : Calendrier de suivi après la sortie de l'hôpital dans le cadre d'une AO

Calendrier issu du Protocole National de Diagnostic et de Soins Atrésie de l'œsophage version décembre 2018

5. Objectifs du travail doctoral

La prise en charge de l'AO a beaucoup progressé au cours des 30 dernières années : d'une pathologie chirurgicale pédiatrique, elle est devenue une pathologie pluridisciplinaire (chirurgie viscérale, néonatalogie, gastroentérologie pédiatrique, pneumologie pédiatrique, ORL, orthophonie, psychologie, médecine physique et de réadaptation...), et le nombre de patients devenus adultes ne cesse de croître (Somppi et al., 1998; Zimmer et al., 2019). Accompagnant la baisse de la mortalité, l'augmentation de la morbidité s'explique par l'augmentation de l'espérance de vie et la recherche systématique des complications par la mise en place d'un suivi pédiatrique systématique (https://www.has-sante.fr/jcms/c_715169/fr/atresie-de-l-oesophage). La majorité des complications digestives sont décrites dans la littérature, mais les études prospectives en population sont rares. Les facteurs de risque de ces complications digestives sont le plus souvent étudiés à court terme, chez l'adulte ou dans des populations d'âge hétérogène.

Le registre national de l'AO a inclus depuis 2008 tous les enfants nés en France métropolitaine et en outre-mer avec une atrésie de l'œsophage, en collectant leurs données à la naissance et à l'âge d'un an. Des données à l'âge de 6 ans ont également été collectées dans la cohorte nichée des enfants issus du registre et nés en 2010, 2011 et 2012. Le suivi de la cohorte globale et de la cohorte nichée représente une opportunité unique de mieux comprendre les complications digestives à court et moyen terme en population.

L'objectif général du travail doctoral était d'étudier les complications digestives et leurs déterminants à court et moyen terme chez les enfants nés avec une AO, à l'échelle de la population française.

Les recherches ont été consacrées à trois complications digestives évaluées à trois périodes différentes de la vie :

- La 1^{ère} étude concerne la prévalence du dumping syndrome à l'âge de 3 mois ;
- La 2^{ème} étude concerne les facteurs de risque de sténose anastomotique à l'âge de 1 an ;
- La 3^{ème} étude partie concerne les facteurs de risque de reflux gastro-œsophagien à l'âge de 6 ans.

Partie 2. Méthodes

1. Source de données

1.1 La cohorte multicentrique DUMPING SYNDROME

Grâce au fonctionnement en réseau national autour du centre de référence CRACMO décrit ci-dessous (*voir 1.2 Le registre national de l'AO*) et après plusieurs années de recueil national multicentrique de données de patients avec AO, les centres suivants, qui accueillent le plus de naissances avec AO, ont accepté de participer à ce travail (Grenoble, Lille, Lyon, Nantes, Paris, Rennes et Strasbourg). Pendant 3 années consécutives, en parallèle du registre, une étude interventionnelle de cohorte a été menée chez les enfants opérés d'une AO de type III à l'âge de 3 mois \pm 15 jours dans les 7 centres précités et - grâce à une collaboration internationale - à Sydney (Centre de référence universitaire australien).

Les données collectées concernaient la période périnatale, les antécédents, les caractéristiques de l'AO, le type de chirurgie et la période post-opératoire, ainsi que les informations médicales (alimentation, croissance, histoire clinique et symptomatologie). Des données cliniques étaient aussi relevées au moment de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HPO) (Annexe 2).

1.2 Le registre national de l'AO

La majorité des travaux décrits dans cette thèse s'appuie sur le registre RENATO (registre national de l'AO). Créé en 2008, il est hébergé par le CHU de Lille, où est également localisé le centre de référence CRACMO. Il inclut les données de tous les enfants nés en France avec une AO depuis sa création, à la naissance et à un an, grâce à la collaboration des centres experts et du PMSI, garantissant l'exhaustivité

des données. C'est le seul registre de l'atrésie de l'œsophage en population en Europe et le plus important au monde, comportant actuellement plus de 2100 patients.

Les objectifs généraux de ce registre sont (Sfeir et al., 2015) :

- De déterminer la prévalence des naissances vivantes avec AO en France ;
- D'étudier la répartition géographique de l'AO en France métropolitaine et outre-mer ;
- De déterminer le taux de survie et la morbidité durant la 1^{ère} année de vie ;
- D'étudier les facteurs influençant la survie et la morbidité à court terme ;
- D'étudier l'influence du diagnostic prénatal sur la survie et la morbidité à court terme ;
- D'étudier l'état digestif et respiratoire dans l'AO à l'âge d'un an.

Deux questionnaires colligeant les données à la naissance et à un an ont été établis par un comité national d'experts (néonatalogues, obstétriciens, épidémiologistes, chirurgiens et pédiatres) et révisés après 6 mois d'utilisation par le panel des utilisateurs (pédiatres, chirurgiens, néonatalogues, obstétriciens). Ils sont remplis par chaque centre participant (papier ou e-CRF), avec l'aide si nécessaire, pour la collecte et le monitoring des données, d'un assistant de recherche clinique (ARC) qui se déplace à la demande.

Les données collectées à la naissance incluent l'origine géographique, la période anténatale, les caractéristiques néonatales du patient, les malformations associées, l'intervention chirurgicale et le devenir post-chirurgical jusqu'à la 1^{ère} sortie de l'hôpital (Annexe 3). A l'âge d'un an, les données collectées incluent les complications

survenues depuis la sortie d'hospitalisation, la nécessité d'intervention chirurgicale associée ou non à l'AO, les hospitalisations intercurrentes, la croissance staturo-pondérale et l'alimentation (Annexe 4).

Toutes les données sont revues par l'ARC et le chirurgien référent du registre (Dr Sfeir, CHU de Lille). Un rappel aux équipes des patients dont les données sont manquantes est réalisé par l'ARC si nécessaire. Lorsque des incohérences ou des données manquantes sont retrouvées, le centre correspondant est contacté pour résoudre le problème. De 2008 à 2011, le logiciel Excel 2010 était utilisé. Depuis 2012, la saisie est informatisée et en ligne pour tous les centres du registre, grâce à l'élaboration d'une base de données électronique (e-CRF).

L'exhaustivité des inclusions est atteinte grâce à la participation volontaire de toutes les équipes de chirurgie néonatale et de soins intensifs néonataux du système national de soins (centres de soins tertiaires). Le seul critère d'inclusion dans le registre est le suivant : naissance vivante avec AO en France métropolitaine ou d'outre-mer.

Le registre a été approuvé par la commission nationale informatique et libertés (CNIL) en 2008 et validé par le comité national des registres (CNR) depuis 2008, renouvelé tous les 5 ans depuis (dernier renouvellement obtenu en avril 2021). Toutes les données sont anonymisées, et les parents des patients sont informés des objectifs du registre. Le registre est enregistré sur le site américain ClinicalTrialsGov par le numéro NCT02883725.

1.3 La cohorte nichée COMAD6

Pour les enfants nés avec une AO en 2010, 2011 et 2012, les données ont également été collectées à 6 ans, grâce à l'obtention d'une bourse de recherche de la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) : COMAD (aide au financement d'une Cohorte nationale sur les Maladies de l'Appareil Digestif).

Les objectifs de la cohorte nichée étaient :

- D'évaluer la prévalence des troubles digestifs hauts (RGO / dysphagie) à l'âge de 6 ans dans l'AO ;
- D'identifier les facteurs associés à la survenue des troubles digestifs hauts (RGO / dysphagie) dans cette même population
- D'évaluer la qualité de vie, l'état nutritionnel, et la fréquence des complications respiratoires dans cette même population ;

Les données collectées concernaient la période entre 12 mois et 6 ans : découverte d'une autre malformation associée, mode d'alimentation, RGO, suivi endoscopique, SA, état nutritionnel, symptômes digestifs, état respiratoire, anomalies orthopédiques, scolarité, qualité de vie (Annexe 5). L'échelle de qualité de vie utilisée était l'échelle PedsQL™ (Varni et al., 2001). Elle comporte 4 sous-échelles (fonctionnement physique, fonctionnement émotionnel, fonctionnement social et fonctionnement scolaire) qui permettent de calculer des scores d'échelle (score de fonctionnement physique, score de fonctionnement émotionnel, score de fonctionnement social et score de fonctionnement scolaire). D'après ces 4 scores, on peut calculer deux scores « récapitulatifs » (un score de santé psycho-sociale (comprenant les items de fonctionnement émotionnel, social et scolaire) et un score de santé physique (identique au score de fonctionnement physique) (Annexe 6).

2. Méthodologie statistique

Cette partie a pour but de décrire deux des méthodes statistiques utilisées dans les travaux de cette thèse : l'ajustement sur le centre et l'imputation multiple. Ces deux méthodes particulières ont été utilisées dans les travaux issus du registre RENATO, afin de s'adapter à certains de ses défauts, par les biostatisticiens de l'équipe du Pr Duhamel du CHU de Lille en étroite interaction avec l'équipe de gastro-entérologie pédiatrique.

L'ajustement sur le centre permet de prendre en compte le fait que les données proviennent de différents centres et que les données des enfants qui viennent d'un même centre sont un peu corrélées entre elles. Les différents facteurs prédictifs ont été testés à l'aide d'un modèle de régression logistique qui incluait le centre de provenance des données comme un effet aléatoire, afin d'en gommer l'effet.

L'imputation multiple permet de tenir compte de tous les patients, sans devoir en exclure à cause de données manquantes. Cette technique permet « d'attribuer » de façon aléatoire un résultat d'une donnée qui est manquante, sous forme de dix jeux de données successives, permettant une prédiction du résultat manquant plus précise. En effet, on n'aurait pas pu inclure dans le modèle un patient ayant une donnée de variable manquante, ce qui n'aurait pas permis de garder des populations aussi importantes pour les deux travaux portant sur le registre RENATO.

Partie 3. Morbidité digestive à 3 mois : le dumping syndrome

Le rationnel de cette étude est développé dans l'introduction générale du présent manuscrit. La partie sur le dumping syndrome (DS) se situe page 26. La publication dont cette étude a fait l'objet est disponible en annexe (Annexe 9).

L'objectif principal de ce travail était de déterminer la prévalence du DS à l'âge de 3 mois chez les nourrissons opérés à la naissance d'une AO avant toute chirurgie anti-reflux. Les objectifs secondaires étaient d'en décrire les symptômes et caractéristiques cliniques et d'en déterminer les facteurs de risque.

1. Méthodes

Une étude prospective multicentrique a été menée entre Mars 2013 et Septembre 2016 dans 7 centres hospitalo-universitaires français affiliés au CRACMO et au registre RENATO (Grenoble, Lille, Lyon, Nantes, Paris, Rennes et Strasbourg) et dans le centre de référence universitaire australien (Sydney).

Pour être éligibles à l'étude, les patients devaient : 1) avoir été opérés à la naissance d'une AO de type III selon la classification de Ladd dans un des centres précités pendant la période d'étude ; 2) être âgés de 3 mois \pm 2 semaines et peser \geq 4,150 kg au moment de l'HPO (afin d'être en deçà du volume maximal des prélèvements sanguins autorisé chez le nourrisson) ; 3) ne pas avoir reçu de prokinétique dans les 72 heures précédant la réalisation de l'HPO. Les patients ayant une pathologie pouvant être associée au DS (microgastrie, dysautonomie, chirurgie de l'intestin grêle) ou pouvant affecter la régulation glycémique (diabète néonatal,

hyperinsulinisme) n'étaient pas inclus dans l'étude, de même que les patients traités par une molécule qui pouvait modifier la motricité gastrique (dompéridone, érythromycine, baclofène) ou qui ne l'avaient pas suspendu au moins 72 heures avant le test. S'ils étaient administrés auparavant, les médicaments anti-sécrétoires (inhibiteurs de la pompe à protons, anti-H2) étaient poursuivis durant l'étude.

Chaque patient consécutif, né dans un des 8 centres participants, dont les parents acceptaient de participer à l'étude, était inclus. A l'inclusion, les données sur la période périnatale, les antécédents familiaux et personnels, les caractéristiques de la malformation œsophagienne et de la chirurgie de remise en continuité de l'AO, ainsi que les complications péri- et post-opératoires étaient collectées. L'anastomose retardée était définie par une anastomose réalisée après le 15^{ème} jour de vie, en l'absence de prématurité ou de cardiopathie ; l'anastomose difficile et l'anastomose sous tension étaient définies *a priori* par le chirurgien, lors de la remise en continuité, et consignée à ce moment-là dans le compte rendu opératoire. La visite d'évaluation était planifiée entre 2,5 et 3,5 mois. L'histoire clinique à partir de la visite d'inclusion, le type d'alimentation, les traitements actuels ou antérieurs étaient relevés ; un examen clinique et des mesures anthropométriques (poids, taille et périmètre crânien) étaient réalisés.

Un questionnaire sur les symptômes gastro-intestinaux éventuellement présentés par l'enfant était posé aux parents : signes cliniques d'œsophagite (douleur durant un repas se traduisant par une irritabilité, des pleurs, une attitude en hyperextension) ; des « coliques » (pleurs inconsolables durant plus de 3 heures par jour, plus de 3 jours par semaine, durant plus de 3 semaines) (Benninga et al., 2016; Wessel et al., 1954).

Les signes cliniques compatibles avec une hyperglycémie précoce (survenant dans la 1^{ère} heure après la prise orale) étaient relevés : diarrhée postprandiale (survenue de selles liquides dans l'heure suivant le repas), douleurs abdominales, ballonnement ; de même que les signes cliniques compatibles avec une hypoglycémie tardive (survenant entre 1 et 3 heures après la prise orale) : pâleur, hypotonie, agitation, crises convulsives, somnolence, transpiration. Les données étaient collectées dans des case report forms (CRF), anonymisées, vérifiées et l'analyse était centralisée au centre d'investigation clinique pédiatrique (CIC) du CHU de Lille.

L'HPO était réalisée après un minimum de 4 heures de jeûne. Une dose de 1,75 g/kg de glucose était administrée par la bouche. La concentration capillaire en glucose (glycémie capillaire) était ensuite mesurée toutes les 30 minutes de T₀ à T₁₂₀ (2 heures), puis toutes les heures jusque T₂₄₀ (4 heures). Pour vérifier la fiabilité des mesures de glycémie capillaire, une glycémie veineuse était prélevée simultanément aux deux premières mesures (T₀ et T₃₀) (COBAS® 8000, Roche Diagnostics, Meylan, France). L'HPO était interrompue si le patient avait une hypoglycémie (<0,6 g/L) ou des signes cliniques d'hypoglycémie. Le DS était défini par la survenue d'une hyperglycémie précoce (> 1,8 g/L entre l'ingestion et 30 minutes ; > 1,7 g/L entre 30 et 60 minutes) et/ou d'une hypoglycémie tardive (< 0,6 g/L au-delà d'une heure) selon la définition de Guthrie *et al.* (Guthrie et al., 1973). Il s'agissait d'un DS précoce si seule l'hyperglycémie précoce était retrouvée, d'un DS tardif en cas d'hypoglycémie tardive isolée et d'un DS typique si les deux types d'hyperglycémie étaient associés. Si l'HPO concluait à un DS, de la fécule de maïs (0,5 g/kg/repas crue, au début du repas) était prescrite pour une durée d'au moins 6 mois.

La douleur liée au prélèvement sanguin était prévenue par un prélèvement fait alors que l'enfant était dans les bras d'un de ses parents, avec une petite dose de glucose orale ou l'utilisation de la crème anesthésique (EMLA®). Le volume total de sang prélevé était limité à moins de 9 mL/kg (« European Union. Ethical Considerations for Clinical Trials on Medicinal Products Conducted with the Paediatric Population », 2008).

Analyse statistique

Le calcul a priori du nombre de patients à inclure était de 40, pour obtenir une puissance statistique suffisante (c'est à dire 85%), basée sur une prévalence attendue de DS de 30% dans la population des enfants avec AO (6). Les analyses statistiques étaient réalisées à l'aide du logiciel GraphPad Prism 7.

Les résultats étaient exprimés en moyenne \pm déviation standard (DS). Les caractéristiques de chaque groupe étaient comparées en utilisant des tests t de Student ou des tests de Mann-Whitney pour les valeurs quantitatives et des tests exacts de Fisher ou des tests du Chi-deux pour les valeurs qualitatives. Des valeurs de $p < 0,05$ étaient considérées statistiquement significatives. Seules les HPO contenant au moins 5 mesures de glycémie étaient prises en compte dans l'analyse.

Ethique

L'étude était approuvée en France (Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest France) et en Australie (Sydney Children's Hospital Network Human Research Ethics Committee). Elle a reçu l'autorisation n° 2010-A00217-32 de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Elle est enregistrée sous le numéro NCT02525705 du site internet *ClinicalTrials.Gov*. Un consentement écrit

éclairé était obtenu des parents. Le protocole de l'étude était conforme aux directives éthiques de la Déclaration d'Helsinki de 1975 comme en reflète l'approbation *a priori* du comité de recherche sur l'Homme du CHU de Lille.

2. Résultats

Caractéristiques de la population

Aucun des patients présélectionnés n'avait de critère d'exclusion. Quarante et un nourrissons étaient inclus, parmi lesquels 38 ont eu une HPO. Aucune HPO ne comportait plus d'un résultat de glycémie manquant. Les caractéristiques de la population étudiée sont détaillées dans le tableau I. L'HPO ne pouvait pas être réalisée chez 3 patients à cause de l'impossibilité d'ingérer la totalité de la dose de glucose (n=1), ou de l'échec de la pose de voie veineuse (n=2). Aucun des 38 patients inclus n'a présenté de symptôme durant la réalisation du test.

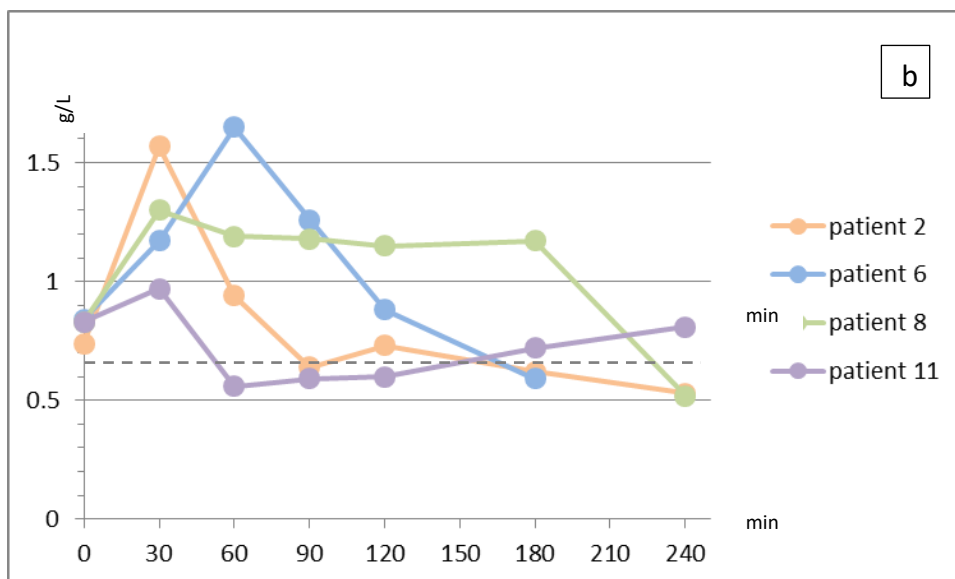
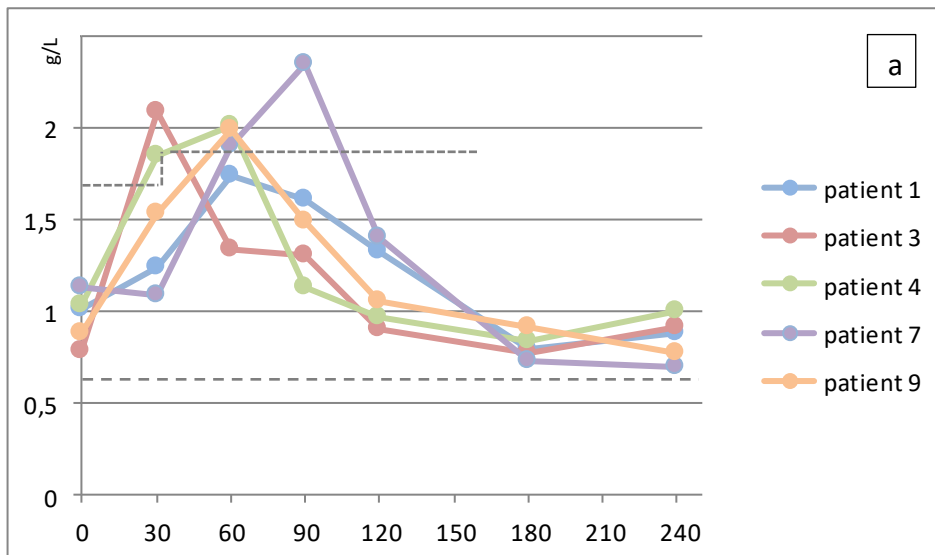
Tableau I : Caractéristiques cliniques de la population

AG : Age gestationnel DS+ : Patients avec dumping syndrome, DS- : Patients sans dumping syndrome, HPO : hyperglycémie provoquée par voie orale, DS : Déviation standard

	Population totale (n=38)	DS+ (n=11)	DS- (n=27)	p
Poids de naissance (kg) (moyenne±DS)	2,8 (± 0,58)	2,8 (± 0,56)	2,8 (± 0,69)	0,98
Prématurité (AG < 37 semaines)	10	1	9	0,11
Malformation(s) associée(s)	20	6	14	0,99
Nutrition entérale (bolus)	4	3	1	0,065
Signes cliniques suggestifs de DS précoce ou tardif à l'interrogatoire	20	7	13	0,38
Age à l'HPO (jours) (moyenne ±DS)	93,5 (± 12,3)	96,5 (± 7,4)	93,5 (± 17,9)	0,67
Poids à l'HPO (kg) (moyenne±DS)	5,16 (± 0,74)	5,4 (± 0,64)	5,1 (± 0,76)	0,18

Prévalence du DS

Onze des 38 enfants (29%) avaient une HPO anormale (Figure 4) : 5 avaient une hyperglycémie précoce isolée (Figure 4a), 4 une hypoglycémie tardive isolée (Figure 4b), et 2 à la fois une hyperglycémie précoce et une hypoglycémie tardive (Figure 4c).



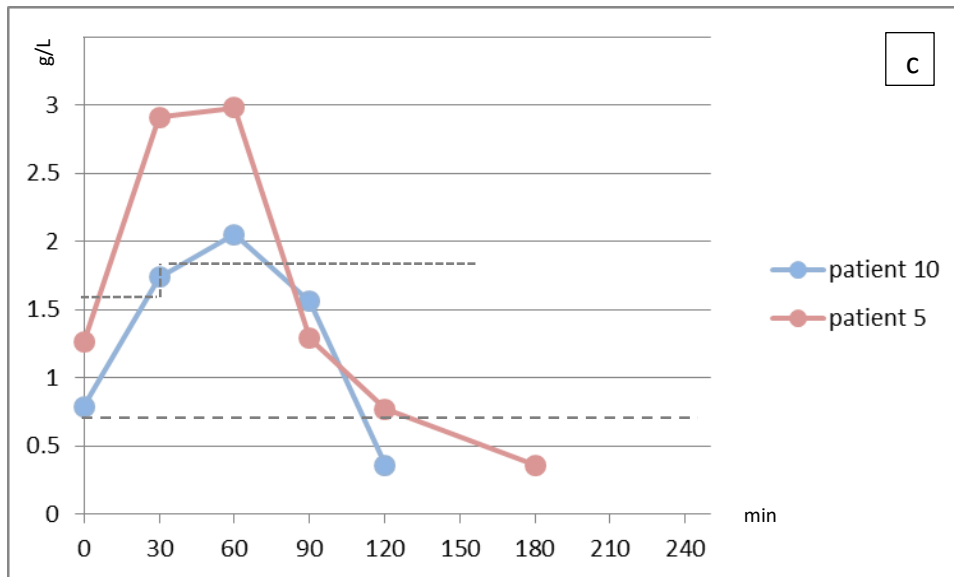


Figure 4 : Variations de la glycémie en fonction du temps chez les 11 patients de l'étude avec HPO anormale

a : Variations de la glycémie avec le temps chez les 5 patients avec hyperglycémie précoce (DS précoce)

b : Variations de la glycémie avec le temps chez les 4 patients avec hypoglycémie tardive (DS tardif)

c : Variations de la glycémie avec le temps chez les 2 patients avec hyperglycémie précoce et hypoglycémie tardive (DS typique)

Axe X : temps après l'ingestion de glucose (min), axe Y : glycémie (g/L)

---- représente les limites hautes et basses de glycémie considérée comme normale

Caractéristiques des nourrissons avec DS (n=11)

L'âge gestationnel moyen (\pm DS) était de $38\pm 1,7$ semaines. Le poids moyen lors de l'HPO (\pm DS) était de 5,4 kg ($\pm 0,64$), non différent du poids moyen des enfants avec HPO normale 5,1 kg ($\pm 0,76$) (Tableau 1). Six enfants avaient au moins une malformation associée (Tableau 1) dont 2 cas de syndrome de VACTERL. Concernant la chirurgie, aucun des 11 patients n'avait eu d'anastomose retardée ou difficile ; pour seulement 2 patients, l'anastomose était considérée sous tension par le chirurgien. L'histoire post-opératoire était compliquée pour un seul des 11 patients en raison d'un lâchage de suture. Chez ces 11 patients avec une HPO anormale, 4 étaient

asymptomatiques, dont 3 avec une hypoglycémie tardive. Les 2 patients avec DS typique (hyperglycémie précoce et hypoglycémie tardive) étaient symptomatiques ; 4 des 5 patients avec un DS précoce avaient au moins un signe clinique suggestif d'hypoglycémie tardive et aucun suggestif d'hyperglycémie précoce ; et le seul patient avec DS tardif symptomatique avait des signes cliniques suggestifs d'hypoglycémie tardive et des pleurs inconsolables. La fréquence et la sévérité des symptômes n'étaient pas plus élevées dans le groupe avec DS que dans le groupe sans DS.

Caractéristiques des nourrissons sans DS (n=27)

Neuf nourrissons étaient nés prématurément (< 37 SA) et l'âge gestationnel moyen était de $37 \pm 2,5$ semaines. Quatorze enfants avaient au moins une malformation associée, dont 3 cas de syndrome de VACTERL. Concernant la chirurgie, 1 patient avait eu une anastomose retardée, 1 une anastomose difficile ; pour 4 patients, l'anastomose était considérée sous tension par le chirurgien. L'histoire post-opératoire était compliquée pour 5 patients parmi lesquels 2 lâchages de suture. Treize des 27 enfants sans DS (48%) avaient des signes cliniques dont 5 des signes suggestifs d'hyperglycémie précoce, 1 d'hypoglycémie tardive isolée et les 7 autres une combinaison de signes suggestifs de l'une et de l'autre. Aucun des 27 enfants n'avait eu d'inconfort, de symptôme ou de complication associés à l'HPO ni de difficulté à tolérer le jeûne prolongé requis pour l'HPO.

Facteurs associés au DS

Aucune différence n'était retrouvée entre les deux groupes DS+ et DS- en ce qui concerne le sexe, la prématurité, le poids de naissance, les malformations associées, l'autonomie alimentaire, le poids lors de la réalisation du test, les caractéristiques

chirurgicales, les complications post-opératoires ou la présence de signes cliniques de DS précoce ou tardif (Tableau 1).

3. Discussion

Cette étude montre que le DS est présent à l'âge de 3 mois chez près d'un tiers des nourrissons opérés à la naissance d'une AO de type III, avant même toute chirurgie anti-reflux. Elle suggère aussi que les 2 observations de DS dans l'AO rapportées par Michaud *et al.* n'étaient pas fortuites (Michaud et al., 2010) et qu'il faut considérer le DS comme une complication propre à l'AO et indépendante de la réalisation préalable d'une intervention anti-reflux. Ces résultats ont permis d'intégrer cette complication dans le consensus des sociétés européenne et nord-américaine de gastro-entérologie pédiatrique (ESPGHAN : European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, NASPGHAN : North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), pouvant se manifester par des symptômes digestifs variés et non spécifiques : refus alimentaire, nausées, vomissements, pâleur, malaise, hypersudation, selles liquides (Krishnan et al., 2016).

Aucun facteur chirurgical (type d'anastomose, anastomose sous tension ou anastomose difficile) n'a pu être identifié. Le DS pourrait être expliqué par une lésion accidentelle du nerf vague durant la chirurgie, qui a des rapports anatomiques très proches avec l'œsophage (Figure 5) et/ou par les troubles de motricité intrinsèque (œsophagienne et/ou gastrique) associés à la malformation sous-jacente (Nakazato, Landing, et al., 1986; Qi et al., 1997, 1999; van Beek et al., 2017).

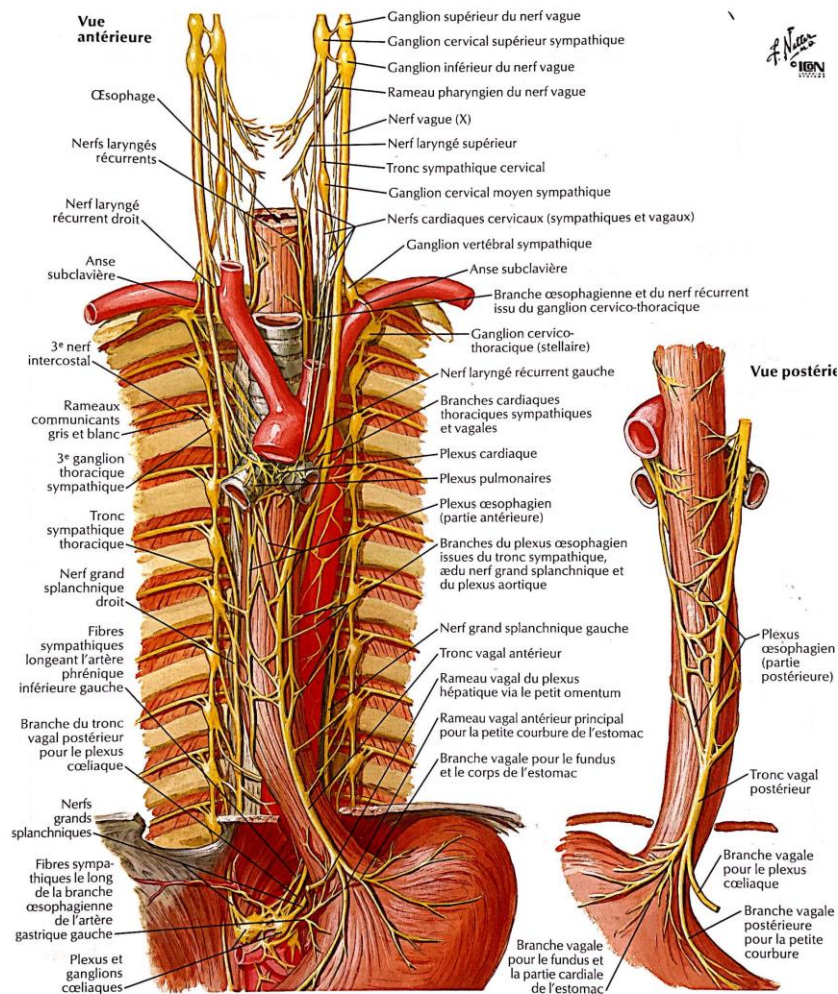


Figure 5 : Innervation de l'œsophage.

Planche d'anatomie 236 issue de l'Atlas d'anatomie humaine, 3^{ème} édition, F. Netter Ed Masson

En effet, il est suggéré que dans l'AO le trajet du nerf vague soit en position anatomique anormale et que ses ramifications soient moins nombreuses et de moins bonne qualité (Qi et al., 1997). Dans un modèle expérimental de rat avec AO/FOT induite par l'adriamycine, les anomalies observées chez les rats développant une AO étaient multiples. Elles incluaient des ramifications moins nombreuses des deux nerfs laryngés récurrents ; une déviation de la branche gauche du nerf vague de son trajet habituel sous-aortique, passant sous la FOT et y rejoignant la branche droite pour former un tronc nerveux unique sur le côté droit de l'œsophage ; et une diminution en

nombre des ramifications de ce tronc unique à la surface de la partie inférieure de l'œsophage (Qi et al., 1997). Ces anomalies anatomiques pourraient augmenter le risque de lésion per-opératoire du nerf vague (Duvoisin & Krishnan, 2017). Les vagotomies accidentelles provoquent une vidange rapide de l'estomac, point de départ physiopathologique de la symptomatologie cardio-vasculaire du DS (hypotension, tachycardie ou syncope) (*cf. la partie DS de 2.1 Physiopathologie des complications digestives p 22*). L'hyperosmolarité, qui provoque la distension de l'intestin grêle, est responsable des symptômes digestifs (douleurs abdominales, ballonnement, diarrhée). Les anomalies de la motricité intrinsèque impliquent les nerfs intra-muraux excitateurs et inhibiteurs de l'œsophage. En fait, le développement du plexus myentérique de l'œsophage et de l'estomac dans l'AO est supposé être anormal (ganglions plus grands, fibres nerveuses plus épaisses) (Nakazato, Landing, et al., 1986), ce qui peut affecter la fonction motrice de vidange gastrique (Duvoisin & Krishnan, 2017). La mise en évidence d'une HPO anormale, avant toute réparation chirurgicale, dans une FOT isolée (où une dysmotricité similaire à celle de l'AO a été rapportée) pourrait aider à clarifier le mécanisme sous-jacent du DS entre les hypothèses « anatomique » et post-chirurgicale (van Beek et al., 2017). De meilleures connaissances de la physiopathologie des anomalies de la fonction motrice gastrique dans l'AO pourraient faciliter la prise en charge thérapeutique du DS. Une évaluation comparative de la vidange gastrique chez les patients opérés d'une AO avec et sans DS pourrait être informative. De telles évaluations sont difficiles chez les nourrissons de cet âge, qui constituent une population très protégée pour la recherche clinique.

Aucun signe clinique spécifique de DS n'a pu être identifié dans notre cohorte. Chez l'enfant, les signes cliniques de DS sont, pour la plupart, précoces et non spécifiques

(difficultés alimentaires, douleurs abdominales, irritabilité, nausées, pleurs), liés aux mouvements osmotiques de fluides depuis le compartiment intra-vasculaire vers la lumière intestinale ou à l'hypoglycémie postprandiale tardive (Ng et al., 2001; Romeo et al., 2000). Tous ces symptômes sont fréquemment observés dans l'AO et peuvent être liés non seulement au DS mais aussi à la dysmotricité œsophagienne, aux anomalies de la vidange gastrique, au RGO ou à une sténose de l'anastomose.

Aucun suivi systématique des anomalies observées à l'HPO n'a pu être réalisé dans notre série. Néanmoins, une 2^{ème} HPO réalisée 6 mois après la 1^{ère} chez 3 patients avec DS qui n'étaient plus symptomatiques sous fécule de maïs, s'est avérée normale. Il n'existe aucune étude évaluant le devenir à long terme du DS, quelle que soit sa cause. Ces anomalies semblent transitoires, notamment chez les patients avec AO, et le devenir au long cours du DS dans l'AO nécessite d'être étudié. Nous suggérons de traiter chaque patient ayant une HPO anormale et de vérifier, par une 2^{ème} HPO à l'arrêt de traitement, entre l'âge de 6 mois et 1 an, si les anomalies persistent.

En l'absence de traitement, le DS peut avoir des conséquences délétères. Les diarrhées post-prandiales, les douleurs abdominales et les ballonnements peuvent être responsables de difficultés alimentaires et d'une altération de la qualité de vie des enfants et des parents. Les hypoglycémies répétées peuvent causer des complications mettant la vie du patient en danger comme des crises convulsives ou des troubles de conscience, et entraîner des séquelles neurologiques (McNeilly & McCrimmon, 2015; Seaquist, 2015). De plus, le DS peut être responsable à long terme d'une anorexie et/ou de difficultés de croissance, ce qui n'a pas pu être testé dans notre population, en raison de la durée insuffisante du suivi. Le caractère non

spécifique des symptômes présentés, la gravité potentielle des complications et la fréquence du DS justifient selon nous un dépistage systématique du DS chez tout nourrisson opéré d'une AO.

Nous avons choisi de réaliser l'HPO à l'âge de 3 mois, âge auquel l'autonomie alimentaire est acquise chez la majorité des patients avec AO. En effet, 90% des patients inclus dans cette étude n'avaient, à l'inclusion, pas ou plus de support nutritionnel entéral. Cependant, il est possible que certains nourrissons aient pu avoir un DS, avant l'âge de 3 mois, spontanément résolutif et que la fréquence de 30 % de DS soit sous-estimée.

Pour mettre en évidence le DS, notre choix s'est porté sur l'HPO, qui est considérée comme le test diagnostique de référence (Calabria et al., 2011; van der Kleij et al., 1996). Les critères diagnostiques du DS ne sont pas consensuels. Plusieurs auteurs considèrent que l'hypoglycémie post-prandiale spontanée isolée, reflète plus la physiologie que la séquence hyperglycémie précoce-hypoglycémie tardive dans les suites d'une HPO, et permet le diagnostic de DS (van der Kleij et al., 1996), alors que d'autres défendent la réalisation systématique d'une HPO (Bufler et al., 2001; Samuk et al., 1996). Il n'existe aucune valeur seuil d'HPO établie pour le diagnostic de DS et nous avons utilisé les normes proposées par Guthrie *et al.* (Guthrie et al., 1973) ce qui est discutable, car elles ont été déterminées dans le cadre du diabète. Aucune étude n'a permis d'établir de critères consensuels d'anomalies de l'HPO chez le nourrisson avec DS ; à ce jour, un tel protocole ne serait pas éthiquement recevable (réalisation d'un examen non usuel à des nourrissons, pouvant être responsable d'effets secondaires, de douleurs, d'inconfort et nécessitant le prélèvement d'une quantité de

sang non négligeable). La mesure discontinue de la glycémie est une des limitations inhérentes à l'HPO. Les DS précoces et tardifs ont été délibérément séparés, afin de mieux corrélés les symptômes avec les changements glycémiques. Il est possible que l'HPO, puisqu'elle est discontinue et les variations glycémiques rapides et transitoires, n'ait pas permis de diagnostiquer l'hyperglycémie précédant l'hypoglycémie et inversement. Ceci a pu mener à une catégorisation erronée des patients dans chacun des groupes. Le diagnostic de telles anomalies pourrait probablement bénéficier de l'enregistrement continu de la glycémie par l'utilisation du holter glycémique (Ueda et al., 2013). Ce dispositif, facilement disponible et d'utilisation validée dans le diabète chez l'enfant, le suivi néonatal des nouveau-nés de mère diabétique ou chez le nouveau-né prématuré est simple d'utilisation (Battelino et al., 2019; Beardsall et al., 2021). A l'aide d'un capteur sous-cutané, il enregistre de façon continue les concentrations de glycémie interstitielle pour une durée pouvant atteindre plusieurs semaines, et est utilisable en ambulatoire.

4. Conclusion

Cette étude montre que les patients avec AO sans antécédent de chirurgie anti-reflux sont à risque de DS. Comme le DS peut être responsable de conséquences sérieuses sur la santé et le développement staturo-pondéral à court, moyen et long terme, et que ses symptômes ne sont pas spécifiques, nous proposons la réalisation d'une HPO chez tous les nourrissons opérés à la naissance d'une AO à 3 mois de vie. Si un DS est retrouvé, un traitement et une surveillance clinique spécifique du DS avec une augmentation de la fréquence des consultations doivent être proposées (par exemple une fois par trimestre jusqu'à résolution du DS au lieu d'une consultation annuelle). Cette surveillance doit être axée sur la recherche systématique des symptômes digestifs et d'hypoglycémie et le suivi attentif de la courbe de croissance staturo-pondérale. Un traitement, par fécule de maïs en première intention, doit être proposé pour une durée d'au moins 6 mois. D'autres données sur une plus grande cohorte de patients sont nécessaires pour étayer ces conclusions et établir des recommandations plus claires.

Partie 4. Morbidité digestive à 1 an : la sténose de l'anastomose

Le rationnel de cette étude est développé dans l'introduction générale du présent manuscrit. La partie sur la sténose de l'anastomose (SA) se situe page 28.

L'objectif principal de ce travail était de définir les facteurs de risque de SA, de SA récurrente et de SA réfractaire. Les objectifs secondaires étaient de déterminer de façon prospective la prévalence de la SA en population, et d'établir si la SA est associée ou non à la chirurgie anti-reflux.

1. Méthodes

Patients

Une étude multicentrique, prospective, longitudinale, observationnelle a été menée pendant 8 ans, de janvier 2008 à décembre 2015 dans les 32 CHU et 4 centres hospitaliers généraux agréés pour la chirurgie néonatale en France. Afin d'étudier l'effet de l'expérience des centres (nombre de cas) sur la prévalence de la SA, les centres étaient *a priori* classés en deux catégories : « grand » et « petit » centre en fonction de leur médiane du nombre d'AO opérés pendant la période étudiée : les grands centres étaient ceux qui avaient recruté plus de 28 patients durant la période de l'étude. Afin de tester un éventuel effet sur la prévalence de la SA de l'amélioration de la prise en charge globale de l'AO en France sur la période d'étude (« effet-temps »), celle-ci était divisée en deux périodes de 4 ans (2008-2011 et 2012-2015). Chaque enfant consécutif né avec une AO dans un des centres durant la période d'étude, dont les parents ne s'opposaient pas à la participation au registre, était inclus prospectivement dans l'étude. Les patients décédés avant l'âge de 12 mois, ceux avec

une double FOT, ceux qui avaient eu leur 1^{ère} dilatation endoscopique d'une SA après l'âge d'un an, les patients perdus de vue, les patients ayant nécessité un remplacement œsophagien (plastie colique) et ceux pour qui les données étaient manquantes étaient exclus de l'étude.

Collecte des données

Deux questionnaires spécifiques ont été utilisés pour recueillir des informations sur les nourrissons à la naissance et à l'âge d'un an. Ces questionnaires ont été validés avant leur utilisation par un comité national multidisciplinaire d'experts incluant épidémiologistes, obstétriciens, néonatalogues, chirurgiens et pédiatres. Les questionnaires étaient remplis de façon prospective par les centres sur la base du volontariat. Un ARC aidait chaque centre dans la collection des données si besoin. Un médecin et un ARC vérifiaient chaque questionnaire et les données informatisées correspondantes. Lorsque des incohérences étaient retrouvées ou des données étaient manquantes, le centre concerné était contacté. La méthodologie du registre est décrite dans la partie *Méthodes* à partir de la page 40 du présent document.

A la naissance, on collectait des informations concernant : la période périnatale (informations anténatales, et accouchement), les antécédents familiaux, la naissance, les malformations associées dont le syndrome VACTERL (anomalies Vertébrales, malformation Ano-rectale, anomalie Cardiaque, FOT, anomalies Rénales ou des membres (Limbs)), défini par l'association d'au moins deux malformations précitées en plus de l'AO ; les caractéristiques de la malformation œsophagienne (AO pure ou associée à une FOT (AO/FOT)) ; la chirurgie initiale et les gestes associés ; les complications post-opératoires jusqu'à la sortie à domicile ; et le traitement à la sortie d'hospitalisation. A l'âge d'un an, on collectait, lors du suivi habituel, des informations

concernant : les complications, les nouvelles hospitalisations, incluant celles pour des dilatations d'une SA, la croissance et le type d'alimentation. La prématurité était définie par un terme inférieur à 37 semaines d'âge gestationnel. Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) était défini par un poids inférieur au 10^{ème} percentile des courbes de référence françaises AUDIPOG (Mamelle et al., 1996).

Les données étaient reportées dans des questionnaires et anonymisées, vérifiées et collectées de manière centralisée et informatisée dans une base de données hébergée au CHU de Lille.

L'anastomose sous tension était définie par le chirurgien au moment de la réparation ; l'anastomose retardée était définie par une impossibilité à réaliser une anastomose des deux culs de sac œsophagiens dans les 15 jours suivant la naissance, uniquement pour des raisons anatomiques (excluant ainsi les raisons comme l'extrême prématurité ou les malformations cardiaques sévères) (François et al., 2019).

La SA était définie radiologiquement (Transit œsogastroduodéal (TOGD)) et/ou par endoscopie, selon les recommandations européennes et nord-américaines sur l'AO, comme un rétrécissement relatif du diamètre œsophagien au niveau de l'anastomose chez un enfant présentant une gêne fonctionnelle significative ou des symptômes associés. Aucune sténose œsophagienne de découverte fortuite sans symptôme ni de rétrécissement de calibre œsophagien découvert lors d'un examen systématique n'était pris en compte (Krishnan et al., 2016). La sténose récurrente était définie par la nécessité d'au moins 3 dilatations (Krishnan et al., 2016) et la sténose réfractaire par la nécessité d'au moins 5 dilatations (Thomson et al., 2017), selon deux consensus récents. Les SA n'étaient pas recherchées de façon systématique, mais uniquement en cas de symptôme évocateur chez chacun des patients inclus.

Les analyses étaient menées pour tous les cas de SA, pour les SA récurrentes et réfractaires dans le sous-groupe des AO/FOT, afin d'homogénéiser l'échantillon et de pouvoir tester le facteur de risque « AO pure » sur la survenue de la SA.

Ethique

Le registre national de l'AO est un registre en population, créé dans le cadre du plan national français maladies rares, qui collecte prospectivement les données de tous les enfants nés en France avec une AO depuis le 1^{er} Janvier 2008. Le registre a été approuvé par le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTRIIS no. 08.297) et par la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL no. 908362). Toutes les données ont été utilisées anonymement, et les parents informés des buts et du type d'informations collectées ; ils étaient libres de participer ou non au registre. Le registre est déclaré sur ClinicalTrials.Gov (NCT02883725). Le registre est décrit dans la partie Méthodes, à partir de la page 40 du présent manuscrit.

Analyse statistique

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les taux de sténose (globale, récidivante, réfractaire) ont été estimés avec leur intervalle de confiance à 95%. Les comparaisons du taux de sténose selon la taille du centre et selon la période

d'inclusion ((2008–2011 ou 2012–2015) ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-deux.

La recherche des facteurs associés à une sténose (globale, récidivante, réfractaire) a été réalisée à l'aide d'un modèle linéaire mixte généralisé (distribution binomiale, fonction logit) en incluant le centre comme effet aléatoire. Les paramètres associés à une sténose au seuil de 20% ont été inclus dans une analyse multivariée réalisée à l'aide d'un modèle linéaire généralisé. Avant de développer le modèle multivarié, l'hypothèse de log-linéarité pour les variables continues a été vérifiée à l'aide des splines cubiques. L'absence de colinéarité entre les variables a également été vérifiée en calculant les facteurs d'inflation de variance. Les odds ratio ainsi que leur intervalle de confiance à 95% ont été calculés, en utilisant une augmentation d'une déviation standard pour les variables continues. L'association entre la sténose et la chirurgie anti-reflux a été évaluée, en utilisant un modèle linéaire mixte généralisé en incluant le centre comme effet aléatoire.

Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4). Les analyses statistiques ont été réalisées par l'Unité de Méthodologie - Biostatistiques du CHU de Lille.

2. Résultats

Population, caractéristiques de l'échantillon et prévalence de la SA

Parmi les 1279 enfants nés en France avec une AO entre 2008 et 2015, 1082 (86%) étaient inclus dans l'étude (Figure 6).

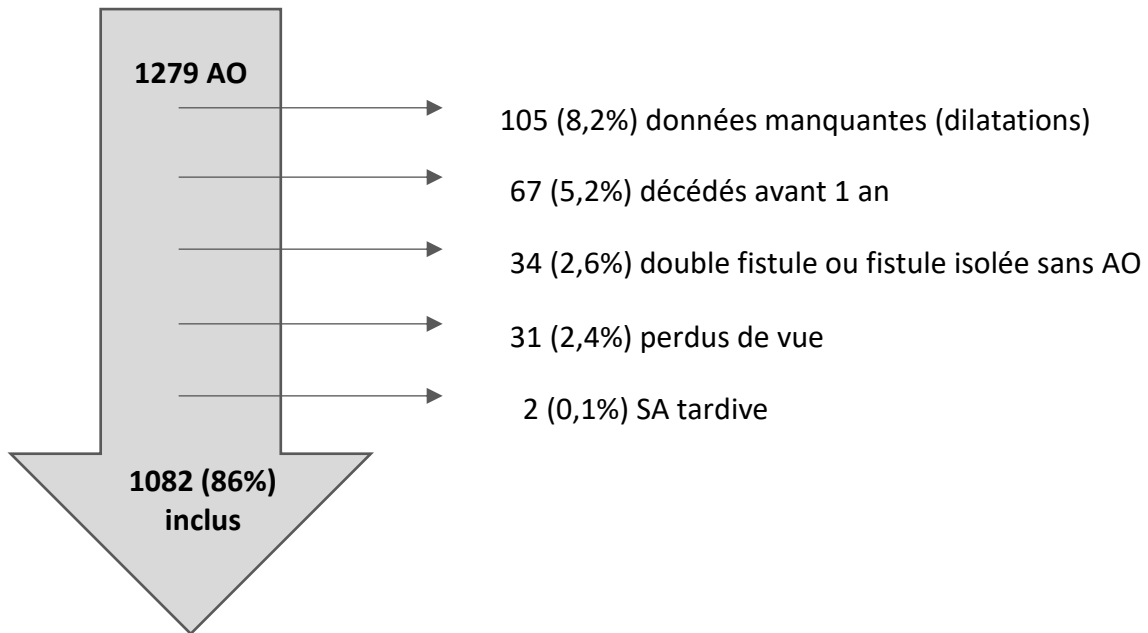


Figure 6 Diagramme de flux de l'étude (certains patients appartiennent à plus d'une catégorie d'exclusion)

Dans l'échantillon de l'étude, 59% (n=638) des enfants étaient des garçons, et 38% (n=405) étaient prématurés. Le poids de naissance moyen ((\pm DS) était de 2552 (\pm 701,3) g, et 35,1% (n=374) avaient un RCIU. Concernant l'AO, 92% (n=989) étaient des AO/FOT et 8% (n=86) des AO pures ; 52% (n=562) avaient au moins une malformation associée. Concernant la chirurgie initiale, 10,8% (n=113) avaient une anastomose retardée et 29,1% (n=294) une anastomose sous tension ; 91,1% (n=967) avaient eu une thoracotomie et 10,1% (n=109) une thoracoscopie (n=22 thoracoscopies avaient dû être converties en thoracotomie) ; 6% (n=65) avaient eu

une chirurgie anti-reflux dans la première année de vie ; et 85% (n=1087) étaient traités par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) durant la 1^{ère} année de vie.

La prévalence de la SA était de 23,2% [20,7–25,8] (n=251), incluant 106 cas de SA récurrente (42,2% des SA) et 42 cas de SA réfractaire (16,7% des SA). L'âge médian à la 1^{ère} dilatation était de 85 jours [44 à 180]. Les caractéristiques de la population étudiée sont détaillées dans le Tableau II.

Tableau II Caractéristiques de la population étudiée (n=1082) selon la présence ou non d'une sténose anastomotique (SA+ ou SA-).

Les valeurs sont exprimées en nombre (pourcentage) sauf mention contraire. RCIU = retard de croissance intra-utérin, AO/FOT = atrésie de l'œsophage avec fistule œso-trachéale

	SA+ (n=251)	SA- (n=831)	p=
Garçons	153 (61,0)	485 (58,4)	0,72
Prématurité	96 (38,6)	309 (37,9)	0,90
Poids de naissance moyen ± DS (g)	2533 (±685)	2558 (±707)	0,77
RCIU	90 (36,1)	284 (34,8)	0,67
Type d'AO selon Ladd			< 0,001
AO/FOT	214 (85,9)	775 (93,8)	
AO pure	35 (14,1)	51 (6,2)	
Malformation associée	140 (55,8)	422 (50,9)	0,17
Thoracotomie	225 (91,5)	742 (91,0)	0,65
Anastomose retardée	52 (21,2)	61 (7,6)	< 0,001
Anastomose sous tension	107 (44,6)	187 (24,2)	< 0,001

Il n'y avait pas d'effet-centre sur la survenue d'une SA ; la prévalence de la SA dans les petits centres était de 20,6% (n=46) *versus* 23,9% (n=205) dans les grands centres (p=0,31). Il n'y avait pas non plus d'effet-temps sur la fréquence de la SA, ni des sténoses récurrentes ou réfractaires, si l'on comparait la période d'étude initiale (2008-

2011) et plus tardive (2012-2015) (21,3% *versus* 24,9%, $p=0,16$; 8,2% *versus* 11,3%, $p=0,087$; 2,7% *versus* 5,0%, respectivement, $p=0,061$).

Facteurs de risque de SA

Les calculs des odds ratio (OR) pour chaque facteur de risque de SA testé dans l'échantillon total et le sous-groupe AO/FOT sont rapportés dans le tableau III. L'anastomose sous tension et l'anastomose retardée étaient les deux seuls facteurs de risque indépendants prédictifs de la survenue d'une SA dans l'échantillon total et dans le sous-groupe AO/FOT.

Tableau III Calculs des odds ratio pour chaque facteur prédictif testé en analyse uni et multivariée dans l'échantillon total d'AO et dans le sous-groupe AO/FOT

OR, odds ratio ; IC 95% CI, intervalle de confiance à 95% ; VACTERL : au moins deux malformations parmi : anomalies vertébrales, malformations ano-rectales, anomalies cardiaques, fistule œso-trachéale, anomalies rénales ou des membres, associées à l'AO.

	ANALYSE UNIVARIEE	ANALYSE MULTIVARIEE OR [95% CI]	
	OR [IC 95%] Population totale	POPULATION TOTALE	AO/FOT
Sexe (garçon)	1,06 [0,79–1,43]		
Poids de naissance	0,97 [0,84–1,12]		
Prématurité	1,03 [0,77–1,39]		
Retard de croissance intra-utérin	1,06 [0,78–1,43]		
Malformations associées	1,22 [0,91–1,63]	1,15 [0,84–1,58]	1,22 [0,87–1,70]
VACTERL	1,07 [0,76–1,52]		
AO pure	2,52 [1,58–4,02]	0,60 [0,27–1,34]	
Anastomose sous tension	2,74 [1,99–3,77]	2,30 [1,42–3,74]	3,68 [1,82–7,44]
Anastomose retardée	3,59 [2,36–5,46]	4,02 [2,12–7,63]	3,56 [1,76–7,20]
Thoracotomie	1,15 [0,67–1,98]		
Thoracoscopie	0,96 [0,57–1,63]		

Sténoses récurrentes et réfractaires

Les calculs d'odds ratios pour chaque facteur de risque de SA testé dans l'échantillon total sont rapportés dans le Tableau IV. L'anastomose sous tension et la sténose de l'anastomose étaient les deux seuls facteurs de sténose récurrente, alors que l'anastomose retardée était le seul facteur de risque de sténose réfractaire.

Tableau IV. Calculs des odds ratios pour chaque facteur prédictif testé dans l'échantillon total en analyse uni et multivariée pour les sténoses récurrentes et réfractaires

OR, odds ratio ; IC 95% CI, intervalle de confiance à 95% ; VACTERL : au moins deux malformations parmi : anomalies vertébrales, malformations ano-rectales, anomalies cardiaques, fistule œso-trachéale, anomalies rénales ou des membres, associées à l'AO.

	<i>Sténose récurrente</i>		<i>Sténose réfractaire</i>	
	UNIVARIEE OR [IC 95%]	MULTIVARIEE OR [IC 95%]	UNIVARIEE OR [IC 95%]	MULTIVARIEE OR [IC 95%]
Sexe (garçons)	1,09 [0,72–1,65]		0,84 [0,45–1,56]	
Poids de naissance	0,85 [0,70–1,04]	1,18 [0,89–1,55]	0,88 [0,65–1,2]	
Prématurité	1,08 [0,72–1,64]		1,11 [0,59–2,08]	
Retard de croissance intra-utérin	1,70 [1,13–2,56]	1,64 [0,96–2,80]	1,71 [0,92–3,19]	1,58 [0,80–3,12]
Malformations associées	1,52 [0,99–2,30]	1,31 [0,76–2,25]	1,51 [0,80–2,86]	
VACTERL	1,50 [0,95–2,39]	1,13 [0,62–2,07]	1,83 [0,93–3,62]	1,64 [0,79–3,43]
AO pure	4,86 [2,86–8,26]	1,16 [0,48–2,79]	3,44 [1,58–7,49]	0,56 [0,18–1,74]
Anastomose sous tension	2,96 [1,91–4,59]	1,92 [1,10–3,34]	1,84 [0,96–3,52]	1,32 [0,61–2,86]
Anastomose retardée	6,56 [4,02–10,69]	5,73 [2,71–12,14]	6,68 [3,45–12,94]	8,30 [3,34–20,64]
Thoracotomie	1,72 [0,71–4,18]		0,54 [0,21–1,35]	0,43 [0,15–1,24]
Thoracoscopie	0,76 [0,35–1,68]		1,71 [0,68–4,27]	

Association entre SA et chirurgie anti-reflux

Dans le groupe avec SA, il y avait 2,39 fois [1,42–4,04] plus de chirurgie anti-reflux que dans le groupe sans SA ($p=0,001$). Nous n'avons trouvé aucune association avec l'utilisation des IPP, alors que 85% de l'échantillon recevaient des IPP durant la première année de vie, en harmonie avec les recommandations du PNDS.

3. Discussion

Cette étude en population montre que la SA est observée dans près d'un quart des cas dans l'année suivant la remise en continuité de l'AO. La définition de la SA utilisée dans cette étude était un rétrécissement de calibre œsophagien visualisé en endoscopie et/ou au TOGD, chez un patient symptomatique. Aucune sténose de découverte fortuite lors d'un examen systématique n'a été prise en compte. Une précédente étude monocentrique conduite dans notre centre entre 2000 et 2005, utilisant la même définition de la SA, montrait une prévalence plus importante de SA (37%) (Serhal et al., 2010). Cette diminution de prévalence de 37% retrouvée dans la présente étude suggère une amélioration de la prise en charge des patients opérés à la naissance d'une AO, avec les perfectionnements récents des techniques et équipements chirurgicaux (chirurgie mini-invasive) et/ou l'utilisation systématique des IPP pendant la première année de vie. La grande taille de notre population et la définition précise de la SA utilisée (rétrécissement du diamètre œsophagien responsable de symptômes nécessitant une dilatation œsophagienne) confortent nos résultats de prévalence de l'AS, qui touche plus de 20% de la population des enfants opérés d'une AO.

En utilisant un grand nombre de données chez plus de 1000 patients, cette étude montre que les facteurs chirurgicaux sont les seuls facteurs de risque de SA. D'autres études ont aussi montré que la tension de l'anastomose était un facteur de risque de SA (Boyle et al., 1994; Brown & Tam, 1996; Donoso & Lilja, 2017; Jolley et al., 1980; McKinnon & Kosloske, 1990; Michaud et al., 2001; Okata et al., 2016; Parolini et al., 2013; Serhal et al., 2010). De façon intéressante, ni le faible poids de naissance ni la prématurité n'étaient associés à la survenue d'une SA, à l'inverse des travaux

rétrospectifs unicentriques de Donoso *et al* (1,5 fois plus de SA pour le faible poids de naissance) et de Serhal *et al* (4,5 fois plus de SA pour les prématurés) (Donoso & Lilja, 2017; Serhal et al., 2010).

A notre connaissance, aucune étude antérieure n'a évalué l'anastomose retardée comme un facteur de risque potentiel de SA dans l'AO. L'anastomose retardée est fortement associée à la survenue de la SA, augmentant sa survenue de 3,5 fois (SA globale), 6 fois (SA récurrente) ou 8 fois (SA réfractaire). Alors que la tension de l'anastomose est définie subjectivement par le chirurgien au moment de la remise en continuité et peut varier en fonction de son expérience, l'anastomose retardée a une définition précise et reproductible. Même si l'anastomose retardée est beaucoup plus fréquente dans l'AO pure que dans les autres types d'AO, dans notre étude multivariée, l'AO pure n'était pas un facteur de risque de SA (Donoso & Lilja, 2017; Parolini et al., 2013; Shah et al., 2015). L'anastomose retardée est un bon indicateur de chirurgie difficile et semble un facteur de risque majeur de SA, indépendamment de la forme anatomique d'AO (van der Zee et al., 2017). Ces résultats, ne retrouvant comme seuls facteurs de risque à la survenue du SA que des facteurs chirurgicaux, soutiennent fortement l'hypothèse physiopathologique ischémique de la SA. Cette hypothèse explique la survenue des SA secondaires par la mobilisation délétère des culs-de-sac œsophagiens, leur mauvaise vascularisation et l'absence d'inclusion de la muqueuse œsophagienne dans chaque point de suture associée à des mécanismes fibrosants (dépôt de matériaux fibreux et non distensibles après agression de la suture) autour de l'anastomose (Parolini et al., 2013; Spitz, 2006).

Certains auteurs ont suggéré le rôle adjuvant du RGO dans le processus fibrosant de la SA (Harmon & Coran, 2016; Parolini et al., 2013), alors que d'autres suggèrent au contraire qu'il n'y a pas d'avantage à traiter systématiquement les enfants par IPP pour réduire le risque d'apparition d'une SA (Donoso & Lilja, 2017; Righini Grunder et al., 2019). Notre étude montre un lien étroit entre la SA et la chirurgie anti-reflux, puisqu'il y avait 2,4 fois plus de chirurgie anti-reflux dans le groupe avec SA que dans le groupe sans SA. Notre étude ne permet cependant pas de conclure à une causalité entre ces deux éléments, puisque son schéma observationnel ne permet pas de déterminer la temporalité entre la survenue de la SA et l'existence du RGO nécessitant une chirurgie anti-reflux. Dans le groupe avec SA, le RGO pourrait être soit plus sévère, participant à la survenue de la SA ou à l'inverse être traité de manière plus agressive à cause de la présence d'une SA. De plus, la SA reste fréquente, bien que la grande majorité des enfants de notre étude (85%) recevaient systématiquement des IPP durant toute leur 1^{ère} année de vie, ce qui pourrait en effet remettre en question le rôle du RGO acide dans la SA.

En cohérence avec les résultats observés par d'autres équipes, la thoracoscopie n'est pas dans ce travail un facteur de protection dans la survenue d'une SA. Cependant, le nombre d'enfants opérés par thoracoscopie est encore faible en France (8,5%), ce qui limite le pouvoir statistique de notre étude à montrer un éventuel impact de la thoracoscopie (Borruto et al., 2012; N. Oomen, 2012; Vergouwe, Vlot, et al., 2019; Yang et al., 2016).

Cette étude a des forces et des limites. Le suivi relativement court de notre cohorte limite les conclusions à la 1^{ère} année de vie, même s'il s'agit de la période à plus haut

risque de SA. En effet, il est communément admis que la prévalence des complications et symptômes digestifs décroît avec l'âge dans l'AO (Chetcuti & Phelan, 1993; Engum et al., 1995; Legrand et al., 2012). La SA est rare après l'âge de 5 ans, probablement en raison de la croissance de l'œsophage et de la diminution avec le temps de l'influence des facteurs chirurgicaux qui la favorisent (Chetcuti & Phelan, 1993). L'autre limite est que la chronologie entre SA et chirurgie anti-reflux n'était pas incluse dans nos questionnaires. Notre registre national français est unique : c'est un registre en population générale regroupant prospectivement les données de tous les patients nés en France avec une AO et sa méthodologie stricte lui confère un taux très faible de données manquantes (8% pour notre étude). Le nombre de patients étudiés et la qualité des données sont un atout par rapport aux études antérieures qui font généralement état d'expériences monocentriques dans des centres tertiaires, traitant surtout les patients ayant des complications, et comportent des effectifs limités (Ngo et al., 2020; Stenström et al., 2017).

4. Conclusion

Les chirurgies difficiles, comme l'anastomose sous tension et l'anastomose retardée, sont les seuls facteurs de risque d'AS dans l'AO. Ces résultats permettent l'identification de ce groupe à haut risque de SA chez qui un programme de suivi intensif doit être instauré, avec réalisation de dilatations de la SA précoces, afin de réduire la fréquence de cette complication. Il existe une association forte entre RGO et SA sans que le lien de cause à effet ne puisse être déterminé.

Ce travail a été soumis le 02 Juin 2021 à Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal edition

Predictors of anastomotic strictures following oesophageal atresia repair

Madeleine Aumar, MD Véronique Rousseau, MD, Arnaud Bonnard, MD PhD, Rony Sfeir, MD, Thomas Gelas, MD, Julia Boubnova, MD, Catherine Jacquier, MD, Sabine Irtan, MD PhD, Aurélie Le Mandat, MD, Audrey Guinot, MD, Raphaël Enaud, MD PhD, Virginie Fouquet, MD, Edouard Habonimana, MD, Isabelle Talon, MD, Frédéric Elbaz, MD, Jean-Louis Lemelle, MD, Marie-Laurence Polimerol, MD PhD, Hossein Allal, MD, Jean-Luc Michel, MD, Philippe Buisson, MD, Thierry Petit, MD, Emmanuel Sapin, MD PhD, Manuel Lopez, MD, Guillaume Levard, MD PhD, Françoise Schmitt, MD, Hubert Lardy, MD PhD, Corinne Borderon, MD, Olivier Jaby, MD, Jean-François Lecompte, MD, Cécile Pelatan, MD, Yann Chaussy, MD PhD, Cécilia Tölg, MD, Philine De Vries, MD PhD, Myriam Pouzac, MD, Céline Grosos, MD, Stephan Geiss, MD, Christophe Laplace, MD, Adeline Pierache, BST, Audrey Nicolas, MD, Dominique Turck, MD, Frédéric Gottrand, MD PhD

Partie 5. Morbidité digestive à 6 ans : le Reflux gastro-œsophagien

Le rationnel de cette étude est développé dans l'introduction générale du présent manuscrit. La partie sur le reflux gastro-oesophagien (RGO) se situe page 29.

L'objectif principal de ce travail était de déterminer de façon prospective les facteurs prédictifs de RGO à 6 ans dans un échantillon en population d'enfants opérés à la naissance d'une AO.

Les objectifs secondaires étaient de déterminer la prévalence, les caractéristiques, et l'histoire naturelle du RGO à 6 ans dans cette même population.

1. Méthodes

Patients

Cette étude multicentrique, prospective, longitudinale, observationnelle a été conduite pendant 9 ans, de janvier 2010 à décembre 2018, dans les 32 centres universitaires et les 4 centres hôpitaux généraux habilités à la chirurgie néonatale en France. Chaque enfant consécutif né avec une AO dans un des centres pendant la période de l'étude était inclus dans cette cohorte nichée dans le registre (*cf Méthodologie 1.3 La cohorte nichée COMAD6 p 43*). Les patients décédés avant l'âge de 6 ans, perdus de vue, ceux qui avaient eu leur visite de 6 ans avant 1826 jours de vie (5 ans) ou après 2554 jours de vie (7 ans), les patients avec AO pure, et ceux pour lesquels manquaient des données concernant le RGO à 6 ans étaient exclus (Figure 7). L'évaluation des symptômes à 6 ans correspondait : 1) à un âge auquel il est admis que les symptômes digestifs sont moins fréquents (Engum et al., 1995), 2) à un âge auquel l'enfant est capable d'exprimer les symptômes digestifs ainsi que leurs éventuelles

conséquences, notamment psychologiques ; et à 3) une consultation multidisciplinaire systématique prévue dans le PNDS (*Figure 3 p 37*).

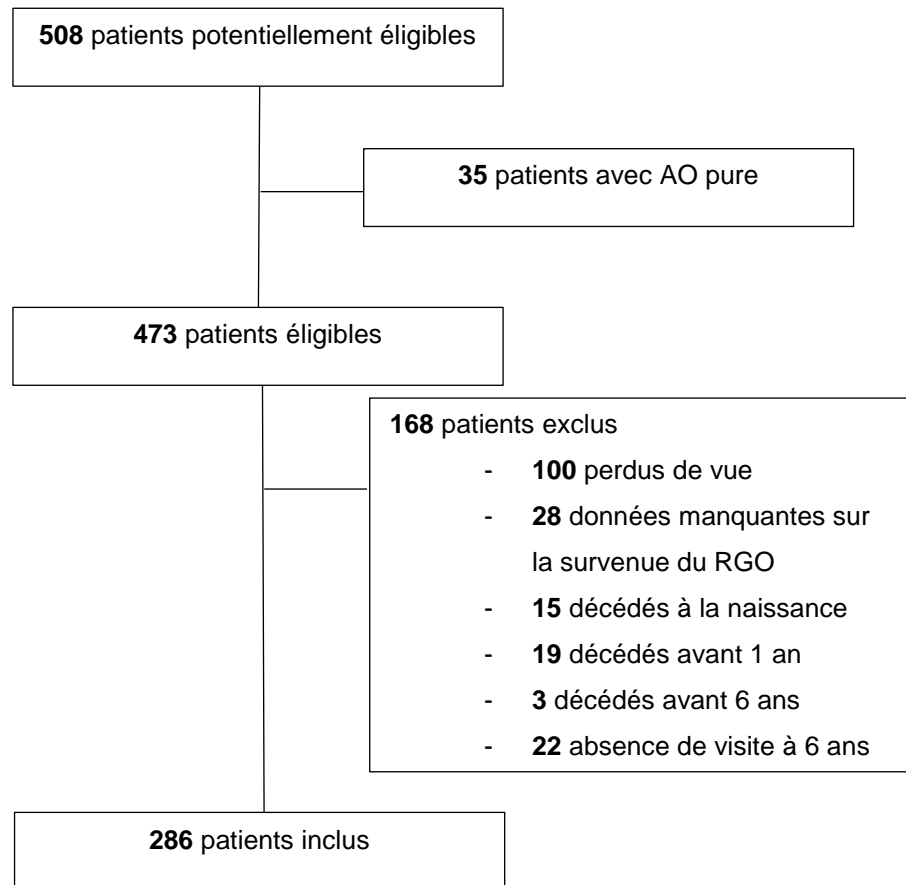


Figure 7. Diagramme de flux de l'étude
Plusieurs causes possibles d'exclusion chez un même patient

Collecte des données

Trois questionnaires spécifiques ont été utilisés pour collecter les données des enfants à la naissance, à l'âge d'un an et à 6 ans. Ces questionnaires ont été validés avant leur utilisation par un comité national multidisciplinaire d'experts, incluant épidémiologistes, obstétriciens, néonatalogues, chirurgiens pédiatriques et pédiatres. Les questionnaires étaient remplis prospectivement sur la base du volontariat par les centres participants. Un ARC aidait chaque centre pour la collecte des données, en

fonction de leur demande. Un médecin et un ARC vérifiaient indépendamment chaque questionnaire et les données informatisées correspondantes. Quand des incohérences ou des données manquantes étaient repérées, ils contactaient le centre concerné. La méthodologie du registre et de la cohorte nichée est décrite dans la partie *Méthodes* entre les pages 40 à 43 du présent document.

La prématurité était définie par un terme inférieur à 37 semaines d'âge gestationnel. Le RCIU était défini par un poids inférieur au 10^{ème} percentile des courbes de référence françaises AUDIPOG (Mamelle et al., 1996). L'anastomose sous tension était rapportée par le chirurgien au moment de la chirurgie de remise en continuité. Comme indiqué précédemment, l'anastomose retardée était définie par une impossibilité à réaliser l'anastomose des deux culs-de-sac œsophagiens dans les 15 premiers jours de vie uniquement, à cause de l'anatomie (excluant les raisons comme la prématurité extrême (< 28 SA) ou les cardiopathies sévères) (François et al., 2019). La dénutrition était définie par un Z score d'indice de masse corporelle (IMC) ≤ 2 . La SA était définie par la mise en évidence par un TOGD et/ou une endoscopie, selon le consensus de l'AO, d'un rétrécissement de calibre de l'œsophage au niveau de l'anastomose responsable d'un retentissement fonctionnel significatif et de symptômes associés. L'endoscopie ou le TOGD n'étaient réalisés qu'en cas de symptômes et jamais de façon systématique (Thomson et al., 2017). La sténose récurrente était définie par la nécessité de ≥ 3 dilatations (Krishnan et al., 2016) et la sténose réfractaire par la nécessité de ≥ 5 dilatations (Thomson et al., 2017). Le RGO était défini par une pH(impédance)métrie positive selon les critères de Vandenplas (Vandenplas & Sacré-Smits, 1987) ou de relation temporelle entre évènement et reflux acide ou non acide (López-Alonso et al., 2006; Rosen et al., 2006) et/ou la présence d'une œsophagite peptique (définie par une ulcération de la muqueuse œsophagienne) à l'endoscopie

et/ou la nécessité d'une chirurgie anti-reflux, chez un enfant symptomatique. Aucun des examens à la recherche d'un RGO n'était réalisé de façon systématique chez les patients de cette étude mais guidé par la clinique ou la survenue d'une complication. Le RGO opéré était défini par la nécessité d'une chirurgie anti-reflux entre 1 et 6 ans. La survenue d'au moins un évènement (parmi laryngite, bronchite, pneumopathie ou hospitalisation pour raison respiratoire) dans les 12 mois précédant la visite à 6 ans était notée, ainsi que l'utilisation d'une corticothérapie inhalée pendant au moins 1 mois sur l'année écoulée.

Les données étaient reportées dans des « case report forms » anonymisées, vérifiées et centralisées, puis saisies dans une base de données informatisée du Centre Hospitalier Universitaire de Lille.

Patients

Parmi les 473 enfants nés en France avec une AO/FOT entre janvier 2010 et décembre 2012 éligibles à l'étude, 286 (60%) venant de 32 des 37 centres participant à l'étude étaient inclus (Figure 3).

Dans l'échantillon de l'étude, 59% (n = 169) étaient des garçons, 38% (n = 105) étaient prématurés, 36% (n = 97) avaient un RCIU et 54% (n = 152) avaient au moins une malformation associée, parmi lesquels 16% (n = 46) avaient un syndrome de VACTERL. Concernant la chirurgie initiale, 24% (n = 66) avaient eu une anastomose sous tension ; 5% (n = 14) avaient bénéficié d'une thoracoscopie (convertie secondairement en thoracotomie pour 2 enfants) ; 7% (n = 20) avaient eu une chirurgie anti-reflux ; et 15% (n = 42) avaient eu une gastrostomie à cause d'une impossibilité d'autonomie alimentaire avant la 1^{ère} sortie de l'hôpital.

A l'âge de 1 an, le RGO était présent chez 27% des enfants (n = 51) de l'échantillon ; 11% (n = 29) avaient nécessité une chirurgie anti-reflux après la première sortie de l'hôpital ; 14% (n = 31) avaient nécessité une gastrostomie ; et 22% (n = 53) avaient nécessité au moins une dilatation œsophagienne pour une SA.

A l'âge de 6 ans, l'IMC moyen (\pm DS) était de $14,8 \pm 1,7$ kg/m², le Z-score d'IMC moyen était de $-0,6 \pm 1,5$, le Z-score moyen du rapport taille/âge était de $0 \pm 0,1$; 17% (n = 48) des patients avaient eu besoin d'une gastrostomie entre les âges d'un an et de 6 ans – parmi lesquels 28% (n = 17) avaient toujours la gastrostomie en place à 6 ans, et 95% (n = 267) des patients mangeaient exclusivement par la bouche au moment de la visite.

Les populations incluse et exclue étaient comparables à la naissance pour leurs principales caractéristiques (Tableau V).

Tableau V. Comparaison des caractéristiques à la naissance entre les populations incluse et non incluse

Les valeurs sont exprimées en nombre/total (%), sauf mention contraire

Abréviations : DSA = Déviation standard absolue ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; DS = déviation standard.

	Population incluse (n = 286)	Population non- incluse (n = 187)	DSA (%)
Garçons	169/286 (59,1)	113/184 (61,4)	4,8
Prématurité	105/274 (38,3)	70/169 (41,4)	6,3
Poids de naissance ^a moyenne \pm DS (g)	$2541 \pm 719,9$	$2507 \pm 702,5$	4,8
RCIU	97/269 (36,1)	68/165 (41,2)	10,6
Malformation associée	152/280 (54,3)	99/174 (56,9)	5,3
VACTERL	46/284 (16,2)	25/186 (13,4)	7,8

^a Calculé sur 279 patients inclus et 173 patients non inclus.

Éthique

La partie éthique est décrite pour le précédent axe de recherche, page 64 du présent manuscrit.

Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Nous avons évalué les prédicteurs indépendants (parmi les caractéristiques de l'enfant à la naissance et à 1 an) du RGO (prouvé ou opéré) entre 1 et 6 ans à l'aide d'un modèle de régression logistique mixte incluant le centre comme effet aléatoire. Pour tous les prédicteurs candidats quantitatifs, l'hypothèse de log-linéarité a été vérifiée par des fonctions splines cubiques restreintes. Tous les prédicteurs candidats (à l'exception des prédicteurs catégoriels avec moins de 10 patients par modalité) ont été inclus dans un modèle multivarié indépendamment de leurs associations univariées avec le risque de RGO (prouvé ou opéré) entre 1 et 6 ans. Pour tenir compte du nombre de prédicteurs candidats et pour limiter le risque de sur-optimisme, les prédicteurs indépendants ont été identifiés en combinant une méthode de ré-échantillonnage (bootstrap) avec la procédure de sélection automatique pas à pas descendante comme décrit par Sauerbrei *et al* (Sauerbrei & Schumacher, 1992). Afin de tenir compte des données manquantes sur les prédicteurs candidats, la procédure de Sauerbrei a été appliquée après avoir traité les données manquantes par des imputations multiples (10 jeux de données imputés) (Heymans *et al.*, 2007). Nous

avons examiné les performances du modèle multivarié sélectionné en terme de calibration par le test de Hosmer-Lemeshow (HL) et en terme de discrimination en calculant la statistique c ; les résultats sont présentés sous forme de valeurs médianes (étendue) sur les jeux de données imputés (Marshall et al., 2009).

Les variables cliniques et de qualité de vie évaluées à 6 ans ont été comparées selon le statut de RGO entre 1 et 6 ans à l'aide d'un modèle de régression logistique mixte incluant le centre comme effet aléatoire pour les variables binaires ou ordinales et en utilisant un modèle de régression linéaire mixte incluant le centre comme effet aléatoire pour les variables quantitatives. Les tailles d'effet associées à la présence de RGO entre 1 et 6 ans ont été exprimées sous forme de rapport de cotes (OR) pour les variables binaires ou ordinales et sous forme de différences de moyennes pour les variables quantitatives.

Enfin, les patients ayant un RGO entre 1 et 6 ans ont été comparés avec ceux ayant un RGO entre la naissance et 1 an selon les principales variables liées à l'état de santé à l'aide d'un modèle de régression logistique mixte pour les variables binaires ou ordinales et d'un modèle de régression linéaire mixte pour les variables quantitatives en considérant le temps (6 ans *versus* 1 an) comme effet fixe, et les patients comme un effet aléatoire, afin de tenir compte de la corrélation entre les patients atteints de RGO entre la naissance et 1 an, et les patients atteints de RGO entre 1 et 6 ans. De même, nous avons comparé les principaux résultats liés à l'état de santé entre les patients sans RGO entre 1 et 6 ans avec ceux des patients sans RGO entre la naissance et 1 an, en utilisant les mêmes modèles que ceux décrits précédemment.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

2. Résultats

Prévalence du RGO à l'âge de 6 ans

A l'âge de 6 ans, la prévalence du RGO était de 32% (IC 95%, 26,4-37,2 ; n = 91). Entre 1 et 6 ans, 20% (IC 95%, 15,7-25,2) des patients avaient été opérés pour un RGO (n = 56). Les données sur l'endoscopie et/ou la pH(impédance)métrie étaient manquantes pour 39 patients, pour lesquels la technique d'imputation de données de Sauerbrei était utilisée (*cf. partie Méthodologie statistique page 44*)

Caractéristique des enfants avec RGO

Les patients avec RGO à 6 ans avaient plus d'antécédents de SA (OR 2,61; IC 95% (1,47–4,61); P = 0,001), plus fréquemment des douleurs abdominales (OR 5,06; IC 95% (1,64–15,58); P = 0,005) et des évènements respiratoires (OR 2,78; IC 95% (1,55–4,96); P < 0,001), et plus souvent besoin de corticothérapie pour raison respiratoire dans l'année précédente (OR 2,75; IC 95% (1,52–4,97); P < 0,001) que les enfants sans RGO. Du point de vue de l'enfant, la qualité de vie n'était pas différente dans le groupe avec et sans RGO, alors que du point de vue des parents, la qualité de vie de l'enfant était moins bonne dans le groupe avec RGO (différence de moyennes, -7,4 ; IC 95%, (-12,7--2,1); P = 0,006) (Tableau VI).

Tableau VI. Devenir clinique et qualité de vie à l'âge de 6 ans en fonction de la présence ou non de RGO

	RGO+ (n = 91)	RGO- (n = 195)	OR (95% CI) ^a	P^a
Sténose de l'anastomose	37/89 (41,6)	39/188 (20,7)	2,61 (1,47–4,61)	0,001
Nombre de dilatations			2,69 (1,51–4,77)^b	<0,001^b
0	52/88 (59,1)	149/186 (80,1)		
1 ou 2	17/88 (19,3)	21/186 (11,3)		
≥3	19/88 (21,6)	16/186 (8,6)		
Dysphagie	41/86 (47,7)	55/193 (28,5)	2,20 (1,26–3,80)	0,005
Douleurs abdominales	10/84 (11,9)	5/194 (2,6)	5,06 (1,64–15,58)	0,005
Pyrosis	9/82 (11)	10/188 (5,3)	2,19 (0,85–5,65)	0,10
Vomissements	14/83 (16,9)	18/178 (10,1)	1,89 (0,85–4,19)	0,11
Régurgitations	8/81 (9,9)	7/175 (4)	2,57 (0,87–7,55)	0,085
Evènements respiratoires	47/72 (65,3)	67/166 (40,4)	2,78 (1,55–4,96)	<0,001
Corticoïdes inhalés	48/74 (64,9)	68/166 (41,0)	2,75 (1,52–4,97)	<0,001
Déformation thoracique	10/82 (12,2)	13/165 (7,5)	1,57 (0,64–3,84)	0,32
Endoscopie réalisée à 6 ans	75/88 (85,2)	72/189 (38,1)	9,06 (4,63–17,70)	<0,001
Redoublement scolaire	47/67 (70,1)	90/152 (59,2)	1,63 (0,87–3,04)	0,12
			Différence de moyennes	
z-score d'IMC ^g	-0,8 ± 1,2	-0,5 ± 1,6	-0,4 (-0,8–0,1)	0,083
PedsQL score total (enfant) ^c	75,4 ± 12,5	79,0 ± 12,7	-3,5 (-7,6–0,6)	0,088
Score total de santé physique (enfant) ^d	80,9 ± 12,5	83,4 ± 13,1	-2,4 (-6,6–1,8)	0,26
Score total psychosocial (enfant) ^c	72,6 ± 16,7	76,7 ± 14,9	-4,1 (-9,1–0,9)	0,11
PedsQL score total (parent) ^e	70,2 ± 18,1	77,6 ± 16,3	-7,4 (-12,7–-2,1)	0,006
Score total de santé physique (parent) ^f	72,5 ± 24,4	82,9 ± 21,2	-10,1 (-17,1–-3,3)	0,004
Score total psychosocial (parent) ^e	69,2 ± 17,5	75,2 ± 15,8	-5,9 (-11,1–-0,8)	0,022

Les valeurs sont présentées selon le modèle : effectif/effectif total (%)

^a Estimé par un modèle de régression mixte (logistique ou linéaire) incluant le centre comme effet aléatoire

^b OR commun par augmentation du nombre de dilatations

^c Calculé sur 116 patients sans RGO et 56 avec RGO

^d Calculé sur 118 patients sans RGO et 56 avec RGO

^e Calculé sur 124 patients sans RGO et 60 avec RGO

^f Calculé sur 125 patients sans RGO et 60 avec RGO

^g Calculé sur 175 patients sans RGO et 79 avec RGO

Abréviations : IMC = indice de masse corporelle ; CI = intervalle de confiance ; RGO = reflux gastro-œsophagien ; IQR = intervalle interquartile ; OR = odds ratio; + = présence ; - = absence.

Histoire naturelle du RGO à 6 ans

Le RGO disparaissait chez 24% des enfants qui en avaient un à 1 an (n=51). Parmi les enfants sans RGO à l'âge d'1 an (n=137), 23% en avaient un à l'âge de 6 ans. Enfin, 56% des patients qui conservaient un RGO à l'âge de 6 ans (n=70), en avaient déjà un à l'âge d'1 an (Tableau VII).

Tableau VII. Histoire naturelle du RGO entre 1 et 6 ans

Les valeurs sont exprimées en effectif (% du total).

98 patients ont été exclus à cause de données manquantes sur le RGO à 1 an

Abréviations : RGO = reflux gastro-œsophagien ; + = présence ; – = absence.

		RGO à 6 ans		Total
		+	-	
RGO à 1 an	+	39 (20,7)	12 (6,4)	51 (27,1)
	-	31 (16,5)	106 (56,4)	137 (72,9)
Total		70 (37,2)	118 (62,8)	188 (100)

Les patients avec RGO à l'âge de 6 ans n'étaient pas plus dénutris (Z-score IMC < -2) que les patients avec RGO à l'âge d'1 an (différence de moyennes 0,0 ; IC 95% (-0.5–0.6)), mais avaient besoin plus fréquemment de traitement respiratoire que les patients indemnes de RGO à l'âge d'un an (OR 1,75 ; IC 95% (1,04–2,94) ; P = .035).

Facteurs prédictifs de RGO à 6 ans

Parmi les facteurs prédictifs potentiels, nous avons identifié 4 facteurs prédictifs indépendants de la présence de RGO à l'âge de 6 ans (Figure 8) : le RGO à 1 an (OR 9,64 ; IC 95%, 2,83–32,77 ; $P < 0,001$), l'antécédent de gastrostomie avant l'âge d'un an (OR 5,81 ; IC 95%, 1,90–17,73 ; $P = 0,002$), le sexe masculin (OR 2,74 ; IC 95%, 1,14–6,56 ; $P = 0,024$), et la dénutrition (OR 5,0 ; IC 95%, 1,87–13,39 ; $P < 0,001$).

Dans chaque ensemble de données imputées, ce modèle prédictif présente une bonne calibration (médiane [intervalle] valeur de p du test de qualité de l'ajustement = 0,47 [0,08–0,89]) et une bonne discrimination (médiane [intervalle] statistique 0,756 [0,725–0,775]).

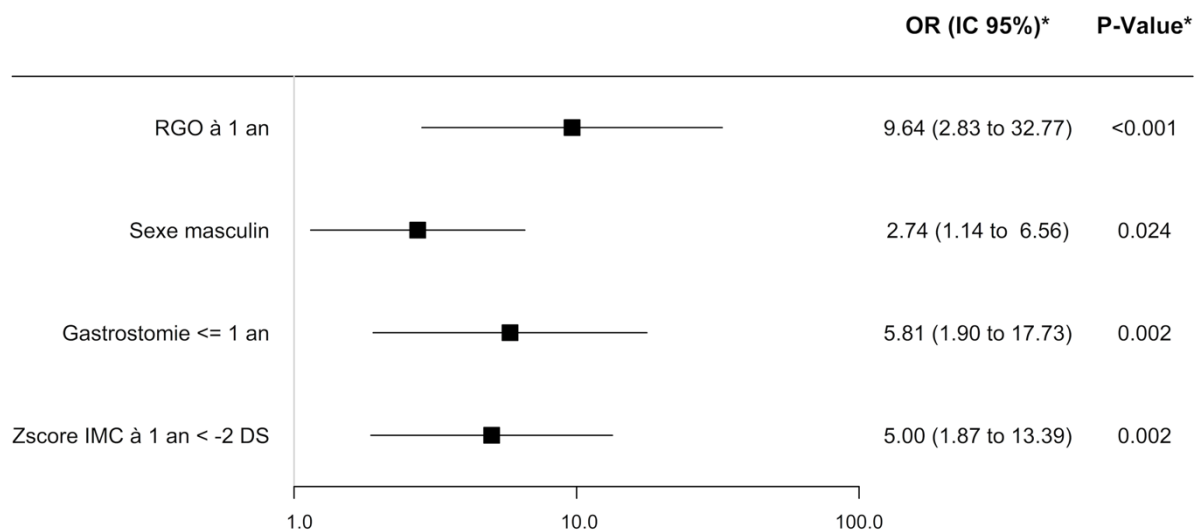


Figure 8. Facteurs prédictifs de RGO à l'âge de 6 ans

Les odds ratios (OR) ont été calculés pour les patients avec RGO entre 1 et 6 ans *versus* ceux sans RGO. * Calculés en utilisant un modèle de régression logistique mixte incluant le centre comme effet aléatoire ;

Abréviations : DS = déviation standard ; IC = intervalle de confiance ; IMC = indice de masse corporelle ; OR = odds ratio ; RGO = reflux gastro-œsophagien

3. Discussion

Il s'agit de la 1^{ère} étude prospective longitudinale du devenir du RGO dans une population importante d'enfants avec AO/FOT. En utilisant les données du registre national français, cette étude en population montre : 1) que le RGO est fréquent 6 ans après la chirurgie de remise en continuité, retrouvé chez 1/3 des enfants ; 2) qu'il est associé à des signes cliniques significatifs (douleurs rétro-sternales, évènements respiratoires fréquents dans l'année précédente, utilisation de corticoïdes inhalés pour des raisons respiratoires dans l'année précédente) et des complications (dénutrition, traitement respiratoire et sténose de l'anastomose) ; 3) et qu'une chirurgie anti-reflux est fréquemment nécessaire après l'âge d'un an (soit 20%). Une récente étude rétrospective monocentrique conduite à l'âge de 8 ans chez 33 patients ayant eu une chirurgie d'AO à la naissance a retrouvé une prévalence comparable de RGO opéré (24%). Le diagnostic de RGO était fait par pH-impédancemétrie couplée à un score clinique (Vergouwe, van Wijk, et al., 2019).

Des études précédentes, incluant chacune au maximum 134 patients, ont retrouvé une prévalence de RGO variant entre 13 et 56%, en fonction de l'âge à l'évaluation (de 6 mois à 18,5 ans) et de la définition du RGO utilisée (symptômes, TOGD, pH(impédance)métrie et/ou endoscopie) (Krishnan et al., 2016). L'âge fixe au moment de l'évaluation (tous les enfants étaient âgés de 6 à 7 ans) est une force dans cette étude car il homogénéise la population. Une deuxième force de cette étude est l'utilisation d'une définition stricte du RGO (pH(impédance)métrie positive, et/ou présence d'une œsophagite à l'endoscopie, et/ou nécessité d'une chirurgie antireflux), à l'inverse d'une définition basée sur une symptomatologie clinique ou la prescription d'un traitement par IPP.

Un autre résultat important de l'étude est que le RGO impacte significativement l'état de santé des enfants de 6 ans qui ont été opérés d'une AO à la naissance. Les enfants avec RGO persistant à l'âge de 6 ans avaient plus de brûlures thoraciques, de SA, d'évènements respiratoires, ou de corticothérapie inhalée pour des raisons respiratoires que les autres. Certains auteurs ont suggéré un rôle du RGO dans le processus fibrosant de la SA (Harmon & Coran, 2016; Parolini et al., 2013), alors que d'autres concluent que le traitement systématique du RGO n'a pas d'effet préventif sur la survenue de la SA (Donoso & Lilja, 2017; Righini Grunder et al., 2019). Comme pour notre étude précédente, il est impossible d'étudier l'effet causal du RGO sur la survenue d'une SA, à cause du manque d'information sur la chronologie entre ces deux évènements. Cependant, cette étude souligne l'association forte entre le RGO et la SA, après la période néonatale, confortant l'association que nous avons aussi mise en évidence en étudiant les sténoses anastomotiques à l'âge de 1 an.

La morbidité respiratoire a été évaluée avec un critère précis et reproductible : le besoin de corticoïdes inhalés ou la survenue d'un évènement respiratoire au cours de l'année précédant l'évaluation. Dans une étude récente issue de notre registre, Lejeune *et al.* ont montré que 51% des ré-hospitalisations entre la 1^{ère} sortie de l'hôpital et l'âge d'un an étaient dues à des causes respiratoires. La chirurgie anti-reflux était associée à ces ré-hospitalisations, mais pas le RGO en lui-même (Lejeune et al., 2021). En effet, l'association du RGO à la morbidité respiratoire et l'efficacité d'un traitement anti-reflux empirique reste controversée (Ambartsumyan et al., 2019; de Benedictis & Bush, 2018; Rosen et al., 2018).

Un des résultats inattendus de cette étude est que, du point de vue de l'enfant, la qualité de vie liée à la santé n'était pas modifiée par le RGO, alors que les parents rapportaient un score de qualité de vie liée à la santé moins bon chez leur enfant s'il était atteint de RGO. Plusieurs études ont noté dans d'autres pathologies chroniques que les parents avaient tendance à sous-estimer la qualité de vie de leur enfant (Eiser & Varni, 2013; Quitmann et al., 2016; Sheffler et al., 2009; Silva et al., 2015).

Malheureusement, aucune donnée de qualité de vie utilisant une échelle spécifique à l'AO n'était disponible dans notre échantillon (Dellenmark-Blom et al., 2018). Dans leur étude récente, consacrée à l'AO, Witt *et al.* n'ont trouvé aucune différence dans l'accord parent-enfant en termes de qualité de vie entre les instruments de mesure de qualité de vie génériques et ceux spécifiques à une pathologie. Les parents surévaluaient les scores par rapport à l'enfant, que ce soit pour les échelles génériques ou pour les échelles spécifiques à une pathologie donnée. Ceci suggère que les instruments génériques permettent une bonne approximation de la mesure de la qualité de vie chez les patients atteints d'AO (Witt et al., 2021).

A l'heure actuelle, il n'y a que peu d'études sur l'histoire naturelle du RGO dans l'AO. La majorité des études existantes sont monocentriques et rétrospectives, prennent en compte la survenue du RGO dans un intervalle d'âge important, ou utilisent des définitions hétérogènes du RGO (Legrand et al., 2012; Little et al., 2003; Schier et al., 2001; Sulkowski et al., 2014). Nos données, issues d'un suivi prospectif et d'une méthodologie rigoureuse, montrent que le RGO peut persister, apparaître secondairement ou disparaître entre les âges de 1 et 6 ans. Ces évolutions dans les différents groupes n'avaient jamais été étudiées auparavant. Cette évolution naturelle

apparaît donc différente de celle des patients indemnes d'AO où le RGO a tendance à disparaître dans le temps et la probabilité de RGO *de novo* au cours de l'enfance semble très rare (Battelino et al., 2019; Schatzlein et al., 1979). Cela suggère que la dysmotricité œsophagienne a un rôle important dans la physiopathologie du RGO dans l'AO et que les processus de maturation physiologique dans la petite enfance peuvent être insuffisants pour résoudre le RGO chez les patients opérés à la naissance d'une AO (Faure & Righini Grunder, 2017; Gottrand et al., 2016; Krishnan et al., 2016).

Considérant un large panel de facteurs prédictifs potentiels, notre étude montre que le RGO préexistant et que la gastrostomie avant l'âge d'un an sont des prédicteurs forts de RGO à l'âge de 6 ans. Dans leur étude rétrospective, monocentrique, Rayyan *et al.* ont observé que l'association VACTERL et qu'une « première année compliquée » (survenue dans les 12 premiers mois de vie d'au moins une des complications suivantes : RGO sévère, SA nécessitant au moins 2 dilatations, alimentation entérale > 100 jours, trachéomalacie sévère, maladie respiratoire chronique sévère ou décès) étaient les seuls facteurs de risque de morbidité gastro-intestinale durant les 2 premières années de vie (Rayyan et al., 2019). Chez 50% des enfants opérés d'une AO avec un RGO persistant, le RGO avait été diagnostiqué (Okada et al., 1997). Chez les enfants comme chez les adultes, le risque de RGO semble exacerbé par la gastrostomie associée à la réparation chirurgicale, qui pourrait provoquer des anomalies de la jonction anatomique gastro-œsophagienne et de l'angle de His (Isch et al., 1997; Maynard & Bouin, 2013; Mortell & Azizkhan, 2009; Taylor et al., 2007), à moins que la gastrostomie ne soit en fait qu'un marqueur de la dénutrition.

Il est intéressant de constater que la dénutrition pendant l'enfance augmente de presque 6 fois le risque de RGO à l'âge de 6 ans. Des associations entre dénutrition et RGO n'ont à notre connaissance été décrits jusqu'à ce jour que chez les enfants atteints de troubles neurologiques (Penagini et al., 2015).

Le résultat le plus surprenant est que le sexe masculin soit un facteur de risque indépendant de RGO à l'âge de 6 ans. Il a été montré précédemment que la plupart des anomalies congénitales – incluant l'AO – sont plus fréquentes chez les garçons (Black et al., 2020). Nous n'avons à l'heure actuelle pas d'explication sur cette différence liée au sexe, indépendante des autres facteurs étudiés. Cela n'a pas été rapporté dans de précédentes études sur le RGO dans l'AO (Lautz et al., 2015; Wang et al., 2014). Deux études récentes semblent montrer qu'il existe plus de manifestations respiratoires chez le garçon opéré d'une AO à la naissance que chez la fille (Lejeune et al., 2021; Tuğcu et al., 2021). L'influence du sexe sur le devenir de l'AO a été très peu étudié jusqu'à présent et nécessite d'être approfondie (Kim et al., 2016).

4. Conclusion

Ces résultats permettent l'identification d'un groupe à risque (sexe masculin, gastrostomie et RGO avant 1 an, dénutrition avant 1 an), qui nécessite un suivi plus attentif de la survenue ou de la persistance du RGO : recherche à chaque consultation de signes de RGO, réalisation d'une pH(impédance)métrie au moindre symptôme. En effet, même la disparition du RGO, par exemple à un an, ne prévient pas de sa réapparition quelques années plus tard, puisque dans l'AO le RGO peut survenir « de novo ». Des études sont nécessaires pour clarifier l'influence des facteurs comme le sexe sur la physiopathologie du RGO dans l'AO.

Ce travail est en cours de soumission à Journal of Pediatrics

Predictors of Gastroesophageal Reflux Disease Six Years After Esophageal Atresia Repair

Madeleine Aumar, MD, Audrey Nicolas, MD, Véronique Rousseau, MD, Thierry Merrot, MD, PhD, Arnaud Bonnard, MD, PhD, Sébastien Blanc, MD, Audrey Guinot, MD, Laure Bridoux Henno, MD, Christian Piolat, MD, PhD, Raphaëlle Maudinas, MD, Sabine Irtan, MD, PhD, Isabelle Talon, MD, Clémentine Dumant, MD, Aline Ranke, MD, Djamal Djeddi, MD, PhD, Thierry Petit, MD, Virginie Fouquet, MD, Anne Breton, MD, Thierry Lamireau, MD, PhD, Guillaume Podevin, MD, Nicolas Kalfa, MD, PhD, Guillaume Levard, MD, Marie Laurence Poli Merol, MD, PhD, Stéphanie Willot, MD, Clara Crémillieux, MD, Olivier Jaby, MD, Laurent Fourcade, MD, PhD, Anne Turquet, MD, Cécile Pelatan, MD, Myriam Arnould, MD, Corinne Borderon, MD, Aurélie Comte, MD, Cécilia Tölg, MD, Emeline Caillau, BST, Rony Sfeir, MD, Dominique Turck, MD, Frédéric Gottrand MD, PhD

Conclusion et perspectives

Ces 30 dernières années, les progrès remarquables de la prise en charge néonatale et chirurgicale de l'AO ont permis à la majorité des enfants de survivre, mais au prix d'une morbidité importante. Ceci justifie de mieux connaître la fréquence, les causes et les facteurs de risque des complications notamment digestives, qui sont les plus fréquentes. Ce travail permet : 1) de mettre en évidence une nouvelle complication digestive à court terme dans l'AO (le DS) ; 2) d'individualiser deux groupes à risque de complications à court et moyen terme (à 1 an pour les SA et à 6 ans pour le RGO) ; et 3) de décrire l'évolution naturelle dans l'enfance du RGO.

Les symptômes cliniques des complications digestives de l'AO ne sont pas spécifiques, ce qui rend leur diagnostic difficile et souvent retardé. Ils peuvent être responsables d'altération de la qualité de vie, d'inconfort, de la majoration de symptômes associés (*i.e* majoration de la morbidité respiratoire) ou mettre en jeu le pronostic vital (*ex* : convulsion sur hypoglycémie). A plus long terme, les complications digestives de l'AO peuvent avoir des conséquences notables (dénutrition ou adénocarcinome œsophagien par exemple). Leur surveillance et la prévention de leur survenue ou leur traitement précoce constituent une priorité dans la prise en charge de ces patients.

Le registre RENATO de l'AO, qui fonctionne depuis plus de 10 ans, est un outil unique qui permet la recherche clinique épidémiologique prospective multicentrique. Ce registre a également permis la constitution d'un réseau de professionnels de santé collaborant à la réalisation de projets de recherche, interventionnelle ou non.

La première étude a montré que le DS était fréquent dans l'AO, puisqu'il survient dans près d'un tiers des cas. Sa physiopathologie n'est pas connue à l'heure actuelle. On se propose de l'étudier en analysant de façon synchrone les données du holter ECG et de la glycémie, pour mettre en évidence des anomalies du tonus vagal responsables d'un DS. L'hypothèse actuelle de la physiopathologie du DS est composite : d'un côté, relative à une hypertonie du nerf vague (pouvant être constitutionnelle et liée à la malformation ou secondaire à une lésion chirurgicale lors de la remise en continuité), d'un autre côté, secondaire à une anomalie de la vidange gastrique, faisant partie de la dysmotricité de l'AO. Depuis une dizaine d'années, le Holter ECG permet l'évaluation du tonus sympathique et parasympathique, grâce à des calculs intégrés de variabilité de l'espace R-R. Cet outil a montré son efficacité dans la prédiction per-opératoire de la douleur chez l'enfant, dans le stress fœtal ou dans l'évaluation de la douleur aiguë et prolongée chez le nourrisson et l'enfant de moins de 2 ans. Le Holter glycémique permet quant à lui l'enregistrement des variations glycémiques postprandiales en continu sur plusieurs repas et jours consécutifs. Il a aussi l'avantage de refléter les événements éventuels en condition physiologiques puisqu'il ne nécessite pas, à l'inverse de l'HPO, de dose de charge de glucose.

Dans un deuxième temps, les patients inclus dans cette étude vont bénéficier d'une scintigraphie de vidange gastrique. La comparaison des résultats de la scintigraphie gastrique des enfants avec et sans DS permettra la caractérisation de la vidange gastrique dans les deux groupes. Ce projet a obtenu toutes les autorisations administratives et les financements nécessaires, et l'inclusion devrait débuter au 1^{er} trimestre 2022.

La deuxième étude a montré que les seuls facteurs de risque de SA à l'âge d'un an dans l'AO étaient des facteurs liés à la chirurgie : l'anastomose retardée et l'anastomose sous tension. La SA semble être plus fréquente dans la 1^{ère} année de vie de l'enfant atteint d'AO, mais aucune étude d'évaluation de sa prévalence à moyen et long terme n'a à ce jour été conduite. Ses facteurs de risque sont principalement liés à la chirurgie dont les techniques évoluent beaucoup : elles sont passées de la thoracotomie avec résection de côtes et incisions musculaires, aux thoracotomies mini-invasives et sans incision musculaire, puis à la thoracoscopie, la chirurgie vidéo-assistée et plus récemment la thoracoscopie robo-assistée. L'impact de ces mutations chirurgicales peut aussi être intéressante à évaluer. Plus particulièrement, dans l'AO pure « grand défaut », population particulièrement à risque de SA, l'évolution des techniques chirurgicales d'allongement est elle aussi rapide et la prévalence de la SA dans 10 ans sera peut-être plus basse qu'actuellement. La poursuite du registre RENATO permettra d'avoir les données d'un nombre suffisant de patients pour rechercher les facteurs de risque de SA dans la population des AO grand défaut et étudier le rôle des nouvelles techniques chirurgicales comme la thoracoscopie. La cohorte nichée COMAD6 permettra aussi d'étudier la prévalence et les facteurs de risque des SA plus tardives, observées entre 1 et 6 ans.

La 3^{ème} étude a montré que le sexe masculin, la gastrostomie, le RGO et la dénutrition avant 1 an étaient des facteurs de risque de RGO à l'âge de 6 ans. Il semble intéressant de réévaluer la morbidité digestive de cette cohorte nichée à l'adolescence (13 ans) et à l'âge adulte (18 ans), afin d'étudier si les facteurs de risque identifiés restent influents à plus long terme ou si d'autres facteurs de risque jouent un rôle. Le PNDS prévoit de façon systématique une consultation multidisciplinaire à 18 ans avec

la réalisation d'une endoscopie systématique dans l'adolescence et avant la transition à l'âge adulte. Ces deux âges, 13 ans et 18 ans, sont aussi particulièrement intéressants en termes d'autonomisation progressive vis-à-vis de ses parents de l'adolescent et de l'adulte jeune en situation de pathologie chronique, ou de possibilités d'expression du retentissement de cette dernière sur la qualité de vie. Ces périodes sont l'objet d'une intégration avec ses pairs, et d'une confrontation, progressive selon l'âge, aux conditions de vie « normale », en dehors de la protection familiale. Cette 3^{ème} étude a aussi retrouvé un effet du sexe masculin sur la survenue d'un RGO à l'âge de 6 ans. Aucune étude à l'heure actuelle ne permet de comprendre pourquoi les garçons auraient plus fréquemment de RGO que les filles. Il est prévu d'inclure à la cohorte nichée des enfants nés entre 2010 et 2012, une biobanque d'échantillons sanguins et œsophagiens. Ceux-ci seront prélevés lorsque les patients de la cohorte nichée seront réévalués à l'adolescence (13 ans), afin d'établir leur profil génomique, transcriptomique et épigénétique. Ce profil « multi-omique » pourrait permettre, en le comparant à celui d'enfants du même âge, sans AO ni pathologie œsophagienne, d'identifier des profils « à risque », premier pas vers la prédiction des futurs problèmes de santé (cancer de l'œsophage, œsophagite à éosinophiles). Ce projet concernant la cohorte à 13 ans et sa biobanque est financé et doit obtenir les autorisations nécessaires pour commencer à inclure a priori début 2023.

Références bibliographiques

- Aite, L., Bevilacqua, F., Zaccara, A., Ravà, L., Valfrè, L., Conforti, A., Braguglia, A., & Bagolan, P. (2014). Short-term neurodevelopmental outcome of babies operated on for low-risk esophageal atresia : A pilot study. *Diseases of the Esophagus: Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 27(4), 330- 334. <https://doi.org/10.1111/dote.12114>
- Ambartsumyan, L., Nurko, S., & Rosen, R. (2019). Gastrointestinal dysmotility and the implications for respiratory disease. *Current Treatment Options in Pediatrics*, 5(2), 197- 214. <https://doi.org/10.1007/s40746-019-00158-3>
- Andrassy, R. J., Patterson, R. S., Ashley, J., Patrissi, G., & Mahour, G. H. (1983). Long-term nutritional assessment of patients with esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula. *Journal of Pediatric Surgery*, 18(4), 431- 435. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(83\)80195-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(83)80195-x)
- Arvedson, J. C. (2008). Assessment of pediatric dysphagia and feeding disorders : Clinical and instrumental approaches. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 14(2), 118- 127. <https://doi.org/10.1002/ddrr.17>
- Battelino, T., Danne, T., Bergenstal, R. M., Amiel, S. A., Beck, R., Biester, T., Bosi, E., Buckingham, B. A., Cefalu, W. T., Close, K. L., Cobelli, C., Dassau, E., DeVries, J. H., Donaghue, K. C., Dovic, K., Doyle, F. J., Garg, S., Grunberger, G., Heller, S., ... Phillip, M. (2019). Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation : Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*, 42(8), 1593- 1603. <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>
- Beardsall, K., Thomson, L., Guy, C., Iglesias-Platas, I., van Weissenbruch, M. M., Bond, S., Allison, A., Kim, S., Petrou, S., Pantaleo, B., Hovorka, R., Dunger, D., & REACT collaborative. (2021). Real-time continuous glucose monitoring in

- preterm infants (REACT): An international, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet. Child & Adolescent Health*, 5(4), 265-273.
[https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30367-9](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30367-9)
- Bell, J. C., Baynam, G., Bergman, J. E. H., Bermejo-Sánchez, E., Botto, L. D., Canfield, M. A., Dastgiri, S., Gatt, M., Groisman, B., Hurtado-Villa, P., Kallen, K., Khoshnood, B., Konrad, V., Landau, D., Lopez-Camelo, J. S., Martinez, L., Morgan, M., Mutchinick, O. M., Nance, A. E., ... Nassar, N. (2021). Survival of infants born with esophageal atresia among 24 international birth defects surveillance programs. *Birth Defects Research*, 113(12), 945-957.
<https://doi.org/10.1002/bdr2.1891>
- Benninga, M. A., Faure, C., Hyman, P. E., St James Roberts, I., Schechter, N. L., & Nurko, S. (2016). Childhood functional gastrointestinal disorders: Neonate/toddler. *Gastroenterology*, S0016-5085(16)00182-7.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.016>
- Bevilacqua, F., Ravà, L., Valfrè, L., Braguglia, A., Zaccara, A., Gentile, S., Bagolan, P., & Aite, L. (2015). Factors affecting short-term neurodevelopmental outcome in children operated on for major congenital anomalies. *Journal of Pediatric Surgery*, 50(7), 1125-1129. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.12.015>
- Black, A. J., Lu, D. Y., Yefet, L. S., & Baird, R. (2020). Sex differences in surgically correctable congenital anomalies: A systematic review. *Journal of Pediatric Surgery*, 55(5), 811-820. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.01.016>
- Borovoy, J., Furuta, L., & Nurko, S. (1998). Benefit of uncooked cornstarch in the management of children with dumping syndrome fed exclusively by gastrostomy. *The American Journal of Gastroenterology*, 93(5), 814-818.
https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.231_a.x

- Borruto, F. A., Impellizzeri, P., Montalto, A. S., Antonuccio, P., Santacaterina, E., Scalfari, G., Arena, F., & Romeo, C. (2012). Thoracoscopy versus thoracotomy for esophageal atresia and tracheoesophageal fistula repair : Review of the literature and meta-analysis. *European Journal of Pediatric Surgery: Official Journal of Austrian Association of Pediatric Surgery ... [et Al] = Zeitschrift Fur Kinderchirurgie*, 22(6), 415-419. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1329711>
- Bouman, N. H., Koot, H. M., & Hazebroek, F. W. (1999). Long-term physical, psychological, and social functioning of children with esophageal atresia. *Journal of Pediatric Surgery*, 34(3), 399-404. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(99\)90485-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(99)90485-2)
- Boyle, E. M., Irwin, E. D., & Foker, J. E. (1994). Primary repair of ultra-long-gap esophageal atresia : Results without a lengthening procedure. *The Annals of Thoracic Surgery*, 57(3), 576-579. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(94\)90548-7](https://doi.org/10.1016/0003-4975(94)90548-7)
- Brown, A. K., & Tam, P. K. (1996). Measurement of gap length in esophageal atresia : A simple predictor of outcome. *Journal of the American College of Surgeons*, 182(1), 41-45.
- Bufler, P., Ehringhaus, C., & Koletzko, S. (2001). Dumping syndrome : A common problem following Nissen fundoplication in young children. *Pediatric Surgery International*, 17(5-6), 351-355. <https://doi.org/10.1007/s003830000525>
- Burjonrappa, S. C., Youssef, S., & St-Vil, D. (2011). What is the incidence of Barrett's and gastric metaplasia in esophageal atresia/tracheoesophageal fistula (EA/TEF) patients? *European Journal of Pediatric Surgery: Official Journal of Austrian Association of Pediatric Surgery ... [et Al] = Zeitschrift Fur Kinderchirurgie*, 21(1), 25-29. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1262861>

- Calabria, A. C., Gallagher, P. R., Simmons, R., Blinman, T., & De León, D. D. (2011). Postoperative surveillance and detection of postprandial hypoglycemia after fundoplasty in children. *The Journal of Pediatrics*, *159*(4), 597-601.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.03.049>
- Cartabuke, R. H., Lopez, R., & Thota, P. N. (2016). Long-term esophageal and respiratory outcomes in children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Gastroenterology Report*, *4*(4), 310-314. <https://doi.org/10.1093/gastro/gov055>
- Castilloux, J., Bouron-Dal Soglio, D., & Faure, C. (2010). Endoscopic assessment of children with esophageal atresia: Lack of relationship of esophagitis and esophageal metaplasia to symptomatology. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien de Gastroentérologie*, *24*(5), 312-316. <https://doi.org/10.1155/2010/902847>
- Castilloux, J., Noble, A. J., & Faure, C. (2010). Risk factors for short- and long-term morbidity in children with esophageal atresia. *The Journal of Pediatrics*, *156*(5), 755-760. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.11.038>
- Catalano, P., Di Pace, M. R., Caruso, A. M., Casuccio, A., & De Grazia, E. (2011). Gastroesophageal reflux in young children treated for esophageal atresia: Evaluation with pH-multichannel intraluminal impedance. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *52*(6), 686-690. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318202a3e5>
- Chetcuti, P., Myers, N. A., Phelan, P. D., Beasley, S. W., & Dickens, D. R. (1989). Chest wall deformity in patients with repaired esophageal atresia. *Journal of Pediatric Surgery*, *24*(3), 244-247. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(89\)80003-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(89)80003-x)

- Chetcuti, P., & Phelan, P. D. (1993). Gastrointestinal morbidity and growth after repair of oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Archives of Disease in Childhood*, *68*(2), 163-166. <https://doi.org/10.1136/adc.68.2.163>
- Chittmittrapap, S., Spitz, L., Kiely, E. M., & Brereton, R. J. (1990). Anastomotic stricture following repair of esophageal atresia. *Journal of Pediatric Surgery*, *25*(5), 508-511. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(90\)90561-m](https://doi.org/10.1016/0022-3468(90)90561-m)
- Coppens, C. H., van den Engel-Hoek, L., Scharbatke, H., de Groot, S. A. F., & Draaisma, J. M. T. (2016). Dysphagia in children with repaired oesophageal atresia. *European Journal of Pediatrics*, *175*(9), 1209-1217. <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2760-4>
- Crisera, C. A., Connelly, P. R., Marmureanu, A. R., Colen, K. L., Rose, M. I., Li, M., Longaker, M. T., & Gittes, G. K. (1999). Esophageal atresia with tracheoesophageal fistula: Suggested mechanism in faulty organogenesis. *Journal of Pediatric Surgery*, *34*(1), 204-208. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(99\)90258-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(99)90258-0)
- Davies, M. R. (1996). Anatomy of the extrinsic motor nerve supply to mobilized segments of the oesophagus disrupted by dissection during repair of oesophageal atresia with distal fistula. *The British Journal of Surgery*, *83*(9), 1268-1270.
- de Benedictis, F. M., & Bush, A. (2018). Respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux in children. *Archives of Disease in Childhood*, *103*(3), 292-296. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-312890>
- DeBoer, E. M., Prager, J. D., Ruiz, A. G., Jensen, E. L., Deterding, R. R., Friedlander, J. A., & Soden, J. (2016). Multidisciplinary care of children with repaired

- esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Pediatric Pulmonology*, 51(6), 576-581. <https://doi.org/10.1002/ppul.23330>
- Dellenmark-Blom, M., Dingemann, J., Witt, S., Quitmann, J. H., Jönsson, L., Gatzinsky, V., Chaplin, J. E., Bullinger, M., Flieder, S., Ure, B. M., Dingemann, C., & Abrahamsson, K. (2018). The esophageal-atresia-quality-of-life questionnaires : Feasibility, validity and reliability in Sweden and Germany. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 67(4), 469-477. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002019>
- de Onis, M., & Blössner, M. (s. d.). *WHO Global Database on Child Growth and Malnutrition*. 74 Année 1997.
- Deurloo, J. A., Ekkelkamp, S., Schoorl, M., Heij, H. A., & Aronson, D. C. (2002). Esophageal atresia : Historical evolution of management and results in 371 patients. *The Annals of Thoracic Surgery*, 73(1), 267-272. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(01\)03263-5](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(01)03263-5)
- Deurloo, J. A., Ekkelkamp, S., Bartelsman, J. F. W. M., Ten Kate, F. J. W., Schoorl, M., Heij, H. A., & Aronson, D. C. (2003). Gastroesophageal reflux : Prevalence in adults older than 28 years after correction of esophageal atresia. *Annals of Surgery*, 238(5), 686-689. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000094303.07910.05>
- Deurloo, J. A., Smit, B. J., Ekkelkamp, S., & Aronson, D. C. (2004). Oesophageal atresia in premature infants : An analysis of morbidity and mortality over a period of 20 years. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 93(3), 394-399.
- Deurloo, J. A., Klinkenberg, E. C., Ekkelkamp, S., Heij, H. A., & Aronson, D. C. (2008). Adults with corrected oesophageal atresia : Is oesophageal function associated with complaints and/or quality of life? *Pediatric Surgery International*, 24(5), 537-541. <https://doi.org/10.1007/s00383-008-2120-1>

- Dewey, K. G., & Begum, K. (2011). Long-term consequences of stunting in early life. *Maternal & Child Nutrition*, 7 Suppl 3, 5-18. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8709.2011.00349.x>
- Dhaliwal, J., Tobias, V., Sugo, E., Varjavandi, V., Lemberg, D., Day, A., Bohane, T., Ledder, O., Jiwane, A., Adams, S., Henry, G., Dilley, A., Shi, E., & Krishnan, U. (2014). Eosinophilic esophagitis in children with esophageal atresia. *Diseases of the Esophagus: Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 27(4), 340-347. <https://doi.org/10.1111/dote.12119>
- Digilio, M. C., Marino, B., Bagolan, P., Giannotti, A., & Dallapiccola, B. (1999). Microdeletion 22q11 and oesophageal atresia. *Journal of Medical Genetics*, 36(2), 137-139.
- di Natale, A., Brestel, J., Mauracher, A. A., Tharakan, S. J., Meuli, M., Möhrle, U., & Subotic, U. (2021). Long-term outcomes and health-related quality of life in a Swiss patient group with esophageal atresia. *European Journal of Pediatric Surgery: Official Journal of Austrian Association of Pediatric Surgery ... [et Al] = Zeitschrift Fur Kinderchirurgie*. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731391>
- Dingemann, C., Dietrich, J., Zeidler, J., Blaser, J., Gosemann, J.-H., Ure, B. M., & Lacher, M. (2016). Early complications after esophageal atresia repair : Analysis of a German health insurance database covering a population of 8 million. *Diseases of the Esophagus: Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 29(7), 780-786. <https://doi.org/10.1111/dote.12369>
- Dingemann, C., Eaton, S., Aksnes, G., Bagolan, P., Cross, K. M., De Coppi, P., Fruithof, J., Gamba, P., Goldschmidt, I., Gottrand, F., Pirr, S., Rasmussen, L., Sfeir, R., Slater, G., Suominen, J., Svensson, J. F., Thorup, J. M., Tytgat, S. H. A. J., van der Zee, D. C., ... Ure, B. M. (2021). ERNICA Consensus Conference

- on the management of patients with long-gap esophageal atresia : Perioperative, surgical, and long-term management. *European Journal of Pediatric Surgery: Official Journal of Austrian Association of Pediatric Surgery ... [et Al] = Zeitschrift Fur Kinderchirurgie*, 31(3), 214-225. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713932>
- Donoso, F., & Lilja, H. E. (2017). Risk factors for anastomotic strictures after esophageal atresia repair : Prophylactic proton pump inhibitors do not reduce the incidence of strictures. *European Journal of Pediatric Surgery: Official Journal of Austrian Association of Pediatric Surgery ... [et Al] = Zeitschrift Fur Kinderchirurgie*, 27(1), 50-55. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1593607>
- Dutta, H. K., Mathur, M., & Bhatnagar, V. (2000). A histopathological study of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Journal of Pediatric Surgery*, 35(3), 438-441. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(00\)90209-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(00)90209-4)
- Duvoisin, G., & Krishnan, U. (2017). Gastric function in children with oesophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Frontiers in Pediatrics*, 5, 76. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00076>
- Eiser, C., & Varni, J. W. (2013). Health-related quality of life and symptom reporting : Similarities and differences between children and their parents. *European Journal of Pediatrics*, 172(10), 1299-1304. <https://doi.org/10.1007/s00431-013-2049-9>
- Engum, S. A., Grosfeld, J. L., West, K. W., Rescorla, F. J., & Scherer, L. R. (1995). Analysis of morbidity and mortality in 227 cases of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula over two decades. *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)*, 130(5), 502-508; discussion 508-509. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1995.01430050052008>

- European Union. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. (2008). *European Journal of Health Law*, 15(2), 223-250. <https://doi.org/10.1163/157180908x333228>
- Faure, C., & Righini Grunder, F. (2017). Dysmotility in esophageal atresia: Pathophysiology, characterization, and treatment. *Frontiers in Pediatrics*, 5, 130. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00130>
- Felix, J. F., de Jong, E. M., Torfs, C. P., de Klein, A., Rottier, R. J., & Tibboel, D. (2009). Genetic and environmental factors in the etiology of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula: An overview of the current concepts. *Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology*, 85(9), 747-754. <https://doi.org/10.1002/bdra.20592>
- Feng, Y., Chen, R., Da, M., Qian, B., & Mo, X. (2018). Identification of rare heterozygous missense mutations in FANCA in esophageal atresia patients using next-generation sequencing. *Gene*, 661, 182-188. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.03.097>
- Flatrès, C., Aumar, M., Ley, D., Sfeir, R., Nicolas, A., Bonneville, M., Duhamel, A., & Gottrand, F. (2021). Prevalence of acid gastroesophageal reflux disease in infants with esophageal atresia/tracheoesophageal fistula. *Pediatric Research*. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01510-w>
- François, B., Michaud, L., Sfeir, R., Bonnard, A., Rousseau, V., Blanc, S., Gelas, T., Boubnova, J., Jacquier, C., Irtan, S., Breton, A., Fouquet, V., Guinot, A., Lamireau, T., Habounimana, E., Schneider, A., Elbaz, F., Ranke, A., Poli-Merol, M.-L., ... Gottrand, F. (2019). Predictors of the performance of early antireflux surgery in esophageal atresia. *The Journal of Pediatrics*, 211, 120-125.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.03.045>

- Gottrand, M., Michaud, L., Sfeir, R., & Gottrand, F. (2016). Motility, digestive and nutritional problems in esophageal atresia. *Paediatric Respiratory Reviews*, 19, 28-33. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2015.11.005>
- Guthrie, R. A., Guthrie, D. W., Murthy, D. Y., Jackson, R. L., & Lang, J. (1973). Standardization of the oral glucose tolerance test and the criteria for diagnosis of chemical diabetes in children. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 22(2), 275-282. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(73\)90172-8](https://doi.org/10.1016/0026-0495(73)90172-8)
- Harmon, C., & Coran, A. (2016). Congenital anomalies of the esophagus. In: *Pediatric Surgery—6th Edition* (Grosfeld JL).
- Heymans, M. W., van Buuren, S., Knol, D. L., van Mechelen, W., & de Vet, H. C. W. (2007). Variable selection under multiple imputation using the bootstrap in a prognostic study. *BMC Medical Research Methodology*, 7, 33. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-7-33>
- Holland, A. J. A., & Fitzgerald, D. A. (2010). Oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula: Current management strategies and complications. *Paediatric Respiratory Reviews*, 11(2), 100-106; quiz 106-107. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2010.01.007>
- Holschneider, P., Dübbers, M., Engelskirchen, R., Trompelt, J., & Holschneider, A. M. (2007). Results of the operative treatment of gastroesophageal reflux in childhood with particular focus on patients with esophageal atresia. *European Journal of Pediatric Surgery: Official Journal of Austrian Association of Pediatric Surgery ... [et Al] = Zeitschrift Fur Kinderchirurgie*, 17(3), 163-175. <https://doi.org/10.1055/s-2007-965087>
- Hsieh, H., Frenette, A., Michaud, L., Krishnan, U., Dal-Soglio, D. B., Gottrand, F., & Faure, C. (2017). Intestinal metaplasia of the esophagus in children with

- esophageal atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 65(1), e1-e4. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001558>
- Impellizzeri, P., Nascimben, F., Di Fabrizio, D., Antonuccio, P., Antonelli, E., Peri, F. M., Calabrese, U., Arena, S., & Romeo, C. (2020). Pathogenesis of congenital malformations: Possible role of oxidative stress. *American Journal of Perinatology*. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721081>
- Ioannides, A. S., Chaudhry, B., Henderson, D. J., Spitz, L., & Copp, A. J. (2002). Dorsoventral patterning in oesophageal atresia with tracheo-oesophageal fistula: Evidence from a new mouse model. *Journal of Pediatric Surgery*, 37(2), 185-191. <https://doi.org/10.1053/jpsu.2002.30252>
- Ioannides, A. S., Henderson, D. J., Spitz, L., & Copp, A. J. (2003). Role of sonic hedgehog in the development of the trachea and oesophagus. *Journal of Pediatric Surgery*, 38(1), 29-36; discussion 29-36. <https://doi.org/10.1053/jpsu.2003.50005>
- Isch, J. A., Rescorla, F. J., Scherer, L. R., West, K. W., & Grosfeld, J. L. (1997). The development of gastroesophageal reflux after percutaneous endoscopic gastrostomy. *Journal of Pediatric Surgery*, 32(2), 321-322; discussion 322-323. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(97\)90202-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(97)90202-5)
- Jolley, S. G., Johnson, D. G., Roberts, C. C., Herbst, J. J., Matlak, M. E., McCombs, A., & Christian, P. (1980). Patterns of gastroesophageal reflux in children following repair of esophageal atresia and distal tracheoesophageal fistula. *Journal of Pediatric Surgery*, 15(6), 857-862. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(80\)80293-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(80)80293-4)

- Kar, B. R., Rao, S. L., & Chandramouli, B. A. (2008). Cognitive development in children with chronic protein energy malnutrition. *Behavioral and Brain Functions: BBF*, 4, 31. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-4-31>
- Khoshoo, V., Reifen, R. M., Gold, B. D., Sherman, P. M., & Pencharz, P. B. (1991). Nutritional manipulation in the management of dumping syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, 66(12), 1447-1448. <https://doi.org/10.1136/adc.66.12.1447>
- Kim, Y. S., Kim, N., & Kim, G. H. (2016). Sex and gender differences in gastroesophageal reflux disease. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 22(4), 575-588. <https://doi.org/10.5056/jnm16138>
- Koivusalo, A., Pakarinen, M. P., & Rintala, R. J. (2007). The cumulative incidence of significant gastroesophageal reflux in patients with oesophageal atresia with a distal fistula—A systematic clinical, pH-metric, and endoscopic follow-up study. *Journal of Pediatric Surgery*, 42(2), 370-374. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2006.10.010>
- Kovesi, T., & Rubin, S. (2004). Long-term complications of congenital esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula. *Chest*, 126(3), 915-925. <https://doi.org/10.1378/chest.126.3.915>
- Krishnan, U., Mousa, H., Dall'Oglio, L., Homaira, N., Rosen, R., Faure, C., & Gottrand, F. (2016). ESPGHAN-NASPGHAN Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Esophageal Atresia-Tracheoesophageal Fistula. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 63(5), 550-570. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001401>
- Krishnan, U. (2019). Eosinophilic esophagitis in esophageal atresia. *Frontiers in Pediatrics*, 7, 497. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00497>

- Krug, E., Bergmeijer, J. H., Dees, J., de Krijger, R., Mooi, W. J., & Hazebroek, F. W. (1999). Gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus in adults born with esophageal atresia. *The American Journal of Gastroenterology*, *94*(10), 2825-2828. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.1423_c.x
- Lautz, T. B., Mandelia, A., & Radhakrishnan, J. (2015). VACTERL associations in children undergoing surgery for esophageal atresia and anorectal malformations: Implications for pediatric surgeons. *Journal of Pediatric Surgery*, *50*(8), 1245-1250. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.02.049>
- Lawal, T. A., Gosemann, J.-H., Kuebler, J. F., Glüer, S., & Ure, B. M. (2009). Thoracoscopy versus thoracotomy improves midterm musculoskeletal status and cosmesis in infants and children. *The Annals of Thoracic Surgery*, *87*(1), 224-228. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.08.069>
- Legrand, C., Michaud, L., Salleron, J., Neut, D., Sfeir, R., Thumerelle, C., Bonnevalle, M., Turck, D., & Gottrand, F. (2012). Long-term outcome of children with oesophageal atresia type III. *Archives of Disease in Childhood*, *97*(9), 808-811. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-301730>
- Leibovitch, L., Zohar, I., Maayan-Mazger, A., Mazkereth, R., Strauss, T., & Bilik, R. (2018). Infants born with esophageal atresia with or without tracheo-esophageal fistula : Short- and long-term outcomes. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ*, *20*(3), 161-166.
- Lejeune, S., Sfeir, R., Rousseau, V., Bonnard, A., Gelas, T., Aumar, M., Panait, N., Rabattu, P.-Y., Irtan, S., Fouquet, V., Le Mandat, A., Cocci, S. D. N., Habonimana, E., Lamireau, T., Lemelle, J.-L., Elbaz, F., Talon, I., Boudaoud, N., Allal, H., ... Gottrand, F. (2021). Esophageal atresia and respiratory morbidity. *Pediatrics*, e2020049778. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-049778>

- Ley, D., Bridenne, M., Gottrand, F., Lemale, J., Hauser, B., Lachaux, A., Rebouissoux, L., Viala, J., Fayoux, P., & Michaud, L. (2019). Efficacy and safety of the local application of mitomycin C to recurrent esophageal strictures in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *69*(5), 528-532. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002445>
- Lindahl, H. (1995). Oesophageal atresia—Need for life-long follow-up? *Annales Chirurgiae Et Gynaecologiae*, *84*(2), 235-239.
- Litingtung, Y., Lei, L., Westphal, H., & Chiang, C. (1998). Sonic hedgehog is essential to foregut development. *Nature Genetics*, *20*(1), 58-61. <https://doi.org/10.1038/1717>
- Little, D. C., Rescorla, F. J., Grosfeld, J. L., West, K. W., Scherer, L. R., & Engum, S. A. (2003). Long-term analysis of children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Journal of Pediatric Surgery*, *38*(6), 852-856. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(03\)00110-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(03)00110-6)
- López-Alonso, M., Moya, M. J., Cabo, J. A., Ribas, J., del Carmen Macías, M., Silny, J., & Sifrim, D. (2006). Twenty-four-hour esophageal impedance-pH monitoring in healthy preterm neonates : Rate and characteristics of acid, weakly acidic, and weakly alkaline gastroesophageal reflux. *Pediatrics*, *118*(2), e299-308. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-3140>
- Lupo, P. J., Isenburg, J. L., Salemi, J. L., Mai, C. T., Liberman, R. F., Canfield, M. A., Copeland, G., Haight, S., Harpavat, S., Hoyt, A. T., Moore, C. A., Nembhard, W. N., Nguyen, H. N., Rutkowski, R. E., Steele, A., Alverson, C. J., Stallings, E. B., Kirby, R. S., & and The National Birth Defects Prevention Network. (2017). Population-based birth defects data in the United States, 2010-2014 : A focus

- on gastrointestinal defects. *Birth Defects Research*, 109(18), 1504-1514.
<https://doi.org/10.1002/bdr2.1145>
- Mamelle, N., Munoz, F., Martin, J. L., Laumon, B., & Grandjean, H. (1996). [Fetal growth from the AUDIPOG study. II. Application for the diagnosis of intrauterine growth retardation]. *Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 25(1), 71-77.
- Manfredi, M. A., Jennings, R. W., Anjum, M. W., Hamilton, T. E., Smithers, C. J., & Lightdale, J. R. (2014). Externally removable stents in the treatment of benign recalcitrant strictures and esophageal perforations in pediatric patients with esophageal atresia. *Gastrointestinal Endoscopy*, 80(2), 246-252.
<https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.01.033>
- Manfredi, M. A., Clark, S. J., Medford, S., Staffa, S. J., Ngo, P. D., Hamilton, T. E., Smithers, C. J., & Jennings, R. W. (2018). Endoscopic electrocautery incisional therapy as a treatment for refractory benign pediatric esophageal strictures. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 67(4), 464-468.
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002008>
- Manikam, R., & Perman, J. A. (2000). Pediatric feeding disorders. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 30(1), 34-46. <https://doi.org/10.1097/00004836-200001000-00007>
- Marsh, A. J., Wellesley, D., Burge, D., Ashton, M., Browne, C., Dennis, N. R., & Temple, K. (2000). Interstitial deletion of chromosome 17 (del(17)(q22q23.3)) confirms a link with oesophageal atresia. *Journal of Medical Genetics*, 37(9), 701-704. <https://doi.org/10.1136/jmg.37.9.701>
- Marshall, A., Altman, D. G., Holder, R. L., & Royston, P. (2009). Combining estimates of interest in prognostic modelling studies after multiple imputation: Current

- practice and guidelines. *BMC Medical Research Methodology*, 9, 57.
<https://doi.org/10.1186/1471-2288-9-57>
- Martorell, R., Horta, B. L., Adair, L. S., Stein, A. D., Richter, L., Fall, C. H. D., Bhargava, S. K., Biswas, S. K. D., Perez, L., Barros, F. C., Victora, C. G., & Consortium on Health Orientated Research in Transitional Societies Group. (2010). Weight gain in the first two years of life is an important predictor of schooling outcomes in pooled analyses from five birth cohorts from low- and middle-income countries. *The Journal of Nutrition*, 140(2), 348-354.
<https://doi.org/10.3945/jn.109.112300>
- Mawlana, W., Zamiara, P., Lane, H., Marcon, M., Lapidus-Krol, E., Chiu, P. P., & Moore, A. M. (2018). Neurodevelopmental outcomes of infants with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Journal of Pediatric Surgery*, 53(9), 1651-1654. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.12.024>
- Maynard, S., & Bouin, M. (2013). Follow-up of adult patients with repaired esophageal atresia: How, when, and for how long? *Diseases of the Esophagus: Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 26(4), 422-424. <https://doi.org/10.1111/dote.12060>
- McKinnon, L. J., & Kosloske, A. M. (1990). Prediction and prevention of anastomotic complications of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Journal of Pediatric Surgery*, 25(7), 778-781. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(05\)80018-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(05)80018-1)
- McNeilly, A. D., & McCrimmon, R. J. (2015). The Scylla and Charybdis of glucose control in childhood type 1 diabetes? *Pediatric Diabetes*, 16(4), 235-241.
<https://doi.org/10.1111/pedi.12270>

- Mehta, N. M., Corkins, M. R., Lyman, B., Malone, A., Goday, P. S., Carney, L. N., Monczka, J. L., Plogsted, S. W., Schwenk, W. F., & American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Board of Directors. (2013). Defining pediatric malnutrition : A paradigm shift toward etiology-related definitions. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 37(4), 460-481. <https://doi.org/10.1177/0148607113479972>
- Menzies, J., Hughes, J., Leach, S., Belessis, Y., & Krishnan, U. (2017). Prevalence of malnutrition and feeding difficulties in children with esophageal atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 64(4), e100-e105. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001436>
- Michaud, L., Couttenier, F., Podevin, G., Bonnard, A., Becmeur, F., Khen-Dunlop, N., Auber, F., Maurel, A., Gelas, T., Dassonville, M., Borderon, C., Dabadie, A., Weil, D., Piolat, C., Breton, A., Djeddi, D., Morali, A., Bastiani, F., Lamireau, T., & Gottrand, F. (2013). Characteristics and management of congenital esophageal stenosis : Findings from a multicenter study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8, 186. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-186>
- Michaud, L., Guimber, D., Sfeir, R., Rakza, T., Bajja, H., Bonnevalle, M., Gottrand, F., & Turck, D. (2001). [Anastomotic stenosis after surgical treatment of esophageal atresia : Frequency, risk factors and effectiveness of esophageal dilatations]. *Archives de Pédiatrie: Organe Officiel de la Société Française de Pédiatrie*, 8(3), 268-274. [https://doi.org/10.1016/s0929-693x\(00\)00193-7](https://doi.org/10.1016/s0929-693x(00)00193-7)
- Michaud, L., Sfeir, R., Couttenier, F., Turck, D., & Gottrand, F. (2010). Dumping syndrome after esophageal atresia repair without antireflux surgery. *Journal of Pediatric Surgery*, 45(4), E13-15. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.01.016>

- Mikkelsen, A., Boye, B., Diseth, T. H., Malt, U., Mørkrid, L., IJsselstijn, H., & Emblem, R. (2020). Traumatic stress, mental health and quality of life in adolescents with esophageal atresia. *Journal of Pediatric Surgery*, S0022-3468(20)30782-X. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.10.029>
- Minoo, P., Su, G., Drum, H., Bringas, P., & Kimura, S. (1999). Defects in tracheoesophageal and lung morphogenesis in Nkx2.1(-/-) mouse embryos. *Developmental Biology*, 209(1), 60-71. <https://doi.org/10.1006/dbio.1999.9234>
- Morini, F., Conforti, A., & Bagolan, P. (2018). Perioperative complications of esophageal atresia. *European Journal of Pediatric Surgery: Official Journal of Austrian Association of Pediatric Surgery ... [et Al] = Zeitschrift Fur Kinderchirurgie*, 28(2), 133-140. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1636941>
- Mortell, A. E., & Azizkhan, R. G. (2009). Esophageal atresia repair with thoracotomy: The Cincinnati contemporary experience. *Seminars in Pediatric Surgery*, 18(1), 12-19. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2008.10.003>
- N. Oomen, M. W. (2012). Systematic review of the literature: Comparison of open and minimal access surgery (thoracoscopic repair) of esophageal atresia with tracheo-esophageal fistula (EA-TEF). In: S. Nazari (Éd.), *Front Lines of Thoracic Surgery*. InTech. <https://doi.org/10.5772/32537>
- Nakazato, Y., Landing, B. H., & Wells, T. R. (1986). Abnormal Auerbach plexus in the esophagus and stomach of patients with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Journal of Pediatric Surgery*, 21(10), 831-837. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(86\)80002-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(86)80002-1)
- Nakazato, Y., Wells, T. R., & Landing, B. H. (1986). Abnormal tracheal innervation in patients with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: Study of the intrinsic tracheal nerve plexuses by a microdissection technique. *Journal of*

Pediatric Surgery, 21(10), 838-844. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(86\)80003-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(86)80003-3)

Nassar, N., Leoncini, E., Amar, E., Arteaga-Vázquez, J., Bakker, M. K., Bower, C., Canfield, M. A., Castilla, E. E., Cocchi, G., Correa, A., Csáky-Szunyogh, M., Feldkamp, M. L., Khoshnood, B., Landau, D., Lelong, N., López-Camelo, J. S., Lowry, R. B., McDonnell, R., Merlob, P., ... Mastroiacovo, P. (2012). Prevalence of esophageal atresia among 18 international birth defects surveillance programs. *Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology*, 94(11), 893-899. <https://doi.org/10.1002/bdra.23067>

Ng, D. D., Ferry, R. J., Kelly, A., Weinzimer, S. A., Stanley, C. A., & Katz, L. E. (2001). Acarbose treatment of postprandial hypoglycemia in children after Nissen fundoplication. *The Journal of Pediatrics*, 139(6), 877-879. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.119169>

Ngo, P. D., Kamran, A., Clark, S. J., Jennings, R. W., Hamilton, T. E., Smithers, C. J., Zendejas, B., Yasuda, J. L., Zurakowski, D., & Manfredi, M. A. (2020). Intralesional steroid injection therapy for esophageal anastomotic stricture following esophageal atresia repair. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 70(4), 462-467. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002562>

Oddsberg, J., Jia, C., Nilsson, E., Ye, W., & Lagergren, J. (2008). Influence of maternal parity, age, and ethnicity on risk of esophageal atresia in the infant in a population-based study. *Journal of Pediatric Surgery*, 43(9), 1660-1665. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2007.11.021>

Oddsberg, J., Lu, Y., & Lagergren, J. (2010). Maternal diabetes and risk of esophageal atresia. *Journal of Pediatric Surgery*, 45(10), 2004-2008. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.06.008>

- Oddsberg, J. (2011). Environmental factors in the etiology of esophageal atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *52 Suppl 1*, S4-5. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182111c00>
- Okada, A., Usui, N., Inoue, M., Kawahara, H., Kubota, A., Imura, K., & Kamata, S. (1997). Esophageal atresia in Osaka : A review of 39 years' experience. *Journal of Pediatric Surgery*, *32(11)*, 1570-1574. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(97\)90455-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(97)90455-3)
- Okata, Y., Maeda, K., Bitoh, Y., Mishima, Y., Tamaki, A., Morita, K., Endo, K., Hisamatsu, C., Fukuzawa, H., & Yokoi, A. (2016). Evaluation of the intraoperative risk factors for esophageal anastomotic complications after primary repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. *Pediatric Surgery International*, *32(9)*, 869-873. <https://doi.org/10.1007/s00383-016-3931-0>
- Okuyama, H., Tazuke, Y., Uenoa, T., Yamanaka, H., Takama, Y., Saka, R., Nara, K., & Usui, N. (2017). Long-term morbidity in adolescents and young adults with surgically treated esophageal atresia. *Surgery Today*, *47(7)*, 872-876. <https://doi.org/10.1007/s00595-016-1462-x>
- Parolini, F., Leva, E., Morandi, A., Macchini, F., Gentilino, V., Di Cesare, A., & Torricelli, M. (2013). Anastomotic strictures and endoscopic dilatations following esophageal atresia repair. *Pediatric Surgery International*, *29(6)*, 601-605. <https://doi.org/10.1007/s00383-013-3298-4>
- Pedersen, R. N., Calzolari, E., Husby, S., Garne, E., & EUROCAT Working group. (2012). Oesophageal atresia : Prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions. *Archives of Disease in Childhood*, *97(3)*, 227-232. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300597>

- Penagini, F., Mameli, C., Fabiano, V., Brunetti, D., Dilillo, D., & Zuccotti, G. V. (2015). Dietary intakes and nutritional issues in neurologically impaired children. *Nutrients*, 7(11), 9400-9415. <https://doi.org/10.3390/nu7115469>
- Pham, A., Ecochard-Dugelay, E., Bonnard, A., Le Roux, E., Gelas, T., Rousseau, V., Thomassin, N., Cabon-Boudard, I., Nicolas, A., Guinot, A., Rebeuh, J., Le Mandat, A., Djeddi, D.-D., Fouquet, V., Boucharny, A., Irtan, S., Lemale, J., Comte, A., Bridoux-Henno, L., ... Bellaïche, M. (2021). Feeding disorders in children with oesophageal atresia : A cross-sectional study. *Archives of Disease in Childhood*, archdischild-2020-320609. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320609>
- Possögel, A. K., Diez-Pardo, J. A., Morales, C., Navarro, C., & Tovar, J. A. (1998). Embryology of esophageal atresia in the adriamycin rat model. *Journal of Pediatric Surgery*, 33(4), 606-612. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(98\)90326-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(98)90326-8)
- Presse, N., Taillefer, J., Maynard, S., & Bouin, M. (2016). Insufficient body weight of adults born with esophageal atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 62(3), 469-473. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000961>
- Puntis, J. W., Ritson, D. G., Holden, C. E., & Buick, R. G. (1990). Growth and feeding problems after repair of oesophageal atresia. *Archives of Disease in Childhood*, 65(1), 84-88. <https://doi.org/10.1136/adc.65.1.84>
- Qi, B. Q., Merej, J., Farmer, P., Hasthorpe, S., Myers, N. A., Beasley, S. W., & Hutson, J. M. (1997). The vagus and recurrent laryngeal nerves in the rodent experimental model of esophageal atresia. *Journal of Pediatric Surgery*, 32(11), 1580-1586. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(97\)90457-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(97)90457-7)

- Qi, B. Q., Uemura, S., Farmer, P., Myers, N. A., & Hutson, J. M. (1999). Intrinsic innervation of the oesophagus in fetal rats with oesophageal atresia. *Pediatric Surgery International*, *15*(1), 2-7. <https://doi.org/10.1007/s003830050499>
- Que, J., Choi, M., Ziel, J. W., Klingensmith, J., & Hogan, B. L. M. (2006). Morphogenesis of the trachea and esophagus : Current players and new roles for noggin and Bmps. *Differentiation; Research in Biological Diversity*, *74*(7), 422-437. <https://doi.org/10.1111/j.1432-0436.2006.00096.x>
- Que, J., Okubo, T., Goldenring, J. R., Nam, K.-T., Kurotani, R., Morrissey, E. E., Taranova, O., Pevny, L. H., & Hogan, B. L. M. (2007). Multiple dose-dependent roles for Sox2 in the patterning and differentiation of anterior foregut endoderm. *Development (Cambridge, England)*, *134*(13), 2521-2531. <https://doi.org/10.1242/dev.003855>
- Quitmann, J., Rohenkohl, A., Sommer, R., Bullinger, M., & Silva, N. (2016). Explaining parent-child (dis)agreement in generic and short stature-specific health-related quality of life reports : Do family and social relationships matter? *Health and Quality of Life Outcomes*, *14*(1), 150. <https://doi.org/10.1186/s12955-016-0553-0>
- Ramsay, M., & Birnbaum, R. (2013). Feeding difficulties in children with esophageal atresia : Treatment by a multidisciplinary team. *Diseases of the Esophagus: Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, *26*(4), 410-412. <https://doi.org/10.1111/dote.12062>
- Ramsay, M., Martel, C., Porporino, M., & Zygmuntowicz, C. (2011). The Montreal Children's Hospital Feeding Scale : A brief bilingual screening tool for identifying feeding problems. *Paediatrics & Child Health*, *16*(3), 147-e17. <https://doi.org/10.1093/pch/16.3.147>

- Rayyan, M., Embrechts, M., Van Veer, H., Aerts, R., Hoffman, I., Proesmans, M., Allegaert, K., Naulaers, G., & Rommel, N. (2019). Neonatal factors predictive for respiratory and gastro-intestinal morbidity after esophageal atresia repair. *Pediatrics and Neonatology*, *60*(3), 261-269.
<https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.07.003>
- Righini Grunder, F., Petit, L.-M., Ezri, J., Jantchou, P., Aspirot, A., Laberge, S., & Faure, C. (2019). Should proton pump inhibitors be systematically prescribed in patients with esophageal atresia after surgical repair? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *69*(1), 45-51.
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002328>
- Rintala, R. J., Sistonen, S., & Pakarinen, M. P. (2009). Outcome of esophageal atresia beyond childhood. *Seminars in Pediatric Surgery*, *18*(1), 50-56.
<https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2008.10.010>
- Roberts, D. J., Johnson, R. L., Burke, A. C., Nelson, C. E., Morgan, B. A., & Tabin, C. (1995). Sonic hedgehog is an endodermal signal inducing Bmp-4 and Hox genes during induction and regionalization of the chick hindgut. *Development (Cambridge, England)*, *121*(10), 3163-3174.
- Romeo, C., Bonanno, N., Baldari, S., Centorrino, A., Scalfari, G., Antonuccio, P., Centonze, A., & Gentile, C. (2000). Gastric motility disorders in patients operated on for esophageal atresia and tracheoesophageal fistula : Long-term evaluation. *Journal of Pediatric Surgery*, *35*(5), 740-744.
<https://doi.org/10.1053/jpsu.2000.6048>
- Rommel, N., De Meyer, A.-M., Feenstra, L., & Veereman-Wauters, G. (2003). The complexity of feeding problems in 700 infants and young children presenting to

- a tertiary care institution. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 37(1), 75-84. <https://doi.org/10.1097/00005176-200307000-00014>
- Rosen, R., Lord, C., & Nurko, S. (2006). The sensitivity of multichannel intraluminal impedance and the pH probe in the evaluation of gastroesophageal reflux in children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 4(2), 167-172. [https://doi.org/10.1016/s1542-3565\(05\)00854-2](https://doi.org/10.1016/s1542-3565(05)00854-2)
- Rosen, R., Vandenplas, Y., Singendonk, M., Cabana, M., DiLorenzo, C., Gottrand, F., Gupta, S., Langendam, M., Staiano, A., Thapar, N., Tipnis, N., & Tabbers, M. (2018). Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines : Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 66(3), 516-554. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001889>
- Ruczynski, L. I. A., Botden, S. M. B. I., Daniels-Scharbatke, H. E., Schurink, M., & de Blaauw, I. (2021). Treatment of congenital microgastria. *European Journal of Pediatric Surgery: Official Journal of Austrian Association of Pediatric Surgery ... [et Al] = Zeitschrift Fur Kinderchirurgie*, 31(2), 129-134. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710027>
- Samuk, I., Afriat, R., Horne, T., Bistritzer, T., Barr, J., & Vinograd, I. (1996). Dumping syndrome following Nissen fundoplication, diagnosis, and treatment. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 23(3), 235-240. <https://doi.org/10.1097/00005176-199610000-00006>

- Sauerbrei, W., & Schumacher, M. (1992). A bootstrap resampling procedure for model building: Application to the Cox regression model. *Statistics in Medicine*, 11(16), 2093-2109. <https://doi.org/10.1002/sim.4780111607>
- Schalamon, J., Lindahl, H., Saarikoski, H., & Rintala, R. J. (2003). Endoscopic follow-up in esophageal atresia-for how long is it necessary? *Journal of Pediatric Surgery*, 38(5), 702-704. <https://doi.org/10.1016/j.jpssu.2003.50187>
- Schatzlein, M. H., Ballantine, T. V., Thirunavukkarasu, S., Fitzgerald, J. F., & Grosfeld, J. L. (1979). Gastroesophageal reflux in infants and children. Diagnosis and management. *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)*, 114(4), 505-510. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1979.01370280159026>
- Schier, F., Korn, S., & Michel, E. (2001). Experiences of a parent support group with the long-term consequences of esophageal atresia. *Journal of Pediatric Surgery*, 36(4), 605-610. <https://doi.org/10.1053/j.jpssu.2001.22299>
- Schmedding, A., Wittekindt, B., Schloesser, R., Hutter, M., & Rolle, U. (2021). Outcome of esophageal atresia in Germany. *Diseases of the Esophagus: Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 34(4), doaa093. <https://doi.org/10.1093/dote/daaa093>
- Schneider, A., Blanc, S., Bonnard, A., Khen-Dunlop, N., Auber, F., Breton, A., Podevin, G., Sfeir, R., Fouquet, V., Jacquier, C., Lemelle, J.-L., Lavrand, F., Becmeur, F., Petit, T., Poli-Merol, M.-L., Elbaz, F., Merrot, T., Michel, J.-L., Hossein, A., ... Michaud, L. (2014). Results from the French National Esophageal Atresia register: One-year outcome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9, 206. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0206-5>
- Schneider, A., Gottrand, F., Bellaiche, M., Becmeur, F., Lachaux, A., Bridoux-Henno, L., Michel, J.-L., Faure, C., Philippe, P., Vandenplas, Y., Dupont, C., Breton, A.,

- Gaudin, J., Lamireau, T., Muyshont, L., Podevin, G., Viola, S., Bertrand, V., Caldari, D., ... Michaud, L. (2016). Prevalence of Barrett esophagus in adolescents and young adults with esophageal atresia. *Annals of Surgery*, 264(6), 1004-1008. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001540>
- Seaquist, E. R. (2015). The impact of diabetes on cerebral structure and function. *Psychosomatic Medicine*, 77(6), 616-621. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000207>
- Serhal, L., Gottrand, F., Sfeir, R., Guimber, D., Devos, P., Bonnevalle, M., Storme, L., Turck, D., & Michaud, L. (2010). Anastomotic stricture after surgical repair of esophageal atresia : Frequency, risk factors, and efficacy of esophageal bougie dilatations. *Journal of Pediatric Surgery*, 45(7), 1459-1462. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2009.11.002>
- Sfeir, R., Bonnard, A., Khen-Dunlop, N., Auber, F., Gelas, T., Michaud, L., Podevin, G., Breton, A., Fouquet, V., Piolat, C., Lemelle, J. L., Petit, T., Lavrand, F., Becmeur, F., Polimerol, M. L., Michel, J. L., Elbaz, F., Habonimana, E., Allal, H., ... Gottrand, F. (2013). Esophageal atresia: Data from a national cohort. *Journal of Pediatric Surgery*, 48(8), 1664-1669. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.03.075>
- Sfeir, R., Michaud, L., Sharma, D., Richard, F., & Gottrand, F. (2015). National Esophageal Atresia Register. *European Journal of Pediatric Surgery: Official Journal of Austrian Association of Pediatric Surgery ... [et Al] = Zeitschrift Fur Kinderchirurgie*, 25(6), 497-499. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1569466>
- Sfeir, R., Rousseau, V., Bonnard, A., Gelas, T., Aumar, M., Panait, N., Piolat, C., Irtan, S., Fouquet, V., Lemandat, A., De Napoli, S., Habonimana, E., Lamireau, T., Lemelle, J. L., El Baz, F., Talon, I., Polimerol, M. L., Allal, H., Buisson, P., ...

- Gottrand, F. (2021). Risk factors of early mortality and morbidity in esophageal atresia with distal tracheoesophageal fistula : A population-based cohort study. *The Journal of Pediatrics*, 234, 99-105.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.02.064>
- Shah, R., Varjavandi, V., & Krishnan, U. (2015). Predictive factors for complications in children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Diseases of the Esophagus: Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 28(3), 216-223. <https://doi.org/10.1111/dote.12177>
- Sheffler, L. C., Hanley, C., Bagley, A., Molitor, F., & James, M. A. (2009). Comparison of self-reports and parent proxy-reports of function and quality of life of children with below-the-elbow deficiency. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 91(12), 2852-2859. <https://doi.org/10.2106/JBJS.H.01108>
- Silva, N., Crespo, C., Carona, C., Bullinger, M., & Canavarro, M. C. (2015). Why the (dis)agreement? Family context and child-parent perspectives on health-related quality of life and psychological problems in paediatric asthma. *Child: Care, Health and Development*, 41(1), 112-121. <https://doi.org/10.1111/cch.12147>
- Sistonen, S. J., Koivusalo, A., Nieminen, U., Lindahl, H., Lohi, J., Kero, M., Kärkkäinen, P. A., Färkkilä, M. A., Sarna, S., Rintala, R. J., & Pakarinen, M. P. (2010). Esophageal morbidity and function in adults with repaired esophageal atresia with tracheoesophageal fistula : A population-based long-term follow-up. *Annals of Surgery*, 251(6), 1167-1173. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181c9b613>
- Sistonen, S. J., Pakarinen, M. P., & Rintala, R. J. (2011). Long-term results of esophageal atresia : Helsinki experience and review of literature. *Pediatric*

- Surgery International*, 27(11), 1141-1149. <https://doi.org/10.1007/s00383-011-2980-7>
- Somppi, E., Tammela, O., Ruuska, T., Rahnasto, J., Laitinen, J., Turjanmaa, V., & Järnberg, J. (1998). Outcome of patients operated on for esophageal atresia : 30 years' experience. *Journal of Pediatric Surgery*, 33(9), 1341-1346. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(98\)90003-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(98)90003-3)
- Spitz, L., Kiely, E., & Brereton, R. J. (1987). Esophageal atresia : Five year experience with 148 cases. *Journal of Pediatric Surgery*, 22(2), 103-108. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(87\)80420-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(87)80420-7)
- Spitz, L. (2006). Esophageal atresia. Lessons I have learned in a 40-year experience. *Journal of Pediatric Surgery*, 41(10), 1635-1640. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2006.07.004>
- Spitz, L. (2007). Oesophageal atresia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2, 24. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-24>
- Stenström, P., Anderberg, M., Börjesson, A., & Arnbjörnsson, E. (2017). Dilations of anastomotic strictures over time after repair of esophageal atresia. *Pediatric Surgery International*, 33(2), 191-195. <https://doi.org/10.1007/s00383-016-4013-z>
- Sulkowski, J. P., Cooper, J. N., Lopez, J. J., Jadcherla, Y., Cuenot, A., Mattei, P., Deans, K. J., & Minneci, P. C. (2014). Morbidity and mortality in patients with esophageal atresia. *Surgery*, 156(2), 483-491. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.03.016>
- Svoboda, E., Fruithof, J., Widenmann-Grolig, A., Slater, G., Armand, F., Warner, B., Eaton, S., De Coppi, P., & Hannon, E. (2018). A patient led, international study

- of long term outcomes of esophageal atresia : EAT 1. *Journal of Pediatric Surgery*, 53(4), 610-615. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.05.033>
- Taylor, A. C. F., Breen, K. J., Auldish, A., Catto-Smith, A., Clarnette, T., Cramer, J., Taylor, R., Nagarajah, S., Brady, J., & Stokes, K. (2007). Gastroesophageal reflux and related pathology in adults who were born with esophageal atresia : A long-term follow-up study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 5(6), 702-706. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.03.012>
- Thomson, M., Tringali, A., Dumonceau, J.-M., Tavares, M., Tabbers, M. M., Furlano, R., Spaander, M., Hassan, C., Tzvinikos, C., Ijsselstijn, H., Viala, J., Dall'Oglio, L., Benninga, M., Orel, R., Vandenplas, Y., Keil, R., Romano, C., Brownstone, E., Hlava, Š., ... Zambelli, A. (2017). Paediatric Gastrointestinal Endoscopy : European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and European Society of Gastrointestinal Endoscopy Guidelines. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 64(1), 133-153. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001408>
- Tomaselli, V., Volpi, M. L., Dell'Agnola, C. A., Bini, M., Rossi, A., & Indriolo, A. (2003). Long-term evaluation of esophageal function in patients treated at birth for esophageal atresia. *Pediatric Surgery International*, 19(1-2), 40-43. <https://doi.org/10.1007/s00383-002-0887-z>
- Traini, I., Menzies, J., Hughes, J., Leach, S. T., & Krishnan, U. (2020). Oesophageal atresia : The growth gap. *World Journal of Gastroenterology*, 26(12), 1262-1272. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i12.1262>
- Tuğcu, G. D., Soyer, T., Polat, S. E., Hizal, M., Emirlioğlu, N., Yalçın, E., Doğru, D., Kiper, N., & Özçelik, U. (2021). Evaluation of pulmonary complications and

- affecting factors in children for repaired esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Respiratory Medicine*, 181, 106376. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106376>
- Ueda, K., Mizumoto, H., Shibata, H., Miyauchi, Y., Sato, M., & Hata, D. (2013). Continuous glucose monitoring for suspected dumping syndrome in infants after Nissen fundoplication. *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society*, 55(6), 782-785. <https://doi.org/10.1111/ped.12133>
- van der Kleij, F. G., Vecht, J., Lamers, C. B., & Masclee, A. A. (1996). Diagnostic value of dumping provocation in patients after gastric surgery. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 31(12), 1162-1166. <https://doi.org/10.3109/00365529609036905>
- van der Zee, D. C., Bagolan, P., Faure, C., Gottrand, F., Jennings, R., Laberge, J.-M., Martinez Ferro, M. H., Parmentier, B., Sfeir, R., & Teague, W. (2017). Position paper of INoEA Working Group on long-gap esophageal atresia : For better care. *Frontiers in Pediatrics*, 5, 63. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00063>
- van Beek, A. P., Emous, M., Laville, M., & Tack, J. (2017). Dumping syndrome after esophageal, gastric or bariatric surgery: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 18(1), 68-85. <https://doi.org/10.1111/obr.12467>
- Vandenplas, Y., & Sacré-Smits, L. (1987). Continuous 24-hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants 0-15 months old. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 6(2), 220-224. <https://doi.org/10.1097/00005176-198703000-00010>

- van Hoorn, C. E., Costerus, S. A., Lau, J., Wijnen, R. M. H., Vlot, J., Tibboel, D., & de Graaff, J. C. (2019). Perioperative management of esophageal atresia/tracheo-esophageal fistula: An analysis of data of 101 consecutive patients. *Paediatric Anaesthesia*, 29(10), 1024-1032. <https://doi.org/10.1111/pan.13711>
- van Lennep, M., Singendonk, M. M. J., Dall'Oglio, L., Gottrand, F., Krishnan, U., Terheggen-Lagro, S. W. J., Omari, T. I., Benninga, M. A., & van Wijk, M. P. (2019). Oesophageal atresia. *Nature Reviews. Disease Primers*, 5(1), 26. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0077-0>
- van Wijk, M., Knüppe, F., Omari, T., de Jong, J., & Benninga, M. (2013). Evaluation of gastroesophageal function and mechanisms underlying gastroesophageal reflux in infants and adults born with esophageal atresia. *Journal of Pediatric Surgery*, 48(12), 2496-2505. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.07.024>
- Varni, J. W., Seid, M., & Kurtin, P. S. (2001). PedsQL 4.0: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Medical Care*, 39(8), 800-812. <https://doi.org/10.1097/00005650-200108000-00006>
- Vergouwe, F. W. T., IJsselstijn, H., Biermann, K., Erler, N. S., Wijnen, R. M. H., Bruno, M. J., & Spaander, M. C. W. (2018). High prevalence of Barrett's esophagus and esophageal squamous cell carcinoma after repair of esophageal atresia. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 16(4), 513-521.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.11.008>
- Vergouwe, F. W. T., Spoel, M., van Beelen, N. W. G., Gischler, S. J., Wijnen, R. M. H., van Rosmalen, J., & IJsselstijn, H. (2017). Longitudinal evaluation of growth in

- oesophageal atresia patients up to 12 years. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 102(5), F417-F422.
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311598>
- Vergouwe, F. W. T., van Wijk, M. P., Spaander, M. C. W., Bruno, M. J., Wijnen, R. M. H., Schnater, J. M., & IJsselstijn, H. (2019). Evaluation of gastroesophageal reflux in children born with esophageal atresia using pH and impedance monitoring. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 69(5), 515-522.
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002468>
- Vergouwe, F. W. T., Vlot, J., IJsselstijn, H., Spaander, M. C. W., van Rosmalen, J., Oomen, M. W. N., Hulscher, J. B. F., Dirix, M., Bruno, M. J., Schurink, M., Wijnen, R. M. H., & DCEA Study Group. (2019). Risk factors for refractory anastomotic strictures after oesophageal atresia repair: A multicentre study. *Archives of Disease in Childhood*, 104(2), 152-157.
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-314710>
- Wang, B., Tashiro, J., Allan, B. J., Sola, J. E., Parikh, P. P., Hogan, A. R., Neville, H. L., & Perez, E. A. (2014). A nationwide analysis of clinical outcomes among newborns with esophageal atresia and tracheoesophageal fistulas in the United States. *The Journal of Surgical Research*, 190(2), 604-612.
<https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.04.033>
- Waterston, D. J., Carter, R. E., & Aberdeen, E. (1962). Oesophageal atresia: Tracheo-oesophageal fistula. A study of survival in 218 infants. *Lancet (London, England)*, 1(7234), 819-822. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(62\)91837-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(62)91837-8)
- Wessel, M. A., Cobb, J. C., Jackson, E. B., Harris, G. S., & Detwiler, A. C. (1954). Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic. *Pediatrics*, 14(5), 421-435.

- White, M. L., & Birdsong, M. (1946). Congenital esophageal atresia with tracheoesophageal fistula; a case report of successful end-to-end anastomosis. *Surgery, 20*, 548-557.
- Witt, S., Dellenmark-Blom, M., Kuckuck, S., Dingemann, J., Abrahamsson, K., Dingemann, C., Chaplin, J. E., Ure, B., Bullinger, M., Gatzinsky, V., Jönsson, L., & Quitmann, J. H. (2021). Parent-child-agreement on health-related quality of life and its determinants in patients born with esophageal atresia : A Swedish-German cross-sectional study. *Orphanet Journal of Rare Diseases, 16*(1), 120. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01748-x>
- Wolfsdorf, J. I., Rudlin, C. R., & Crigler, J. F. (1990). Physical growth and development of children with type 1 glycogen-storage disease : Comparison of the effects of long-term use of dextrose and uncooked cornstarch. *The American Journal of Clinical Nutrition, 52*(6), 1051-1057. <https://doi.org/10.1093/ajcn/52.6.1051>
- Yang, Y.-F., Dong, R., Zheng, C., Jin, Z., Chen, G., Huang, Y.-L., & Zheng, S. (2016). Outcomes of thoracoscopy versus thoracotomy for esophageal atresia with tracheoesophageal fistula repair : A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine, 95*(30), e4428. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004428>
- Zimmer, J., Eaton, S., Murchison, L. E., De Coppi, P., Ure, B. M., & Dingemann, C. (2019). State of play: Eight decades of surgery for esophageal atresia. *European Journal of Pediatric Surgery: Official Journal of Austrian Association of Pediatric Surgery ... [et Al] = Zeitschrift Fur Kinderchirurgie, 29*(1), 39-48. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668150>
- Zuccarello, B., Spada, A., Turiaco, N., Villari, D., Parisi, S., Francica, I., Fazzari, C., Pederiva, F., & Tovar, J. A. (2009). Intramural ganglion structures in esophageal

atresia : A morphologic and immunohistochemical study. *International Journal of Pediatrics*, 2009, 695837. <https://doi.org/10.1155/2009/695837>

Frequency of Abnormal Glucose Tolerance Test Suggestive of Dumping Syndrome Following Oesophageal Atresia Repair

*Madeleine Aumar, *Frédéric Gottrand, †Christel Chalouhi, ‡Sébastien Blanc, §Nadège Thomassin, ||Hugues Piloquet, ¶Swellen Gastineau, #Anne Schneider, **Usha Krishnan, ***††Gilles Duvoisin, *Dominique Turck, *Stéphanie Coopman, and ‡‡Laurent Michaud

ABSTRACT

Objectives: Dumping syndrome (DS) is mostly described as a complication of antireflux surgery in oesophageal atresia (OA) but we previously reported 2 cases of DS before any other surgery in infants operated at birth for OA. The objectives of the present study were to assess the prevalence of abnormal oral glucose tolerance test (OGTT) at 3 months of age in infants operated at birth with type C OA, to describe symptoms and clinical features, and to assess risk factors in infants presenting with abnormal OGTT suggestive of DS.

Methods: A prospective case series study including infants with type C OA without fundoplication, born between 2013 and 2016 in 8 centres was conducted. An OGTT was performed between 2.5 and 3.5 months. Abnormal OGTT was defined as early hyperglycaemia (>1.8 g/L until 30 minutes; >1.7 g/L between 30 minutes and 2 hours; and >1.4 g/L between 2 and 3 hours) and/or late hypoglycaemia (<0.6 g/L after 2 hours).

Results: Eleven of the 38 OGTT (29%) showed abnormalities. None of the patients' demographics (birth weight, sex, prematurity, associated malformation, use of enteral nutrition) or conditions of the surgery tested was associated with abnormal OGTT. No clinical sign was specific for it.

Conclusions: DS should be considered in every infant operated at birth for OA presenting with digestive symptoms. No risk factor was predictive for abnormal OGTT. An OGTT to screen for potential DS around 3 months of age should be considered in infants born with EA.

Clinical Trial name and registration number: DUMPING NCT02525705

Key Words: early or late dumping, infants, oral glucose tolerance test, postprandial hyperglycaemia, postprandial hypoglycaemia

(JPGN 2020;70: 820–824)

Received August 12, 2019; accepted December 30, 2019.

From the *Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Reference Centre for Chronic and Malformative Esophageal Diseases (CRACMO), University of Lille, CHU Lille, Lille, the †University Hospital of Necker, Paris, the ‡University Hospital of Lyon, Lyon, the §University Hospital of Grenoble, Grenoble, the ||University Hospital of Nantes, Nantes, the ¶University Hospital of Rennes, Rennes, the #University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France, the **Department of Pediatric Gastroenterology, Sydney Children's Hospital, Sydney, Australia, the ††Department of Pediatrics, Hospital Riviera Chablais, Lausanne, Switzerland, and the ‡‡This work is dedicated in memoriam of Dr Laurent Michaud.

Address correspondence and reprint requests to Madeleine Aumar, MD, Unité de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition, Pôle Enfant, Hôpital Jeanne de Flandre, 2 Avenue Oscar Lambret, 59037 Lille Cedex, France (e-mail: madeleine.aurmar@chru-lille.fr).

This project was supported by the French Health Ministry (PHRC inter-région 2012 no 19-08) and by Association Française contre l'Atresie de l'Oesophage (AFAO; Prix Fanny 2011).

The authors report no conflicts of interest.

Copyright © 2020 by European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
DOI: 10.1097/MPG.0000000000002651

What Is Known

- Abnormalities of oral glucose tolerance test and dumping syndrome in children are mostly described after fundoplication.
- We previously reported 2 cases of infants operated at birth for oesophageal atresia and who presented with dumping syndrome before any fundoplication.
- The frequency of abnormal oral glucose tolerance test in this population is unknown.

What Is New

- Prevalence of abnormal oral glucose tolerance test was 29% in infants operated at birth for oesophageal atresia.
- Dumping syndrome is a frequent early complication of oesophageal atresia and should be systematically screened.

Although rare, oesophageal atresia (OA) is the most frequent malformation of the oesophagus (1/4000 live births in France) (1). OA is classified into 5 different types depending on the existence or localization of the tracheo-oesophageal fistula (TOF). Type C is the most frequent type (approximately 85%) where the upper oesophageal pouch is blind and TOF is situated between the lower pouch and the trachea. Complications occurring early after surgical repair of OA include anastomotic leakage, anastomotic stricture, gastro-oesophageal reflux disease (GORD), growth failure, recurrent TOF, and tracheal and respiratory complications (2–4).

Abnormal oral glucose tolerance test (OGTT) is a well-known complication of fundoplication in children with GORD (5,6). To date, abnormal OGTT in children with OA has only been described as a postoperative complication of fundoplication (7). We previously reported 2 cases of dumping syndrome (DS) with abnormal OGTT in infants operated at birth for type C OA who had no history of fundoplication. They presented with watery stools containing glucose at the age of 3 months and with hypoglycaemic seizures at 6 months of age, respectively (8). Dastamani et al also reported 2 cases of postprandial hypoglycaemia after OA repair (9). DS is important to recognize because it can lead to failure to thrive, discomfort, pain, refusal to eat, hypotonia, or seizure.

We aimed to test the hypothesis that abnormal OGTT is frequent in patients operated at birth for OA but who did not undergo antireflux surgery. The main objective of our study was

to assess the frequency of abnormal OGTT at the age of 3 months in a population of patients operated at birth for a type C OA. The secondary objectives were to describe symptoms and clinical characteristics of patients with abnormal OGTT and to assess risk factors.

METHODS

This was a multicentre prospective study, conducted from March 2013 to September 2016 in 7 French University tertiary centres affiliated to the French Reference Center of Chronic and Malformative Esophageal Diseases (Grenoble, Lille, Lyon, Nantes, Paris, Rennes, and Strasbourg) and 1 Australian Reference University Centre (Sydney).

To be eligible for the study, patients had to be operated at birth for type C OA in 1 of the 8 aforementioned centres between March 2013 and June 2016; to be aged 3 months \pm 2 weeks and to weigh \geq 4.150 kg at the time of OGTT (to remain below the maximal blood volume withdraws allowed for infant); to be off any prokinetic treatment for at least 72 hours before OGTT. Patients with conditions potentially associated with DS (microgastria, dysautonomia, small bowel surgery) or affecting glycaemic regulation (neonatal diabetes, hyperinsulinism), and patients treated with a drug that could modify gastric motility (domperidone, erythromycin, baclofen) and that was not discontinued at least 72 hours before OGTT were not included in the study. If previously taken, acid suppressive medication (proton pump inhibitors/H₂ antagonists) was continued during the study.

Every consecutive patient, born in 1 of the 8 participating centres, who accepted to participate in the study were included. At inclusion, information about the perinatal period, personal and family history, esophageal malformation characteristics, and OA surgery and peri- and postoperative complications were collected.

The evaluation visit was planned between 2.5 and 3.5 months. Clinical history from the inclusion visit, feeding type, and current or previous treatment were collected; a clinical examination was carried out including anthropometric measurements (weight, height, and head circumference).

Parents were asked for the presence of unspecific gastrointestinal symptoms that were presented by their child: clinical signs of oesophagitis (pain during a meal seen by irritability, crying, back arching); colic (inconsolable crying $>$ 3 hours a day, $>$ 3 days a week, during $>$ 3 weeks (10,11)). We also recorded clinical signs suggestive of early hyperglycaemia (occurring in the first hour after oral intake): postprandial diarrhoea (occurrence of liquid stools within 1 hour following meal), abdominal pain, bloating, and clinical signs suggestive of late hypoglycaemia (occurring between 1 and 3 hours after oral intake): pallor, hypotonia, agitation, seizures, somnolence, sweating. The latter are related to a reactive hypoglycaemia.

OGTT was performed after a minimum of 4 hours fasting. A dose of 1.75 g/kg of glucose was given orally. Capillary blood glucose concentration was measured every 30 minutes from T₀ to T₁₂₀ (2 hours) then every hour until T₂₄₀ (4 hours). To assess reliability of capillary blood glucose concentration, a venous blood glucose concentration (COBAS 8000, Roche Diagnostics, Meylan, France) was simultaneously sampled at the same time of the 2 first measures. OGTT was interrupted if the patient had hypoglycaemia on blood testing ($<$ 0.6 g/L), clinical signs of hypoglycaemia, or discomfort. DS was defined by the occurrence of an early hyperglycaemia ($>$ 1.8 g/L from ingestion to 30 minutes; $>$ 1.7 g/L between 30 and 60 minutes; and/or late hypoglycaemia [$<$ 0.6 g/L] according to Guthrie et al (12). If OGTT showed DS, patients were prescribed cornstarch for at least 6 months to control blood glucose concentration before discharge from hospital.

The pain due to blood sampling was controlled by sampling while in parents' arms, giving glucose or using anaesthetic cream (EMLA). Volume and number of blood samples were restricted to 9 mL/kg (13).

Data were reported in case report forms and anonymized, monitored and centrally analyzed by the Paediatric Clinical Investigation Center of the Lille University Hospital.

Statistical Analysis

The number of patients to include—calculated a priori—was 40 to get enough statistical power (ie, 85%), based on a 30% expected prevalence of DS in infants with OA (6). Statistical analyses were performed using GraphPad Prism 7.

Results were expressed as mean \pm standard deviation (SD). Characteristics of each group were compared using Student *t* tests or Mann-Whitney test for quantitative values and Fisher exact test or Chi-square test for qualitative values. *P* values $<$ 0.05 were considered statistically significant. OGTT with at least 5 out of 6 glycaemia results were considered in the analysis.

Ethics

The study was approved by the Ethical Committee in France (Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest France and in Australia (Sydney Children's Hospital Network Human Research Ethics Committee), and received authorization no 2010-A00217-32 of the French Agency for Drug Safety. It is recorded with number NCT02525705 in the *ClinicalTrials.gov* Web site. Written informed consent was obtained from parents. The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a priori approval by the institution's human research committee.

RESULTS

Population Characteristics

None of the screened patients had any exclusion criteria. Forty-one infants were included, of whom 38 completed OGTT. No OGTT had $>$ 1 glycaemia result missing. The characteristics of the study population are detailed in Table 1. OGTT could not be performed in 3 patients because of failure of complete ingestion of the glucose solution ($n=1$) and blood sampling failure ($n=2$). None of the 38 included patients developed symptoms during OGTT.

Frequency of Abnormal Oral Glucose Tolerance Test

Eleven of the 38 infants (29%) had abnormal OGTT: 5 had early hyperglycaemia (Fig. 1A), 4 had late hypoglycaemia (Fig. 1B), and 2 had both early hyperglycaemia and late hypoglycaemia (Fig. 1C).

Characteristics of Infants With Abnormal Oral Glucose Tolerance Test ($n=11$)

Mean (\pm SD) gestational age was 38 ± 1.7 weeks. Mean (\pm SD) weight at OGTT was 5.4 kg (± 0.64) which was not different from mean weight of patients with normal OGTT: 5.1 kg (± 0.76) ($P=0.18$) (Table 1). At least 1 associated malformation was present in 6 infants (Table 1), including 2 VACTERL syndromes. Considering surgery, none of the 11 patients had late or difficult

TABLE 1. Clinical characteristics of the population

	Total population (n = 38)	DS+ (n = 11)	DS- (n = 27)	P
Birth weight, kg (mean ± SD)	2.8 (±0.58)	2.8 (±0.56)	2.8 (±0.69)	0.98
Prematurity (GA <37 wk)	10	1	9	0.11
Associated malformation, s	20	6	14	0.99
Enteral bolus nutrition	4	3	1	0.065
Clinical signs suggestive of early or late DS	20	7	13	0.38
Age at OGTT, days (mean ± SD)	93.5 (±12.3)	96.5 (±7.4)	93.5 (±17.9)	0.67
Weight at OGTT, kg (mean ± SD)	5.16 (±0.74)	5.4 (±0.64)	5.1 (±0.76)	0.18

DS+ = patients with dumping syndrome, DS- = patients without dumping syndrome, OGTT = oral glucose tolerance test, SD = standard deviation.

anastomosis, 2 patients were considered as anastomosis under tension by their surgeon. Postoperative course was complicated for only one of them who presented with anastomotic leakage. In the 11 patients with abnormal OGTT, 4 were asymptomatic, including 3 with late hypoglycaemia underlying that frequency and severity of symptoms were not higher in the OGTT+ group. Both of the 2 patients with early/late DS were symptomatic, 4 of the 5 patients with early hyperglycaemia had at least 1 clinical sign suggestive of late hypoglycaemia and none suggestive of early hyperglycaemia, and the only symptomatic patient with late hypoglycaemia had clinical signs suggestive of it and inconsolable crying.

Characteristics of Infants With Normal Oral Glucose Tolerance Test (n = 27)

Nine infants were preterm and mean gestational age was 37 ± 2.5 weeks. At least 1 associated malformation was present in

n = 14 patients, including 3 VACTERL syndromes. Considering surgery, 1 of the 27 patients had a late anastomosis, 1 had a difficult anastomosis, and 4 patients' anastomoses were considered under tension by the surgeon. Postoperative course was complicated for 5 of the patients of whom 2 presented with anastomotic leakage. Thirteen of the infants with normal OGTT (48%) had clinical signs, of whom 5 had signs suggestive of early hyperglycaemia, 1 had only signs suggestive of late hypoglycaemia, and the 7 others had a combination of signs suggestive of both. None of these 27 infants had any discomfort, symptoms, complication, or trouble to tolerate the prolonged fasting induced by OGTT.

Factors Associated With Abnormal Oral Glucose Tolerance Test

In our population, no significant difference was found between the 2 groups—with or without abnormal OGTT—with

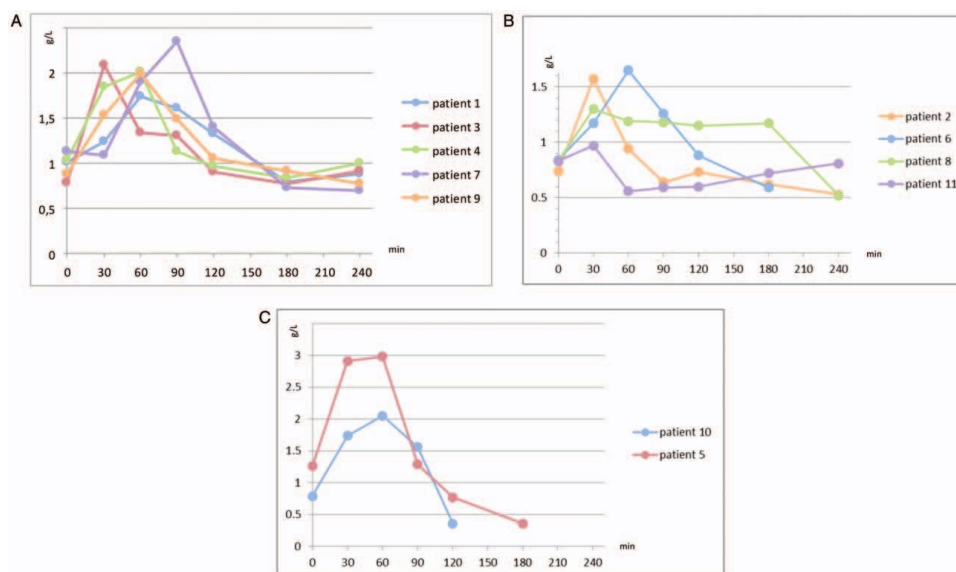


FIGURE 1. Glycaemic variation with time in the 11 patients of the study with abnormal oral glucose tolerance test (OGTT). x Axis: time after glucose ingestion (min), y axis: glycaemia (g/L). A, Glycaemic variation with time in the 5 patients with early DS. B, Glycaemic variation with time in the 4 patients with late DS. C, Glycaemic variation with time in the 2 patients with early/late DS.

respect to sex, prematurity, birth weight, associated malformation, enteral bolus nutrition, weight at time of OGTT, characteristics of the surgical repair, postoperative complication, or presence of early or late clinical signs (Table 1).

DISCUSSION

The results of the present study show that abnormal OGTT is frequently observed at the age of 3 months in infants operated at birth for type C OA, even in the absence of antireflux surgery. They also suggest that the above-mentioned case reports of DS in OA infants without prior fundoplication were not fortuitous and there is a need to consider DS as a complication of OA. As suggested by the recent European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition-North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition consensus on OA, DS can occur in these children and manifest as various and unspecific symptoms (feed refusal, nausea, retching, pallor, lethargy, diaphoresis, watery diarrhoea) (2).

No factor linked to the surgical repair (ie, type of anastomosis, tension in the anastomosis, difficult anastomosis) could be identified. DS could be related to accidental vagal trauma inherent to surgical repair or to intrinsic dysmotility (esophageal and/or gastric) associated with the underlying digestive malformation (14–17). Indeed, vagus nerve is suspected to be congenitally abnormal in its branching or course (14) that could increase the risk of surgical damage to the vagus (18). Accidental vagotomy causes rapid liquid emptying leading to an inflow of hyperosmolar nutrients in the small bowel that are responsible for a shift of fluid from intravascular compartment to the lumen and hypotension, tachycardia, or syncope. The hyperosmolarity causes distension of small bowel that is responsible for the digestive symptoms. Abnormalities of intrinsic motility involve both excitatory and inhibitory intramural nerves of the oesophagus. In fact, development of myenteric plexus of the oesophagus and stomach in OA is suspected to be abnormal (larger ganglia, thicker nerves fibres) (15), which can affect gastric function (18). Evidence of abnormal OGTT in isolated congenital TOF (where dysmotility similar to OA has been reported) (17) before surgical repair could help clarify the underlying mechanism. Further knowledge on the pathophysiology of gastric motor function abnormalities in OA could facilitate clinical management of DS. A comparative evaluation of gastric emptying in patients with OA with and without DS would be informative. Unfortunately, such assessments are not easily performed in children of this age due to lack of validated tests.

No clinical signs specific of abnormal OGTT could be identified in the present cohort in which some patients in both groups were symptomatic. In children, clinical signs of abnormal OGTT are mostly early and nonspecific (feeding difficulties, abdominal pain, irritability, nausea, crying) due to the osmotic movements of fluids from the intravascular compartment to the intestinal lumen or related to the late postprandial hypoglycaemia (19,20). All these symptoms are frequently encountered in OA, due to esophageal dysmotility, gastric emptying abnormalities, GORD, or anastomotic stricture, which makes DS difficult to suspect clinically. Although they are not specific for DS, it is of note that bloating and abdominal pain were frequently observed in the early postprandial period in our patients with OA, as were signs of hypotonia and agitation late after meal.

There is no available study evaluating the long-term history of OGTT abnormalities, irrespective of its underlying cause. Clinical reports suggest that abnormalities are likely to be transient, especially in patients with OA. It may be due to adaptive changes in the enteric nervous system leading to resolution (21,22). No systematic follow-up of OGTT abnormalities could be performed in

our series. A second OGTT performed 6 months after the first one in 3 patients of the OGTT+ group who no longer had any clinical signs of abnormal OGTT while treated with cornstarch, turned out to be normal. Based on these results, we suggest to treat every patient with abnormal OGTT and to check—off treatment—whether OGTT abnormalities persist between 6 months and 1 year of age.

Untreated DS may be harmful. Postprandial diarrhoea, abdominal pain, and bloating are associated with feeding disorders and poor quality of life of children/parents. Repeated hypoglycaemia can result in life-threatening complications as seizures and loss of consciousness, and lead to neurological damage in a developing brain (23,24). In addition, DS can be responsible long term for anorexia and/or growth failure that could not be tested in our population because of the lack of hindsight. All these complications highlight the need for early diagnosis, treatment, and follow-up of infant with DS and abnormal OGTT. This is particularly critical as the current study suggests that no specific symptoms can identify these patients.

We chose to look for abnormal OGTT at 3 months of age, where full oral feeding is usually achieved in a vast majority of patients with OA. This was indeed the case for most (90%) of our population. Earlier transient abnormalities, however, could have been missed.

To screen for these abnormalities, we chose to use OGTT, which is considered as the criterion standard of DS (25,26). Diagnostic criteria of DS are, however, not consensus based. Several authors consider that spontaneous postprandial hypoglycaemia alone is diagnostic of DS (25), whereas others advocate the need for performing OGTT in all cases (5,6). There are no established cutoff values for OGTT and we used the norms as proposed by Guthrie et al (12), which can be questionable. No previous research was achieved to define norms of OGTT in infants with dumping syndrome, and today, such a protocol would not be ethically acceptable. The discontinuous measurements of glycaemia are an inherent limitation of the OGTT. We artificially distinguished early and late DS to better correlate symptoms and glycaemia changes, but we cannot exclude that the discontinuous measures of glycaemia resulted in erroneous categorization of patients into those with early/late DS. The diagnosis of such abnormalities could benefit from the use of continuous glucose monitoring (27).

CONCLUSIONS

Our data show that patients with OA with no prior history of fundoplication are at risk for developing DS. As it can be responsible for serious short- and long-term consequences, and symptoms are nonspecific, we propose OGTT to be considered for infants with OA in the first few months of life. If DS is found, close monitoring and therapy with cornstarch may be considered for at least 6 months. Further data in a larger cohort of patients are needed to support these findings and provide more clear recommendations.

Acknowledgments: The authors thank Katiline Groff for her help with the French registry for oesophageal atresia.

REFERENCES

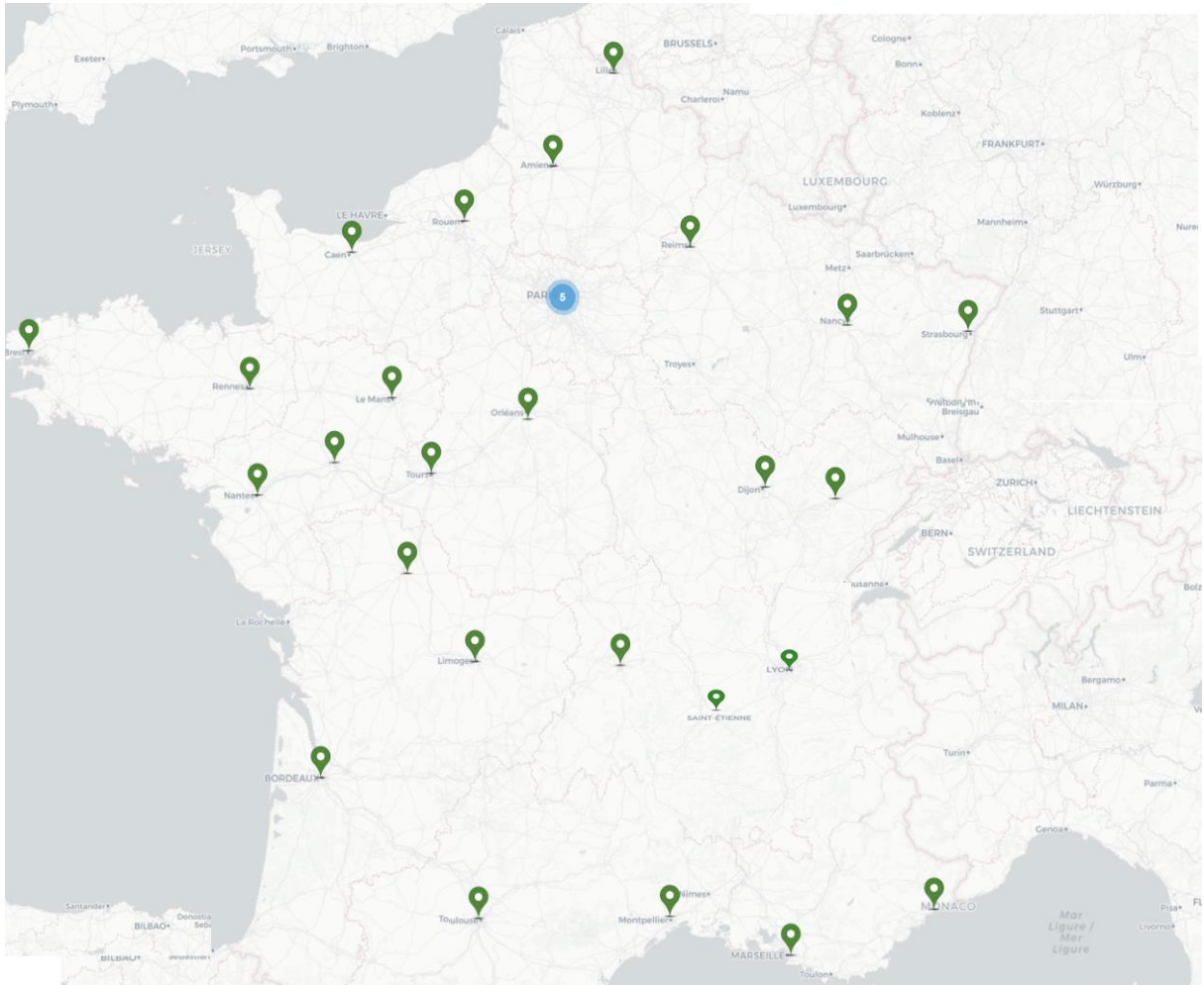
1. Sfeir R, Michaud L, Sharma D, et al. National Esophageal Atresia Register. *Eur J Pediatr Surg* 2015;25:497–9.
2. Krishnan U, Mousa H, Dall'Oglio L, et al. ESPGHAN-NASPGHAN guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with esophageal atresia-tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:550–70.
3. Schneider A, Blanc S, Bonnard A, et al. Results from the French National Esophageal Atresia register: one-year outcome. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:206.

4. Dingemann C, Dietrich J, Zeidler J, et al. Early complications after esophageal atresia repair: analysis of a German health insurance database covering a population of 8 million. *Dis Esophagus* 2016;29:780–6.
5. Buffer P, Ehringhaus C, Koletzko S. Dumping syndrome: a common problem following Nissen fundoplication in young children. *Pediatr Surg Int* 2001;17:351–5.
6. Samuk I, Afriat R, Horne T, et al. Dumping syndrome following Nissen fundoplication, diagnosis, and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:235–40.
7. Holschneider P, Dübbers M, Engelskirchen R, et al. Results of the operative treatment of gastroesophageal reflux in childhood with particular focus on patients with esophageal atresia. *Eur J Pediatr Surg* 2007;17:163–75.
8. Michaud L, Sfeir R, Couttenier F, et al. Dumping syndrome after esophageal atresia repair without antireflux surgery. *J Pediatr Surg* 2010;45:E13–5.
9. Dastamani A, Malhorta N, Güemes M, et al. Post-prandial hyperinsulinaemic hypoglycaemia after oesophageal surgery in children. *Horm Res Paediatr* 2019;91:216–20.
10. Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB, et al. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic. *Pediatrics* 1954;14:421–35.
11. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006;130:1519–26.
12. Guthrie RA, Guthrie DW, Murthy DY, et al. Standardization of the oral glucose tolerance test and the criteria for diagnosis of chemical diabetes in children. *Metabolism* 1973;22:275–82.
13. European Union. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. *Eur J Health Law* 2008;15:223–50.
14. Qi BQ, Meri J, Farmer P, et al. The vagus and recurrent laryngeal nerves in the rodent experimental model of esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1997;32:1580–6.
15. Nakazato Y, Landing BH, Wells TR. Abnormal Auerbach plexus in the esophagus and stomach of patients with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg* 1986;21:831–7.
16. Qi BQ, Uemura S, Farmer P, et al. Intrinsic innervation of the oesophagus in fetal rats with oesophageal atresia. *Pediatr Surg Int* 1999;15:2–7.
17. van Beek AP, Emous M, Laville M, et al. Dumping syndrome after esophageal, gastric or bariatric surgery: pathophysiology, diagnosis, and management. *Obes Rev* 2017;18:68–85.
18. Duvoisin G, Krishnan U. Gastric function in children with oesophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Front Pediatr* 2017;5:76.
19. Romeo C, Bonanno N, Baldari S, et al. Gastric motility disorders in patients operated on for esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: long-term evaluation. *J Pediatr Surg* 2000;35:740–4.
20. Ng DD, Ferry RJ, Kelly A, et al. Acarbose treatment of postprandial hypoglycemia in children after Nissen fundoplication. *J Pediatr* 2001;139:877–9.
21. Ralphs DN, Thomson JP, Haynes S, et al. The relationship between the rate of gastric emptying and the dumping syndrome. *Br J Surg* 1978;65:637–41.
22. Berg P, McCallum R. Dumping syndrome: a review of the current concepts of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Dig Dis Sci* 2016;61:11–8.
23. Seaquist ER. The impact of diabetes on cerebral structure and function. *Psychosom Med* 2015;77:616–21.
24. McNeilly AD, McCrimmon RJ. The Scylla and Charybdis of glucose control in childhood type 1 diabetes? *Pediatr Diabetes* 2015;16:235–41.
25. Van der Kleij FG, Vecht J, Lamers CB, et al. Diagnostic value of dumping provocation in patients after gastric surgery. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:1162–6.
26. Calabria AC, Gallagher PR, Simmons R, et al. Postoperative surveillance and detection of postprandial hypoglycemia after fundoplasty in children. *J Pediatr* 2011;159:597.e1–601.e1.
27. Ueda K, Mizumoto H, Shibata H, et al. Continuous glucose monitoring for suspected dumping syndrome in infants after Nissen fundoplication. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc* 2013;55:782–5.

Annexes

Annexe 1. Carte du réseau national des centres de référence et de compétence CRACMO

Chaque centre est représenté par un point vert. Les 5 centres parisiens (Necker, Robert-Debré, Armand Trousseau, Bicêtre et Créteil) sont représentés par un rond bleu.



Annexe 2. Questionnaire Dumping Syndrome (DS)

CENTRE HOSPITALIER REGIONAL UNIVERSITAIRE DE LILLE
Centre de Référence des Affections Congénitales et Malformatives de
l'Œsophage.

FREQUENCE DE SURVENUE **D'**UN DUMPING SYNDROME
CHEZ LES ENFANTS OPERES **D'**UNE ATRESIE DE **L'**OESOPHAGE
FICHE DE RECUEIL INITIAL

CAHIER **D'**OBSERVATION

Initiales du patient

-

1^{er} lettre du nom - 1^{er} lettre du prénom

Numéro du patient

Numéro chronologique

Numéro du centre

Investigateur coordonnateur:
Dr L. Michaud (03 20 44 46 69)

Promoteur : CHRU de Lille

Initiales Numéro Date/...../.....

VISITE **D'INCLUSION**

Date de la visite / /

CRITERES **D'INCLUSION**

	OUI	NON
Nouveau-né âgé de moins de 3 mois et demi (possibilité de programmer V1 et HGPO avant l'âge de 3 mois et demi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Présentant un antécédent d'atrésie de l'œsophage de type III ou type IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Opéré de son atrésie à la naissance (entre juin 2013 et juin 2015)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Traitement prokinétique arrêté depuis > 72 heures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Poids ≥ 4.150 kg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le patient est assuré social	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Consentement des 2 parents et/ou du dépositaire de l'autorité parentale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SI UNE CASE " NON " EST COCHEE, NE PAS INCLURE LE PATIENT

Initiales Numéro Date/...../.....

CRITERES DE NON INCLUSION

	OUI	NON
Nourrisson de plus de 3 mois et demi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre type d'atrésie de l'oesophage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Poids < 4.150 kg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Impossibilité de programmer V1 et HGPO avant 3 mois et demi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Présence d'autres causes pouvant être à l'origine d'un dumping syndrome: microgastrie, dysautonomie, antécédent de chirurgie du grêle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antécédents de pathologies modifiant la régulation glycémique: diabète néonatal, hyperinsulinisme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Traitement modifiant la motilité gastrique : dompéridone, érythromycine, baclofène et non suspendu dans les 72 heures précédant l'HGPO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Absence de consentement d'un ou des deux parents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Absence de couverture par la sécurité sociale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Participation simultanée à une autre recherche biomédicale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sous mesure de protection de justice (patient mineur protégé)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SI UNE CASE " OUI " EST COCHEE, NE PAS INCLURE LE PATIENT

Tous les critères d'inclusion ont-ils été vérifiés ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tous les critères de non-inclusion ont-ils été vérifiés ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le consentement et la lettre d'information sont-ils signés ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SI TOUTES LES CASES ONT ETE COCHEES " OUI " LE PATIENT PEUT ETRE INCLUS DANS L'ETUDE

Initiales Numéro Date/...../.....

- Association syndromique :

Précisez

VACTERL

Charge

Autre

.....

3. Caractéristiques de la malformation œsophagienne

Type d'atrésie : classification de Ladd * III IV

Diastème Oui Non Inconnu

Sténose congénitale associée Oui Non Inconnu

Fistule oesotrachéale Oui Non Inconnu

Si oui (cf CRO),
Longueur

Modalités de prise en charge.....

.....

4. Intervention correctrice de la malformation œsophagienne

Date :/...../.....

Anastomose différée Oui Non

Suture : Standard Oui Non

 Difficile Oui Non

 Tension Oui Non

Artifice d'allongement Oui Non

 - Plastie colique Oui Non

 - Plastie gastrique Oui Non

Trachéoscopie Oui Non

Initiales Numéro Date/...../.....

5. Informations per-opératoires

Visualisation nerf vague Oui Non

Lésion nerf vague Oui Non

Constatation d'une microgastrie en per-opératoire Oui Non

Autres informations per-opératoires
.....
.....

6. Complications post-opératoires

Fuite anastomotique Oui Non

Médiastinite Oui Non

Autres complications :
.....
.....
.....
.....

Code Patient (Numéro centre – numéro inclusion) |-----| - |-----| (ne rien inscrire ci-contre, réservé Centre de Référence)

Malformations associées

- Oui Non
- Si oui, lesquelles** Neurologiques Rénales/ Génito-urinaire
- Cardiovasculaires (joindre le **CR** d'échographie cardiaque)
- Anomalies extrémités Ano-rectale
- Costo-vertébrale Autre anomalie*

Caryotype post-natal Non réalisé Normal Anormal Inconnu

Association syndromique

- VACTERL CHARGE Autre* sans association syndromique

*Si autre, préciser

Caractéristiques de la malformation œsophagienne

Type d'atrésie : classification de Ladd* I II III V

Diastème Oui Non Inconnu

Sténose congénitale Oui Non Inconnu

Intervention correctrice de la malformation œsophagienne

Trachéoscopie préopératoire Oui Non

Incision chirurgicale Thoracotomie Thoracoscopie Thoracoscopie convertie

Anastomose oeso-oesophagienne Oui Non Date |-----| |-----| |-----|

Tension Oui Non Inconnu

Artifice d'allongement Non Livaditis Ascension gastrique

Technique de Foker Traction interne

Autre(s) intervention(s)

Oeso-cervicostomie Oui Non Inconnu

Pharyngostome : Oui Non Date |-----| |-----| |-----|

Plastie colique Oui Non Date |-----| |-----| |-----|

Plastie gastrique Oui Non Date |-----| |-----| |-----|

**REGISTRE EPIDEMIOLOGIQUE DE L'ATRESIE DE L'ESOPHAGE
FICHE DE RECUEIL INITIAL**



Code Patient (Numéro centre – numéro inclusion) |-----| - |-----| (ne rien inscrire ci-contre, réservé Centre de Référence)

Période post opératoire précoce

Durée de la ventilation endotrachéale (jours) |-----|

Durée de la ventilation non invasive (jours) |-----|

Drain (jours) |-----|

Age sevrage O₂ thérapie (jours) |-----|

Complication

Fuite anastomotique Oui Non

Première sortie à domicile

Alimentation orale Oui Non

Nutrition entérale Oui Non

Traitement : Antisécrétoire Oui Non Inconnu

Traitement inhalé Oui Non Inconnu

Date de la sortie |-----| |-----| |-----| Pas de sortie

Date dernières nouvelles |-----| |-----| |-----|

Vivant Décédé

Si autre, préciser :

Cause du décès :

Fiche remplie le |-----| |-----| |-----| **Par** _____

Signature _____

Appendice : Classifications anatomiques

					NB : Le type IV de Ladd correspond à la fistule sur la bronche souche droite et pas sur la carène, il est considéré comme un type III
LADD*	I	II	III	V	

Annexe 4. Questionnaire à un an RENATO (version 2019)

REGISTRE EPIDEMIOLOGIQUE DE L'ATRESIE DE L'ŒSOPHAGE
FICHE DE RECUEIL A 1 AN



Code Patient (Numéro centre - numéro inclusion) (ne rien inscrire ci-contre, réservé Centre de Référence)

Initiale(s) Nom - (.....) Prénom - (.....)

Date de naissance :

Complications avant l'âge d'un an

Oui Non

Réperméabilisation fistule : Oui Non

Date

Traitement Chirurgical Endoscopique Les 2

Sténose anastomotique symptomatique : Oui Non Inconnu

Si oui, date du diagnostic

Date 1ère dilatation :

Date dernière dilatation :

Nombre de dilatations au total :

Hospitalisations pendant la première année de vie

Gestes opératoires :

Chirurgie antireflux : Oui Non Inconnu

Date

Gastrostomie : Oui Non Inconnu

Date

Aortopexie : Oui Non Inconnu

Date

Code Patient (Numéro centre – numéro inclusion) | | | | | - | | | | | | | | | |

(ne rien inscrire ci-contre, réservé Centre de Référence)

Traitement type I

Coloplastie : Oui Non
Date | | | | | | | | | | | | | | | |

Transposition gastrique : oui non
Date | | | | | | | | | | | | | | | |

Autre type d'intervention :

Nombre d'hospitalisations après la 1ère sortie à domicile entre la naissance et 1 an : | | | | | | | | | |

Hospitalisation n° 1 après la 1ère sortie à domicile

Motif principal : AO Malformations associées Autres motifs
Durée (jours) : | | | | | | | | | |

Détails du motif de l'hospitalisation n°1:

Hospitalisation n°2

Motif principal: AO Malformations associées Autres motifs
Durée (jours) : | | | | | | | | | |

Détails du motif de l'hospitalisation n°2:

Hospitalisation n°3

Motif principal: AO Malformations associées Autres motifs
Durée (jours) : | | | | | | | | | |

Détails du motif d'hospitalisation n°3:

Hospitalisation n°*...

***Si plus de 3 hospitalisations merci de dupliquer cette page et remplir pour chaque hospitalisation les mêmes rubriques**

Code Patient (Numéro centre - numéro inclusion) |-----| - |-----| *(ne rien inscrire ci-contre, réservé Centre de Référence)*

CROISSANCE

A 6 mois (précisez date consultation) :

|-----| |-----| |-----| Poids (g) |-----| Taille (cm) |-----|

A 12 mois (précisez date consultation) :

|-----| |-----| |-----| Poids (g) |-----| Taille (cm) |-----|

ALIMENTATION (à l'âge d'1 an)

Alimentation orale « standard » exclusive Oui Non Inconnu

Régime enrichi ou complément alimentaire Oui Non Inconnu

Nutrition entérale en cours Oui Non Inconnu

Antécédents de nutrition entérale au cours de la 1ère année : Oui Non Inconnu

Traitement de fond à visée respiratoire : Oui Non Inconnu

Détailler nom des molécules :

Dysphagie, blocage alimentaire Oui Non Inconnu

Traitement par IPP Oui Non Inconnu

Vaccin contre la grippe : Oui Non Inconnu

Vaccin Synagis : Oui Non Inconnu

SYNTHESE

Vivant Décédé Perdu de vue

Date du décès |-----| |-----| |-----|

Cause du décès :

Date remplissage : |-----| |-----| |-----|

Nom	Signature
-----	-----------

Registre COMAD	Initiales :
N° du centre :	N° d'inclusion :
<i>Cadre réservé au Centre de Référence</i>	

DIGESTIF

• **Symptômes de dysphagie*** : OUI NON

Si oui, Dysphagie pour manger des morceaux : OUI NON

Si oui : A chaque repas Intermittent
 Petits morceaux Morceaux de taille normale

Dysphagie pour manger mixé : OUI NON

Si oui : A chaque repas Intermittent

Difficultés à manger certains aliments (*grains de semoule, riz*) : OUI NON

Si oui : A chaque repas Intermittent

Nécessité de boire entre les bouchées : OUI NON

Blocages (*dysphagie aigue nécessitant de boire ou d'expulser l'aliment*) : OUI NON

Si oui : ≥1 x/j >1x/sem et <1 x/j ≥1 x/mois et <1 x/sem <1 x/mois

Sensation de blocages : OUI NON

Lenteur pour manger (durée du repas >30 minutes) : OUI NON

Brossage des dents possible : OUI NON

• **Symptômes actuels de RGO**

Douleurs rétrosternales : OUI NON

Pyrosis : OUI NON

Si oui : ≥1 x/j <1 x/j et >1 x/sem <1 x/sem et ≥1 x/mois <1 x/mois

Vomissements : OUI NON

Si oui : ≥1 x/j <1 x/j et >1 x/sem <1 x/sem et ≥1 x/mois <1 x/mois

Régurgitations : OUI NON

Si oui : >1 x/j <1 x/j et >1 x/sem <1 x/sem et ≥1 x/mois <1 x/mois

*Dysphagie définie par une sensation de blocage engendrant des vomissements ou la nécessité de boire pour faire passer l'aliment ou une lenteur pour manger

Registre COMAD	Initiales :
N° du centre :	N° d'inclusion :
<i>Cadre réservé au Centre de Référence</i>	

RESPIRATOIRE

• **Toux :**

- <10 jours/an
 >10 jours/an et <2 mois dans l'année
 > 2 mois dans l'année
 Jamais

- Si toux : Diurne Nocturne Sèche
 Grasse Rauque

• **Manifestations d'effort :**

Dyspnée d'effort: OUI NON

Si oui, le stade : 0 1 2 3 4 5

Dyspnée pour les efforts importants (stade I), à la marche rapide ou en côte légère (stade II), à la marche à plat à allure normale (stade III), à la marche lente (stade IV), au moindre effort (stade V)

Toux d'effort : OUI NON

Encombrements, bruit respiratoire à l'effort : OUI NON

♦ **Sur les 12 derniers mois :**

Nombre de laryngites ou trachéites au cours de la dernière année : 0 1 2 3 >3 DM

Nombre de bronchites au cours de la dernière année : 0 1 2 3 >3 DM

Nombre de pneumopathies au cours de la dernière année : 0 1 2 3 >3 DM

Nombre d'hospitalisation pour problème respiratoire au cours de la dernière année : 0 1 2 3 >3 DM

• **Atopie**

Familiale : OUI NON DM

Eczéma : OUI NON DM

Tests cutanés/RAST positifs : OUI NON DM

Si oui : Trophallergènes Pneumallergènes

Annexe 6. Questionnaire de qualité de vie PedsQL (questionnaires pour les enfants et les parents)

N° du participant : _____

Date : _____

PedsQLTM

Questionnaire sur la qualité de vie en pédiatrie

Version 4.0 - French (France)

QUESTIONNAIRE POUR LES JEUNES ENFANTS (5 à 7 ans)

Instructions destinées à l'enquêteur :

Je vais te poser des questions sur des choses qui peuvent être un problème pour certains enfants. Je voudrais savoir si ces choses sont un problème pour toi.


Montrez la feuille de réponses à l'enfant et indiquez les réponses au fur et à mesure.

Si ce n'est jamais un problème pour toi, tu me montres le visage qui sourit.

Si c'est parfois un problème pour toi, tu me montres le visage du milieu.

Si c'est presque toujours un problème pour toi, tu me montres le visage qui est triste.

Je vais lire chaque question. Montre-moi un visage pour me dire si c'est un problème pour toi. Faisons un essai.

	Jamais	Parfois	Presque toujours
Est-ce que pour toi c'est dur de claquer des doigts ?			

Demandez à l'enfant de claquer des doigts afin de voir s'il/elle a répondu correctement à la question. Répétez la question si l'enfant montre une réponse qui est différente de ce qu'il/elle fait.

Pense à comment tu vas depuis quelques semaines. Écoute bien chaque phrase et dis-moi si c'est un problème pour toi.

Après avoir lu l'énoncé, montrez la feuille de réponses. Si l'enfant hésite ou semble ne pas savoir comment répondre, lisez les choix de réponses tout en montrant les visages.

LA CAPACITÉ PHYSIQUE (problèmes avec...)	Jamais	Parfois	Presque toujours
1. Est-ce que pour toi c'est dur de marcher ?	0	2	4
2. Est-ce que pour toi c'est dur de courir ?	0	2	4
3. Est-ce que pour toi c'est dur de faire du sport ou toute autre activité physique ?	0	2	4
4. Est-ce que pour toi c'est dur de soulever un objet lourd ?	0	2	4
5. Est-ce que pour toi c'est dur de prendre un bain ou une douche ?	0	2	4
6. Est-ce que pour toi c'est dur d'aider dans la maison (comme ramasser tes jouets) ?	0	2	4
7. Est-ce que tu as mal quelque part ? (Où ? _____)	0	2	4
8. Est-ce qu'il t'arrive d'être trop fatigué(e) pour jouer ?	0	2	4

Souviens-toi, tu dois me dire si ces choses ont été un problème pour toi ces dernières semaines.

L'ÉTAT ÉMOTIONNEL (problèmes avec...)	Jamais	Parfois	Presque toujours
1. Est-ce que tu as peur ?	0	2	4
2. Est-ce que tu es triste ?	0	2	4
3. Est-ce que tu es en colère ou énervé(e) ?	0	2	4
4. Est-ce que tu as du mal à dormir ?	0	2	4
5. Est-ce que tu t'inquiètes de ce qui va t'arriver ?	0	2	4

LES RELATIONS AVEC LES AUTRES (problèmes avec...)	Jamais	Parfois	Presque toujours
1. Est-ce que tu as du mal à t'entendre avec les autres enfants ?	0	2	4
2. Est-ce que les autres enfants disent qu'ils ne veulent pas jouer avec toi ?	0	2	4
3. Est-ce que les autres enfants se moquent de toi ?	0	2	4
4. Est-ce que les autres enfants peuvent faire des choses que tu ne peux pas faire ?	0	2	4
5. Est-ce que pour toi c'est dur de suivre les autres enfants quand tu joues avec eux ?	0	2	4

L'ÉCOLE (problèmes avec...)	Jamais	Parfois	Presque toujours
1. Est-ce que tu as du mal à écouter en classe ?	0	2	4
2. Est-ce que tu oublies des choses ?	0	2	4
3. Est-ce que tu as du mal à faire tout ton travail à l'école ou tes devoirs ?	0	2	4
4. Est-ce que tu manques l'école parce que tu ne te sens pas bien ?	0	2	4
5. Est-ce que tu manques l'école parce que tu dois aller chez le docteur ou à l'hôpital ?	0	2	4

Est-ce que c'est un problème pour toi ?

Jamais



Parfois



Presque toujours



PedsQL 4.0 - (5-7) Reproduction interdite sans autorisation Copyright © 1998 JW Varni, Ph.D. Tous droits réservés
01/00

PedsQL-4.0-Core-YC - France/French - Version of 26 Oct 15 - Mapl.
ID045820 / PedsQL-4.0-Core-YC_AU4_0_fra-FR.doc

N° du participant : _____
Date : _____

PedsQLTM

Questionnaire sur la qualité de vie en pédiatrie

Version 4.0 - French (France)

RAPPORT PARENTS pour les JEUNES ENFANTS (5 à 7 ans)

INSTRUCTIONS

Sur la page suivante, vous trouverez une liste de choses qui peuvent représenter un problème pour votre enfant.

Veillez indiquer si ces choses ont **été** un problème pour votre enfant au cours du MOIS DERNIER en entourant :

- 0 si ce n'est jamais un problème
- 1 si ce n'est presque jamais un problème
- 2 si c'est parfois un problème
- 3 si c'est souvent un problème
- 4 si c'est presque toujours un problème

Il n'y a pas de réponses justes ou fausses.

Si vous ne comprenez pas une question, n'hésitez pas à demander.

Au cours du MOIS DERNIER, les choses suivantes ont-elles représenté un problème pour votre enfant ?

LA CAPACITÉ PHYSIQUE (<i>problèmes avec...</i>)	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Marcher plus loin qu'un pâté de maisons (100 m)	0	1	2	3	4
2. Courir	0	1	2	3	4
3. Faire du sport ou de l'exercice	0	1	2	3	4
4. Soulever un objet lourd	0	1	2	3	4
5. Prendre un bain ou une douche tout(e) seul(e)	0	1	2	3	4
6. Aider dans la maison, comme ramasser ses jouets	0	1	2	3	4
7. Ressentir des douleurs	0	1	2	3	4
8. Manquer d'énergie	0	1	2	3	4

L'ÉTAT ÉMOTIONNEL (<i>problèmes avec...</i>)	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Avoir peur	0	1	2	3	4
2. Se sentir triste ou déprimé(e)	0	1	2	3	4
3. Être en colère ou énervé(e)	0	1	2	3	4
4. Avoir du mal à dormir	0	1	2	3	4
5. S'inquiéter de ce qui va lui arriver	0	1	2	3	4

LES RELATIONS AVEC LES AUTRES (<i>problèmes avec...</i>)	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. S'entendre avec les autres enfants	0	1	2	3	4
2. Les autres enfants ne veulent pas être son ami(e)	0	1	2	3	4
3. Les autres enfants se moquent de lui/d'elle	0	1	2	3	4
4. N'est pas capable de faire des choses que d'autres enfants de son âge peuvent faire	0	1	2	3	4
5. Suivre le rythme des autres enfants quand il/elle joue avec eux	0	1	2	3	4

L'ÉCOLE (<i>problèmes avec...</i>)	Jamais	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
1. Être attentif(-ive) en classe	0	1	2	3	4
2. Oublier des choses	0	1	2	3	4
3. Réussir à faire toutes les activités à l'école	0	1	2	3	4
4. Manquer l'école parce qu'il/elle ne se sent pas bien	0	1	2	3	4
5. Manquer l'école parce qu'on l'emmène chez le médecin ou à l'hôpital	0	1	2	3	4