



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**INCIDENCE ET FACTEURS DE RISQUE DE PERSISTANCE DU
REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN DANS L'ATRESIE DE
L'ŒSOPHAGE DE TYPE III OU IV**

Présentée et soutenue publiquement le 18 mai 2015 à 18h
Au Pôle Recherche

Par Marion LEBRETON-MOUSSAC

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Dominique TURCK

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Frédéric GOTTRAND

Monsieur le Professeur David SEGUY

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Laurent MICHAUD

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AO	Atrésie de l'œsophage
CRACMO	Centre de référence des affections congénitales et malformatives de l'œsophage
EBO	Endobrachyoœsophage
FOGD	Fibroscopie œso-gastro-duodenale
FOT	Fistule œso-trachéale
GPE	Gastrostomie per endoscopique
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PNDS	Protocoles nationaux de diagnostic et de soins
RCIU	Retard de croissance intra-utérin (poids < 10e percentile)
RGO	Reflux gastro-œsophagien
SIO	Sphincter inférieur de l'œsophage
Syndrome de CHARGE	Syndrome malformatif associant cardiopathie, colobome, atrésie des choanes, RCIU, anomalies génitales, anomalies auditives
Syndrome de VACTERL	Syndrome malformatif associant au moins 2 malformations parmi une atteinte vertébrale, ano-rectale, cardiaque, trachéo-œsophagienne, rénale et des membres « limbs »

Liste des figures

FIGURE 1. DIFFERENTS TYPES D'ATRESIE DE L'OE SOPHAGE (CLASSIFICATION DE LADD)	18
FIGURE 2. PROTOCOLE D'ETUDE DU RGO ENTRE L'AGE DE 18 ET 30 MOISP	24
FIGURE 3. SCHEMA DE LA FUNDOPLICATURE DE NISSEN	28
FIGURE 4. RGO A L'AGE DE 18 A 30 MOIS.....	38
FIGURE 5. INCLUSION DES PATIENTS AU RECU L MAXIMAL	42
FIGURE 6. PATIENTS ANALYSES AU RECU L MAXIMAL	43

Liste des tableaux

TABLEAU I. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION A LA NAISSANCE	32
TABLEAU II. CHIRURGIE INITIALE.....	33
TABLEAU III. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ENTRE L'AGE DE 18 ET 30 MOIS	34
TABLEAU IV. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION AU RECU L MAXIMAL	36
TABLEAU V. ANALYSE UNIVARIEE DES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ASSOCIEES A LA PERSISTANCE DU RGO A 18-30 MOIS.	48
TABLEAU VI. ANALYSE UNIVARIEE DES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ASSOCIEES A LA PERSISTANCE DU RGO AU RECU L MAXIMAL.....	49
TABLEAU VII. TABLEAU VIII. ANALYSE UNIVARIEE DES FACTEURS ASSOCIES AU RGO COMPLIQUE (NISSEN) A LA FIN DE L'ETUDE.....	50
TABLEAU IX. ETUDES AYANT EVALUEES LE RGO (1).....	64
TABLEAU X. ETUDES AYANT EVALUEES LE RGO (2).....	65

TABLES DES MATIERES

Résumé	15
Introduction	17
Matériels et méthodes	22
I. Type d'étude	22
II. Patients.....	22
A. Inclusion des patients	22
B. Exclusion des patients.....	22
III. Matériels et Méthodes	23
A. Critère de jugement principal ; définition du RGO	25
1) Le RGO était certain si :	25
2) Le RGO était clinique si :	25
3) Absence de RGO si:.....	25
B. Méthodes diagnostiques et traitement du RGO	25
1) pH-métrie	25
2) FOGD	26
3) Chirurgie anti-reflux	27
IV. Recueil des données	29
V. Analyses statistiques.....	30
Résultats	31
I. Description de la population.....	31
A. Caractéristiques de la population à la naissance.....	32
B. Caractéristiques de la population à la naissance.....	33
C. Caractéristiques de la population à l'âge de 18 à 30 mois	33
D. Population au recul maximal	36
II. Le RGO à l'âge de 18 à 30 mois	38
A. RGO clinique	39
B. RGO certain.....	39
1. RGO diagnostiqué par la pH-métrie	39
2. RGO diagnostiqué par la FOGD : œsophagite macroscopique.....	39
3. RGO compliqué : chirurgie anti-reflux (fundoplicature de Nissen)	40
C. Absence de RGO.....	40
D. Données manquantes	40
III. Le RGO au recul maximal	42

A. RGO clinique	44
B. RGO certain.....	44
1. RGO diagnostiqué par la pH-métrie	44
2. RGO compliqué : chirurgie anti-reflux (fundoplicature de Nissen)	44
C. Absence de RGO	45
D. Données manquantes	45
IV. Evolution du RGO chez les patients n'ayant pas eu de pH-métrie ou ayant eu une pH-métrie montrant un RGO acide pathologique au bilan entre 18 et 30 mois.	46
V. Facteurs de risque associés au RGO persistant	48
A. Facteurs de risque associés au RGO persistant	48
1. Au décours de l'acquisition de la marche	48
2. Au recul maximal.....	49
B. Facteurs de risque associés au RGO nécessitant une chirurgie anti-reflux (fundoplicature de Nissen)	50
Discussion	51
I. Principaux résultats	51
II. Critiques de l'étude	52
A. Forces de l'étude.....	52
1. Effectif	52
2. Méthodologie.....	52
A. Faiblesses de l'étude	52
1. Effectif	52
2. Les biais	53
III. Comparaison aux données de la littérature	55
IV. Histoire naturelle du RGO	57
V. Pourquoi le RGO est-il fréquent et persistant dans l'AO ?	59
VI. Perspectives.....	60
Conclusion.....	63
Références bibliographiques	66
Annexes	72

RESUME

Contexte : La fréquence élevée du reflux gastro-œsophagien (RGO) les premiers mois de vie chez les patients opérés d'une atresie de l'œsophage (AO) justifie un traitement systématique dès la naissance par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) jusqu'à l'âge de 18 mois au moins. Sa fréquence après l'âge de 2 ans et les facteurs associés à sa persistance éventuelle sont mal connus.

L'objectif de notre étude était de déterminer la prévalence du RGO après 18 mois et de rechercher des facteurs de risque associés à son éventuelle persistance.

Méthode : Il s'agit d'une étude prospective réalisée au CHRU de Lille incluant tous les patients atteints d'une AO de type III ou IV nés entre 2007 et 2012. Tous les patients recevaient un traitement par IPP depuis la naissance puis on évaluait le RGO entre l'âge de 18 et 30 mois par une pH-métrie sans traitement. Les patients âgés de plus de 30 mois ayant eu une pH-métrie anormale ou n'ayant pas eu de pH-métrie entre l'âge de 18 et 30 mois étaient évalués au recul maximal. Le diagnostic de RGO pouvait être également retenu en présence d'une œsophagite macroscopique ou devant la nécessité d'une chirurgie anti-reflux. Les patients étaient alors classés en 3 catégories : RGO clinique (symptômes cliniques à l'arrêt des IPP et diminution des symptômes à la reprise du traitement), RGO certain (pH-métrie positive, œsophagite macroscopique ou chirurgie anti-reflux) et absence de RGO (pH-métrie normale).

La recherche de facteurs de risque associés à la persistance du RGO était faite à l'aide d'un test du Chi-deux ou du Fisher-exact. Le taux de significativité était fixé à 5%.

Résultats : Cinquante-cinq patients ont été inclus dont 39 garçons.

Au bilan à 18-30 mois, en moyenne à 24 mois, 45 (82%) patients ont été analysés : 82% avaient un RGO (27% clinique, 40% à la pH-métrie, 9% avaient une œsophagite, 6% ont eu chirurgie anti-reflux) ; 18% n'avaient pas de RGO.

Au recul maximal, en moyenne à 3 ans 9 mois, 27 (49%) patients ont été analysés : 48% avaient un RGO dont 4% clinique, 18% diagnostiqués par la pH-métrie et 26% ont nécessité une chirurgie anti-reflux ; 52% avaient une pH-métrie normale.

Conclusion : Cette étude montre une prévalence élevée du RGO dans l'AO après l'acquisition de la marche. Cela semble justifier le maintien d'un traitement systématique au moins jusqu'à l'âge de 18 mois et la réalisation d'une pH-métrie à l'arrêt du traitement, qu'il faut éventuellement répéter dans le temps en cas de RGO persistant.

INTRODUCTION

L'atrésie de l'œsophage (AO) constitue un groupe d'anomalies congénitales incluant une interruption de la continuité de l'œsophage avec ou non persistance d'une communication entre la trachée et l'œsophage (fistule œso-trachéale = FOT). Sa prévalence est estimée à 2,43 pour 10 000 naissances (1) selon le registre EUROCAT (registre européen de malformations). En France, le registre de population conduit par le centre de référence des affections congénitales et malformatives de l'œsophage (CRACMO) retrouve une prévalence de 1,97 naissances pour 10 000 naissances vivantes (2).

Il existe 5 types d'AO (I à V) selon la localisation de l'AO et le type de FOT (3). Le type III selon la classification de Ladd (Figure 1), est le plus fréquent (84%). Il associe à l'AO une fistule entre le cul-de-sac inférieur et la trachée.

Cette malformation, d'étiologie actuellement inconnue, s'associe dans plus de 50 % des cas à d'autres anomalies ou malformations qui peuvent être cardiaques, vertébrales, ano-rectales, rénales et des membres s'intégrant parfois dans un syndrome de VACTERL (atteinte vertébrale, ano-rectale, cardiaque, trachéo-oesophagienne, rénale et des membres « limbs ») ou dans d'autres syndromes plus rares (Syndrome de CHARGE, trisomie 18, trisomie 21,..(3)).

Si la plupart des enfants survivent grâce à la chirurgie réparatrice initiale, notamment dans le type III où la survie actuelle est proche de 100% (5), les complications sont fréquentes. Celles à court terme sont liées essentiellement à une éventuelle prématurité, au petit poids de naissance et aux malformations associées, notamment cardiaques. La morbidité à moyen et plus long terme commence à être connue grâce à quelques études de cohortes (6). Cette morbidité est dominée par deux types de complications : respiratoires, essentiellement au cours des premières années de vie et digestives à court et surtout long terme, en particulier liées à la persistance d'un reflux gastro-œsophagien (RGO) (3,7).

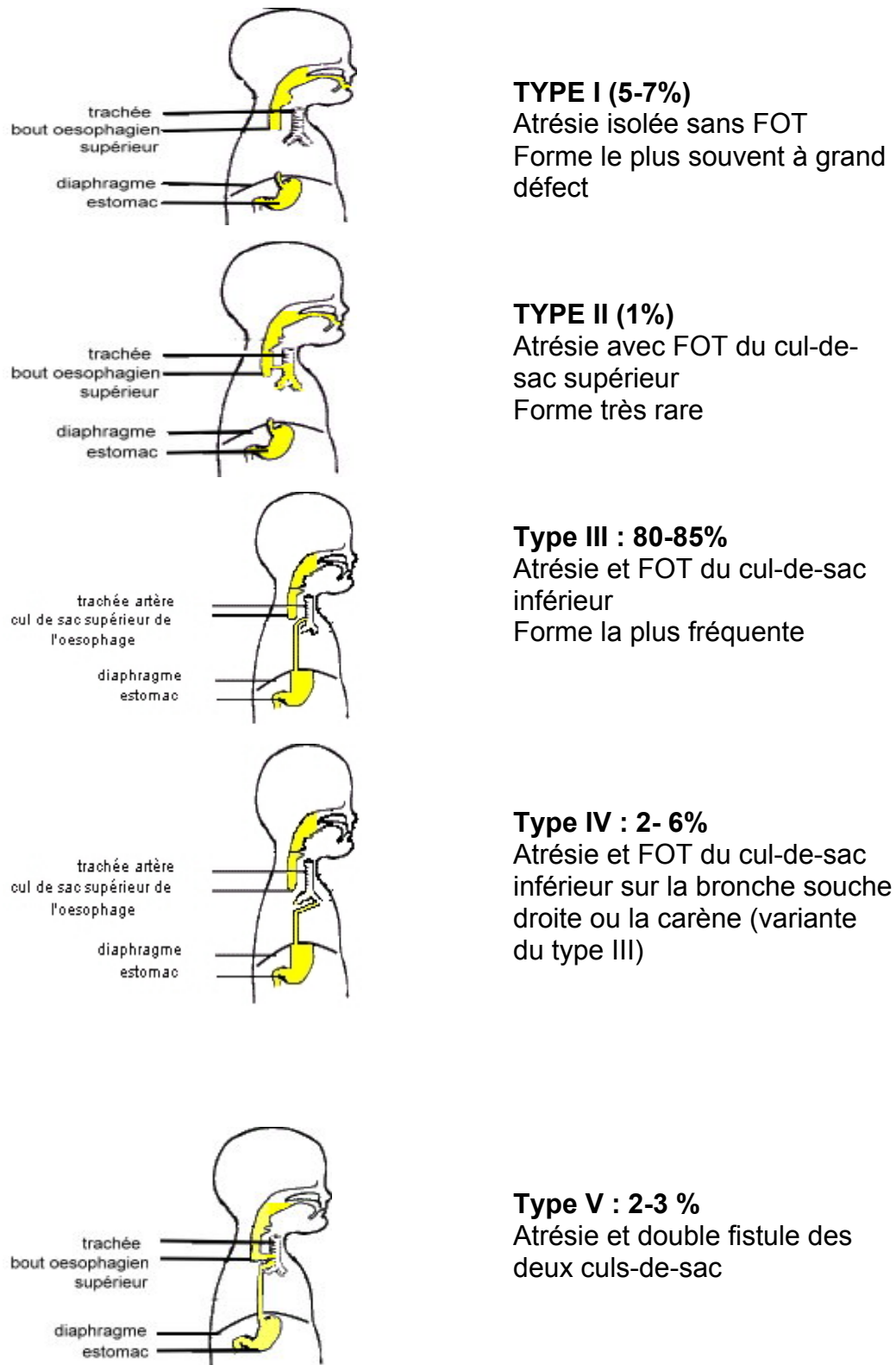


Figure 1. Différents types d'atrésie de l'oesophage (Classification de Ladd)

d'après Mcheik JN 2001 (4)

Le RGO correspond à la remontée du contenu gastrique dans l'œsophage. Il est la plupart du temps physiologique, surtout au cours de la première année de vie, mais peut être compliqué de symptômes digestifs (pyrosis, refus alimentaire, douleur liée à une œsophagite) ou de signes extra-digestifs (symptômes respiratoires, ORL).

Le RGO est le plus souvent d'origine multifactorielle, il peut être favorisé par :

- Une inefficacité de la barrière anti-reflux secondaire à :
 - Un dysfonctionnement du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) avec des relaxations inappropriées du SIO survenant en dehors des déglutitions
 - Une hypotonie du SIO
 - Des anomalies anatomiques (effacement de l'angle de His, faiblesse des ligaments cardio-phréniques, présence d'une hernie hiatale).
- Un retard à la vidange gastrique.

Chez les patients opérés à la naissance d'une AO, la prévalence du RGO varie entre 26 et 70% des cas selon les études et les méthodes diagnostiques utilisées (8). Il est plus fréquent chez les patients atteints d'AO. Contrairement à ce que l'on observe dans la population générale où la prévalence du RGO diminue à l'acquisition de la marche (24,4% de RGO chez le nourrisson, 7,2% chez les enfants de 2 à 11 ans dans la cohorte française de 2012 (9)), chez les patients opérés à la naissance d'une AO le RGO semble persister (10).

La persistance du RGO est un facteur de risque de différentes complications :

- Des complications précoces, particulièrement les deux premières années de vie dont :
 - **la survenue d'une sténose anastomotique** (8-49% des cas (15)). Cette sténose nécessite une ou plusieurs dilatations de l'œsophage qui dans 1 à 2% des cas peuvent se compliquer d'une perforation de l'œsophage (16). L'étude de Deurloo de 2002 (17) a montré une diminution des sténoses récidivantes en cas de traitement agressif du RGO (incluant la chirurgie anti-reflux) avec un taux de sténose récidivante passant de 10 à 2%.

- **les difficultés alimentaires et la dénutrition.** L'étude de Legrand et al (30) a montré une association entre RGO et dénutrition (10,16).
 - **les complications respiratoires** dont les pneumopathies à répétitions, l'hyperréactivité bronchique et les atélectasies (10, 17).
- Des complications plus tardives comme :
- **l'œsophagite peptique** présente à distance de l'intervention initiale chez 9 à 53% des cas (11,12).
 - **l'endobrachyœsophage**, qui est la conséquence de la transformation de l'épithélium œsophagien en un épithélium digestif de type gastrique et/ou intestinal. La métaplasie intestinale est un facteur de risque d'adénocarcinome de l'œsophage (13,14)

Traiter systématiquement les enfants dès la naissance permettrait de diminuer ces complications, comme l'a suggéré l'étude de Shawyer et al (31).

En 2008, un Protocole National de Diagnostics et de soins (PNDS) a été réalisé, basé sur des recommandations d'experts. Ce protocole recommande de traiter par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tous les patients opérés d'une AO et ce jusqu'à l'âge de la marche. Au décours de la deuxième année de vie, ils préconisent d'évaluer la persistance du RGO par une pH-métrie sans traitement. En effet, si l'on sait que le RGO est très fréquent les premiers mois de vie, on connaît mal sa fréquence après l'acquisition de la marche et les facteurs associés à sa persistance éventuelle.

L'objectif principal de cette étude monocentrique prospective était de déterminer dans la population d'enfants opérés à la naissance d'une AO de type III ou IV, la prévalence du RGO au décours de l'acquisition de la marche (patients âgés de 18 à 30 mois).

Les objectifs secondaires étaient :

- De rechercher d'éventuels facteurs de risque associés à la persistance d'un RGO.
- D'évaluer la fréquence du RGO au recul maximal (patients âgés de plus de 30 mois).
- De rechercher des facteurs de risque associés au RGO compliqué ayant nécessité une chirurgie anti-reflux.

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude

Nous avons mené une étude prospective observationnelle analytique réalisée auprès de tous les enfants suivis au CHRU de Lille dans le centre de référence des affections congénitales et malformatives de l'œsophage (CRACMO), opérés à la naissance d'une AO de type III ou IV, nés entre le 01 janvier 2007 et le 31 décembre 2012.

II. Patients

A. Inclusion des patients

Tous les patients nés et/ou suivis dans la région du Nord-Pas-De-Calais nés entre le 01/01/2007 et le 31/12/2012 ayant une AO de type III ou IV selon la classification de Ladd ont été inclus.

B. Exclusion des patients

Les patients ayant déménagé du Nord-Pas-De-Calais avant l'âge de la marche (âge de la pH-métrie) ont été exclus.

III. Matériels et Méthodes

Conformément aux recommandations du PNDS de 2008 (19), tous les patients ont reçu systématiquement un traitement médical du RGO depuis la naissance par un IPP (esomeprazole à 1mg/kg/j).

Il est ensuite recommandé d'évaluer si les patients ont toujours un RGO après l'acquisition de la marche. La pH-métrie étant la méthode de référence de diagnostic du RGO, tous les patients devaient être convoqués pour une pH-métrie après l'âge de 18 mois.

Si les patients avaient eu une fibroscopie œso-gastro-duodénale mettant en évidence des lésions œsophagiennes en faveur d'une œsophagite peptique, signe indirect de RGO, le patient n'avait pas nécessairement de pH-métrie (Figure 2).

Dans cette étude, le RGO a été évalué à deux périodes :

1. Entre 18 et 30 mois
2. Au recul maximal (pour les patients âgés de plus de 30 mois).

Les patients analysés étaient :

- Ceux n'ayant pas eu d'évaluation du RGO entre 18 et 30 mois.
- Ceux ayant eu un RGO diagnostiqué à la pH-métrie ou FOGD entre 18 et 30 mois.

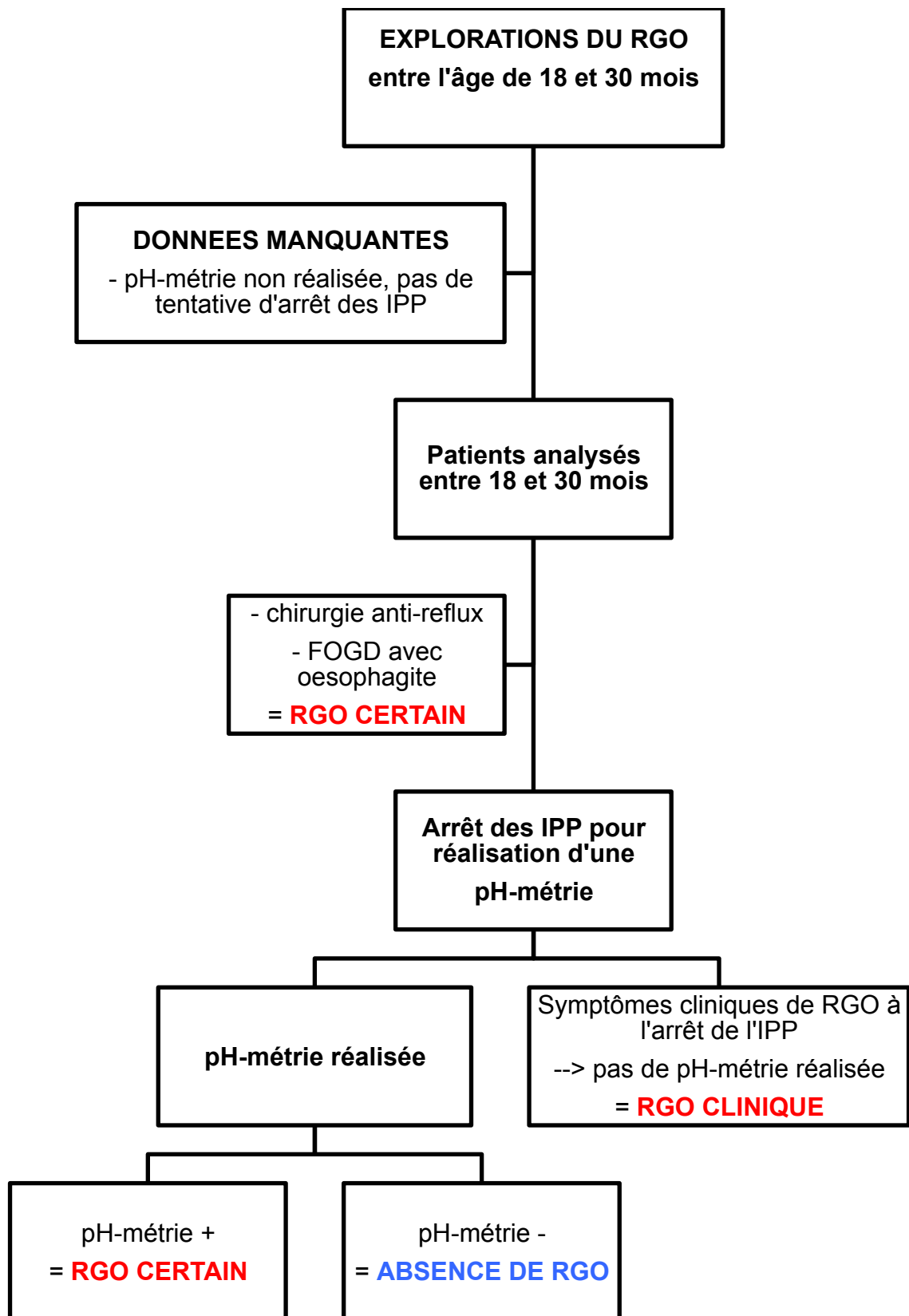


Figure 2. Protocole d'étude du RGO entre l'âge de 18 et 30 moisP

pH-métrie + = pH-métrie montrant un RGO acide pathologique

pH-métrie - = pH-métrie ne montrant pas de RGO acide pathologique

A. Critère de jugement principal ; définition du RGO

En fonction des résultats des différents examens et de l'évolution à l'arrêt des IPP, nous avons classé les patients en trois groupes : RGO certain, RGO clinique, absence de RGO.

1) Le RGO était certain si :

- La pH-métrie réalisée sans traitement était positive (cf critères ci-dessous).
- La FOGD retrouvait une œsophagite ulcérée (20).
- Une chirurgie anti-reflux avait été réalisée en raison d'un RGO compliqué (fundoplicature de Nissen).

2) Le RGO était clinique si :

- A l'arrêt des IPP pour la réalisation de la pH-métrie, l'enfant avait :
 - Des symptômes digestifs (régurgitations, vomissements, pleurs, réveils nocturnes) et/ou
 - Des symptômes respiratoires (toux chronique, exacerbation respiratoire).
- Et les symptômes disparaissaient ou diminuaient à la reprise des IPP.

3) Absence de RGO si:

- La pH-métrie sans traitement était normale.

B. Méthodes diagnostiques et traitement du RGO

1) pH-métrie

La pH-métrie de longue durée (>18h) reste la méthode de référence (19-21) pour le diagnostic de RGO avec une sensibilité estimée entre 87 et 93%, une spécificité entre 93 et 97% (23) et une bonne reproductibilité.

Les patients devaient arrêter les IPP au moins 5 jours avant la réalisation de la pH-métrie.

Le pH-mètre utilisé pour cette étude était de marque Orion (Référence Medical measurement system, SYNECTICS MEDICAL, Bancarena, Portugal). La sonde de pH-métrie avait un diamètre de 1,8 mm (single crystal antimony multi-use pH catheter, Synetics medical, USA). La sonde était placée par voie nasale par des infirmiers spécialisés. La position de l'extrémité distale de la sonde était vérifiée par une radiographie de thorax (au niveau de la septième vertèbre dorsale chez les enfants de moins de 2 ans et de la huitième vertèbre dorsale chez les enfants de plus de 2 ans). Quand la sonde était bien positionnée, celle-ci était reliée au pH-mètre et l'enregistrement débutait pour une durée de 18 à 24h. L'enfant pouvait alors retourner à domicile et on mesurait le RGO dans des conditions proches de l'état du physiologique.

Les parents remplissaient au cours de l'examen un questionnaire concernant l'heure des repas et collations, les périodes de sommeil, les symptômes (régurgitations, pyrosis, dysphagie, toux ou autres symptômes respiratoires).

La sonde était retirée au bout de 24h.

L'analyse de la pH-métrie était faite par informatique avec la version PHMETRIC du logiciel « MMS Software » (AXCAN Pharma S.A, Houdan, France).

Un épisode de RGO était pris en compte s'il durait plus de 15 secondes et si le pH était < 4 (24).

La présence d'un RGO pathologique était définie par au moins un des critères suivants :

- Nombre de reflux par heure > 2 /heure
- Nombre de reflux > 5 /min $> 0,2$ heure
- Durée du reflux le plus long > 28 minutes
- Index de reflux (IR) $> 4,8\%$ (durée du temps passé avec un pH < 4 sur la durée totale d'enregistrement)

2) FOGD

La FOGD n'était pas faite pour dépister un RGO mais pour rechercher différentes complications digestives : œsophagite peptique, sténose de l'anastomose (en cas de dysphagie, difficultés alimentaires).

Cinq médecins endoscopistes pédiatriques différents ont réalisé ces FOGD accompagnés d'infirmières spécialisées.

L'indication de la FOGD était précisée :

- Symptômes évoquant une œsophagite (difficultés alimentaires, vomissements, pleurs pendant l'alimentation).
- Dysphagie aigue faisant suspecter une sténose anastomotique ou une œsophagite à éosinophiles.

S'il était retrouvé une œsophagite macroscopique définie par une rupture de la muqueuse œsophagienne (24, 25), le patient était considéré comme ayant un RGO certain et n'avait pas nécessairement de pH-métrie.

L'aspect macroscopique de la muqueuse œsophagienne au cours de la FOGD était précisé :

- Normal.
- Œsophagite macroscopique (lésions ulcérées de l'œsophage en précisant l'étendue des lésions).
- Suspicion d'endobrachyœsophage (EBO) = Œsophage de Barrett. Cela correspond au remplacement de la muqueuse œsophagienne malphigienne normale par une muqueuse glandulaire. Le diagnostic d'EBO est suspecté par l'endoscopie (ESEM=Endoscopically Suspected Esophageal Metaplasia) et confirmé par l'anatomopathologie (présence d'un épithélium glandulaire).

Si le patient bénéficiait en plus de l'endoscopie d'une pH-métrie, on considérait le résultat de la pH-métrie comme référence.

Si la FOGD était normale, il était alors convoqué pour une pH-métrie.

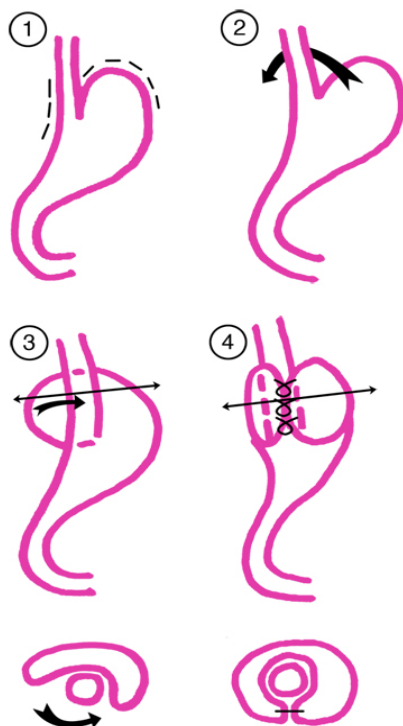
3) Chirurgie anti-reflux

Certains patients ont nécessité une chirurgie anti-reflux en raison d'un RGO sévère malgré un traitement médicamenteux optimal.

Etait considéré comme RGO sévère, un patient présentant un RGO avec une des complications suivantes :

- Complications digestives (difficultés alimentaires, vomissements, œsophagite endoscopique, sténoses anastomotiques récidivantes).
- Complications respiratoires (infections respiratoires à répétition, asthme non contrôlé...).

La chirurgie par fundoplicature (Nissen) était la méthode chirurgicale la plus utilisée dans le RGO (27).



Fundoplicature de type Nissen

- 1) On entoure la partie inférieure de l'œsophage avec la partie supérieure de l'estomac. La partie haute de l'estomac (cardia) et la face postérieure de l'œsophage sont libérées
- 2) Le cardia attiré en arrière de l'œsophage de gauche à droite
- 3) Le cardia est ramené vers l'avant de droite à gauche
- 4) Suture du cardia (partie gauche)

Une valve est ainsi réalisée.

Quand la pression augmente dans l'estomac, la valve appuie sur l'œsophage et empêche le contenu de l'estomac de remonter

Dr Ballet, www.chirurgie.be/article.php?id=4

Figure 3. Schéma de la fundoplicature de Nissen

IV. Recueil des données

Le recueil des données a été effectué à partir des comptes-rendus opératoires d'hospitalisation ou d'endoscopie, des résultats de pH-métrie et des courriers de consultation de suivi des patients. En dehors des données épidémiologiques, nous avons recherché des facteurs potentiels de persistance du RGO.

Les données recueillies ont concerné :

- *Des données épidémiologiques* : le type d'AO selon la classification de Ladd, le terme (la prématurité définie par un terme < 37 semaines d'aménorrhée), le poids de naissance, le sexe, la présence d'un RCIU (poids < 10^e percentile), de malformations associées (cardiaques, rénales, membres, vertébrales, ano-rectales, trachéo-œsophagiennes) ou de syndromes associés (Vacterl, Charge, Trisomie, autres).
- *Des données opératoires et post-opératoires* : tension lors de la réalisation de l'anastomose (sur le compte-rendu opératoire du chirurgien où il décrivait une « tension » au moment de la remise en continuité), fuite au niveau de l'anastomose, nécessité d'un artifice d'allongement, pose d'une gastrostomie et reperméabilisation de la fistule œsotrachéale.
- *Des données cliniques* (à l'âge de 18-30 mois et au recul maximal) :
 - Poids, taille, le Z-score du rapport poids sur taille. Selon les critères de Waterlow, la dénutrition était définie par un Z-score du rapport poids sur taille inférieur à - 2DS (28). Le Z-score = [(valeur mesurée – valeur moyenne pour l'âge et le sexe) / écart-type pour l'âge et le sexe].
 - Prise en charge nutritionnelle, mise en place d'une nutrition entérale.
 - Survenue de complications respiratoires (toux chronique définie par une toux > 3 semaines, hospitalisation pour exacerbations respiratoires, trachéomalacie).

- Signes cliniques de RGO (régurgitations, pleurs pendant l'alimentation, hypersalivation) avec reprise des symptômes à l'arrêt des IPP et diminution des symptômes à leur reprise.
 - Episodes de dysphagie (sensation de gêne lors du passage des aliments, épisodes d'impactions alimentaires).
 - Blocage (dysphagie aiguë nécessitant de boire ou de se faire vomir)
 - Sténoses de l'anastomose ayant nécessité une ou plusieurs dilatations œsophagiennes.
- *Les traitements médicamenteux :*
- Molécule et posologie des IPP.
 -
- *Des explorations complémentaires :*
- pH-métrie.
 - FOGD.
- *Actes chirurgicaux et/ou endoscopie interventionnelle :*
- Nombre de dilatations œsophagiennes réalisées.
 - Chirurgie anti-reflux (fundoplicature Nissen).
 - Aortopexie.

V. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel SAS, version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC 27513 USA) avec l'aide de l'unité de Méthodologie et de Biostatistiques du CHRU de Lille.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les résultats ont été exprimés pour les variables quantitatives par la moyenne et la déviation standard, pour les variables qualitatives par les effectifs et les pourcentages.

La recherche des facteurs de risque associés à la persistance du RGO a été réalisée à l'aide du test du Chi-deux ou du Fisher Exact. La réalisation de ces tests n'a été possible que dans le cas où les effectifs marginaux étaient supérieurs ou égaux à 7.

RESULTATS

I. Description de la population

Soixante-cinq patients présentant une atrésie de l'œsophage, dont 60 type III ou IV, sont nés entre janvier 2007 et décembre 2012 dans la région Nord-Pas-de-Calais (quatre type I, un type II).

Trois patients ayant un type III ont déménagé de la région avant l'âge de la marche. Deux patients ont eu une chirurgie anti-reflux avant l'âge de 18 mois.

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau I et tableau II

A. Caractéristiques de la population à la naissance

Tableau I. Caractéristiques de la population à la naissance

Caractéristiques de la population	EFFECTIFS	%
SEXE		
garçons	39	71
TERME DE NAISSANCE (SA = semaines d'aménorrhée)		
<37	22	42
≥37	31	58
DM	2	
RCIU (Retard de Croissance Intra-Utérin)		
oui	9	17
non	43	83
DM	3	
TYPE d'AO		
III	54	98
IV	1	2
MALFORMATIONS ASSOCIEES		
≥1 malformation(s)	33	60
aucune malformation	22	40
Types de malformations		
• Cardiaques	22	40
• Ano-rectales	4	7
• Atrésie duodénale	1	2
• Rénales	17	31
• Vertébrales, côtes	19	34
• Membres	4	7
SYNDROMES ASSOCIES	19	34
• Vacterl	14	25
• Charge	1	2
• Autres (Trisomie 21, Di-George, sd poly malformatif non étiqueté)	4	7

DM=données manquantes

B. Caractéristiques de la population à la naissance

Tableau II. Chirurgie initiale

Chirurgie initiale		
ANASTOMOSE SOUS TENSION		
oui	10	20
non	40	80
DM	5	
FUITE ANASTOMOTIQUE		
oui	1	2
non	50	98
DM	4	
GASTROSTOMIE INITIALE		
oui	3	5
non	52	95
ARTIFICE D'ALLONGEMENT (Livatidis)		
oui	1	2
non	54	98

DM=Données manquantes

Trois patients ont eu une gastrostomie d'emblée en raison de la complexité initiale de la chirurgie (chirurgie avec une tension importante de l'anastomose).

C. Caractéristiques de la population à l'âge de 18 à 30 mois

Quarante-cinq patients (82%) ont été inclus au bilan à 18 - 30 mois.

Dix données étaient manquantes (pas de tentative d'arrêt des IPP et donc pas de pH-métrie réalisée).

L'âge moyen des patients étaient de 23 mois (écart-type 4 mois) avec un âge minimal à 18 mois et maximal à 30 mois.

Tableau III. Caractéristiques de la population entre l'âge de 18 et 30 mois

POPULATION entre l'âge de 18 et 30 mois	effectifs	%
DENUTRITION et/ou ASSISTANCE NUTRITIONNELLE	15	33
nutrition entérale (Gastrostomie)	7	47
Poids/Taille Z-score ≤ -2	9	60
SYMPTOMES DIGESTIFS		
Dysphagie		
oui	24	56
non	19	44
DM	2	
Blocage alimentaire		
oui	12	29
non	29	71
DM	4	
Sténose anastomotique		
oui	20	44
non	25	56
DM	0	
Sténose anastomotique récidivante (≥ 3 dilatations) (parmi les enfants ayant eu une sténose n=20)		
oui	12	60
non	8	40
DM		
COMPLICATIONS RESPIRATOIRES		
Hospitalisations pour manifestations respiratoires (≥ 1)		
oui	25	61
non	16	39
DM	4	
Toux chronique (> 3 semaines)		
oui	28	65
non	15	35
DM	2	
Aortopexie		
oui	5	11
non	40	89
DM	0	

DM=Données manquantes

- **Etat nutritionnel**

La médiane du Z-score poids/taille était de -1 (Q1 : -1,8, Q3 : -0,2).

Au bilan entre 18 et 30 mois, quinze patients (33%) étaient dénutris ou nécessitaient une nutrition entérale :

- Sept patients avaient un Z-Score \leq -2DS.
- Neuf patients nécessitaient une nutrition entérale par l'intermédiaire d'une gastrostomie.
- Un patient avait donc une nutrition entérale et un Z-Score \leq -2DS.

- **Symptômes digestifs**

Plus de la moitié des patients se plaignaient de symptômes digestifs parmi lesquels :

- Une dysphagie pour vingt-cinq (56%) patients.
- Un ou plusieurs épisodes de blocage alimentaire étaient retrouvés chez douze (29%) patients.
- Une sténose de l'anastomose était présente chez vingt (44%) patients dont douze avaient une sténose récidivante (nécessité de réaliser au moins 3 dilatations œsophagiennes : min 3, max 7, moyenne 3).

- **Symptômes respiratoires**

La majorité des patients avait durant les trente premiers mois de vie des symptômes respiratoires :

- Vingt-cinq (61%) ont été hospitalisés au moins une fois pour une manifestation respiratoire (bronchiolite, pneumopathie, malaise sur trachéomalacie).
- Vingt-huit (65%) avaient une toux chronique.
- Cinq (11%) ont nécessité une aortopexie en raison d'une trachéomalacie sévère compliquée de malaise grave (bradycardie, cyanose, hypoxie).

D. Population au recul maximal

Vingt-sept (49%) patients ont été analysés après l'âge de 30 mois.

Dix sept patients n'ont pas été analysés car :

- Cinq données étaient manquantes.
- Cinq patients avaient nécessité une chirurgie anti-reflux avant l'âge de 30 mois.
- Sept patients ont eu une pH-métrie normale entre 18 et 30 mois.

L'âge moyen au moment du recul maximal était de 3 ans 9 mois (écart-type 1 an 2 mois) avec un âge minimum à 2 ans 7 mois, un âge maximal à 6 ans 7 mois.

Les caractéristiques de la population au recul maximal sont décrites dans le tableau IV.

Tableau IV. Caractéristiques de la population au recul maximal

POPULATION AU RECUL MAXIMAL	effectifs	%
DENUTRITION et/ou ASSISTANCE NUTRITIONNELLE	10	37
nutrition entérale (Gastrostomie)	3	30
Z-score Poids/Taille \leq -2	8	80
SYMPTOMES DIGESTIFS		
Sténose anastomotique (à partir de 30 mois)		
oui	2	8
Non	24	92
DM	1	
Sténose récidivante (\geq 3 dilatations)		
(parmi les enfants ayant une sténose n=2)		
oui	1	50
non	1	50
COMPLICATIONS RESPIRATOIRES		
Toux chronique (> 3 semaines)		
oui	13	50
non	13	50
	1	

- **Etat nutritionnel**

Au recul maximal, 10 patients (37%) étaient dénutris et/ou nécessitaient une nutrition entérale :

- Huit patients avaient un Z-Score \leq -2DS.
- Trois patients nécessitaient une nutrition entérale par l'intermédiaire d'une gastrostomie.
- Un patient avait une Z-score poids/taille $<$ -2DS et avait une gastrostomie.

- **Symptômes digestifs**

Une sténose de l'anastomose était présente chez 2 patients après l'âge de 30 mois. Un patient avait une sténose récidivante (4 dilatations réalisées après l'âge de 30 mois).

- **Symptômes respiratoires**

Une toux chronique persistait chez 13 patients (50%).

Aucun patient n'a eu d'aortopexie après l'âge de 30 mois.

Il n'y avait pas de différence entre les patients exclus pour données manquantes et les patients analysés concernant les données cliniques et endoscopiques.

II. Le RGO à l'âge de 18 à 30 mois

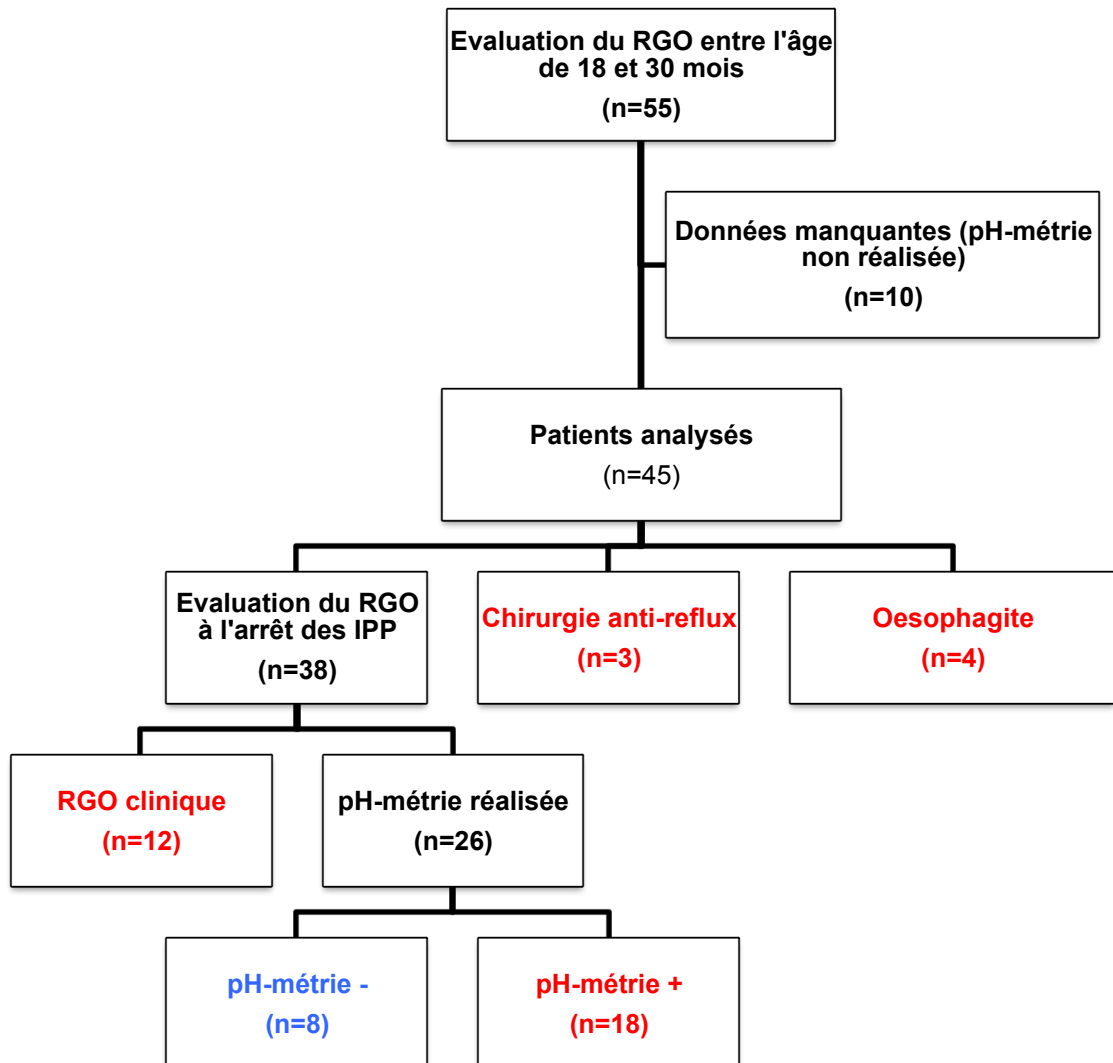


Figure 4. RGO à l'âge de 18 à 30 mois

pH-métrie + = pH-métrie montrant un RGO acide pathologique

pH-métrie - = pH-métrie ne montrant pas un RGO acide pathologique

A. RGO clinique

Douze patients (27%) avaient des manifestations cliniques de reflux à l'arrêt du traitement par IPP.

B. RGO certain

1. RGO diagnostiqué par la pH-métrie

Trente-huit patients étaient convoqués pour une pH-métrie (4 avaient une œsophagite et 3 ont eu une chirurgie anti-reflux).

- Douze (27%) avaient un reflux clinique à l'arrêt du traitement par IPP et quatre (9%) patients avaient une œsophagite ulcérée macroscopique.
- Vingt-six pH-métries ont été réalisées. L'âge moyen de la pH-métrie était de 23 mois (écart-type 3,8, âge minimal 18 mois, âge maximal 30 mois).
 - Dix-huit (69%) étaient en faveur d'un RGO acide pathologique.
 - Huit (31%) ne montraient pas de RGO acide pathologique.

2. RGO diagnostiqué par la FOGD : œsophagite macroscopique

Vingt-neuf fibroscopies œso-gastro-duodénales ont été réalisées.

- Dix-neuf (66%) pour rechercher et/ou traiter une sténose de l'anastomose (réalisation d'une dilatation de l'œsophage).
- Dix (34%) en raison de manifestations évocatrices d'une œsophagite.

Sur le plan macroscopique :

- Vingt endoscopies ne montraient pas de lésions endoscopiques en faveur d'un RGO compliqué.
- Six montraient une œsophagite (2 patients avaient eu auparavant une pH-métrie montrant un RGO acide pathologique).
- Trois étaient en faveur d'un EBO (endobrachyœsophage).

3. RGO compliqué : chirurgie anti-reflux (fundoplicature de Nissen)

Trois patients (7%) ont nécessité une chirurgie anti-reflux type Nissen. Ils étaient âgés de 18, 20 et 24 mois

Les indications de la chirurgie étaient pour tous un RGO compliqué associé à des difficultés alimentaires malgré un traitement par IPP augmenté à la posologie de 2mg/kg/j.

- Trois avaient une nutrition entérale dont deux par gastrostomie et un par gastro-jéjunostomie (GPE instaurée à distance de la chirurgie initiale).
- Deux avaient des décompensations respiratoires.
- Deux avaient eu une aortopexie auparavant.
- Une patiente a eu une chirurgie anti-reflux pour éviter la reperméabilisation de la fistule oeso-trachéale (en plus des symptômes digestifs cliniques, sténose anastomotique récidivante).

C. Absence de RGO

Huit (18%) patients n'avaient pas de RGO à la pH-métrie.

L'âge moyen au moment de la pH-métrie normale était de 23,5 mois (écart-type 4 mois, âge minimum 18 mois, âge maximum 30 mois).

D. Données manquantes

Nous n'avons pu avoir d'évaluation du RGO pour dix patients (18%) :

- Sept patients ne venaient pas aux consultations. Leur pH-métrie n'a été faite qu'après l'âge de 30 mois.
- Deux patients n'ont pas eu de pH-métrie car les médecins préféraient attendre le printemps suivant (après l'âge de 30 mois) car ils avaient de nombreuses exacerbations respiratoires. Il semblait plus opportun d'attendre la fin de l'hiver et donc des épidémies de virus respiratoires pour arrêter les IPP.
- Un patient était trop agité lors de la pose de sonde. Sa pH-métrie a été repoussée à plusieurs mois.

Il n'y avait aucune différence entre ces dix patients et les quarante-cinq autres concernant le sexe, les antécédents de prématurité, le RCIU, la dénutrition ou les difficultés alimentaires.

Au TOTAL : AU BILAN A 18-30 mois, quarante-cinq patients ont été analysés (82%).

- ***Trente-sept patients (82% ; extrêmes 67-85%) avaient un RGO dont :***
 - ***Douze avaient un RGO clinique (27% ; extrêmes 22-40%)***
 - ***Vingt cinq avaient un RGO certain (55% ; extrêmes 45-64%)***
 - ***18 par pH-métrie positive (40% ; extrêmes 33- 51%)***
 - ***4 avec une oesophagite (9% ; extrêmes 7-25%)***
 - ***3 ont eu une chirurgie anti-reflux (6% ; extrêmes 5-24)***
- ***Huit n'avaient pas de RGO (18% ; extrêmes 15- 33%).***

III. Le RGO au recul maximal

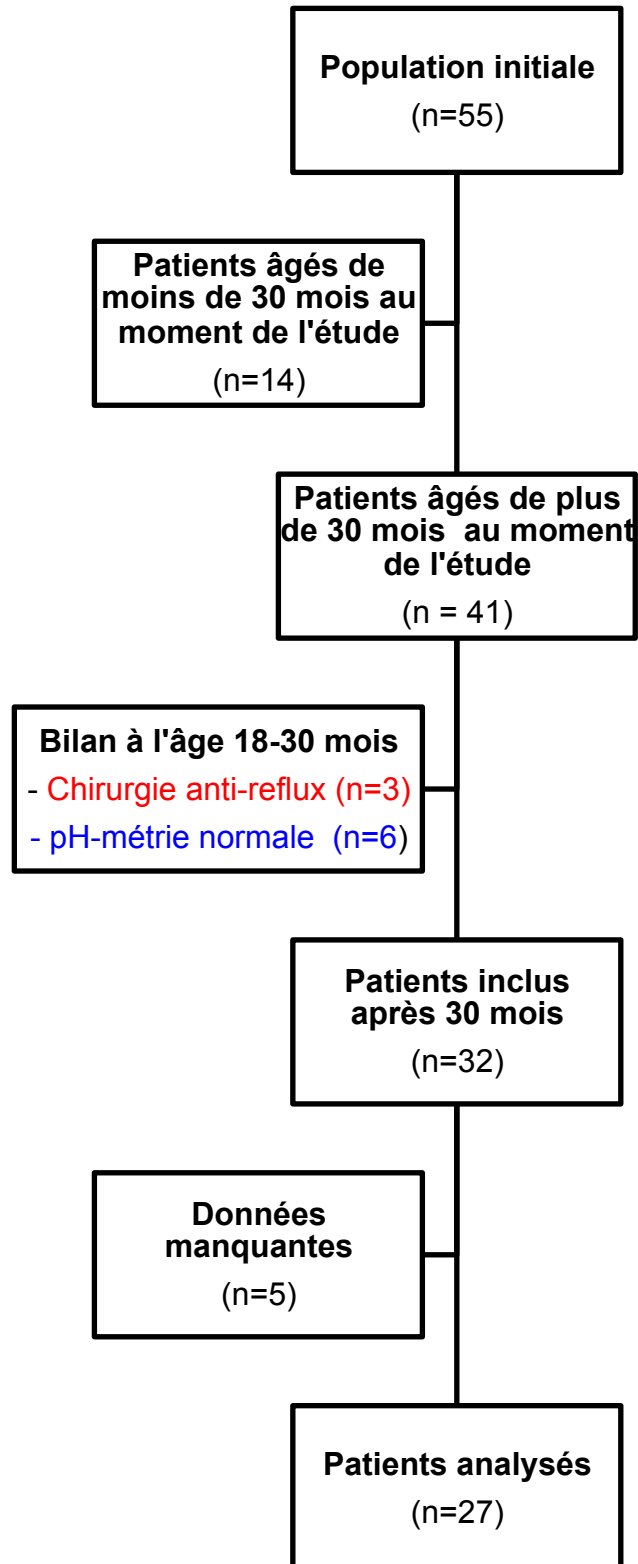


Figure 5. Inclusion des patients au recul maximal

Au recul maximal, 27 (49%) patients ont pu être analysés. L'âge moyen des patients était de 3 ans 9 mois (écart-type 1 an 2 mois). L'âge minimum était de 2 ans 7 mois, l'âge maximum était de 6 ans 7 mois.

Vingt-huit patients pas n'ont pas été pris en compte dans l'analyse car :

- Quatorze patients étaient âgés de moins de 30 mois lors du recul maximal.

Au bilan à 18 – 30 mois, ils étaient classés en :

- « donnée manquante » pour 1 patient.
- RGO clinique pour 4 patients.
- RGO prouvé par la pH-métrie pour 7 patients.
- Absence de RGO pour 2 patients.
- Quatorze patients (sur 42) étaient âgés de plus de 30 mois mais ils n'ont pu être analysés car :
 - 3 avaient un RGO certain (chirurgie anti-reflux) avant l'âge de 30 mois.
 - 6 avaient eu une pH-métrie normale avant l'âge de 30 mois. Ils n'avaient aucun symptôme.
 - 5 données étaient manquantes.

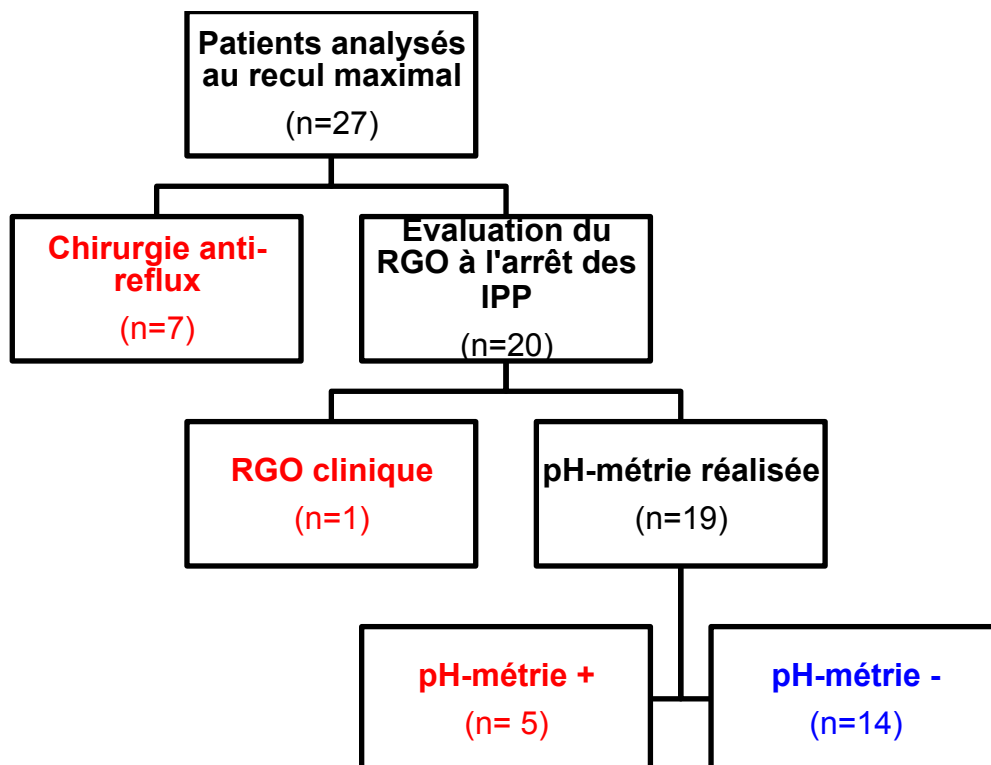


Figure 6. Patients analysés au recul maximal

A. RGO clinique

Un patient (4%) avait à nouveau des manifestations cliniques de RGO à l'arrêt du traitement par IPP pour la réalisation de la pH-métrie.

B. RGO certain

1. RGO diagnostiqué par la pH-métrie

Vingt patients (74%) étaient sous IPP au moment du recul maximal.

- Un patient avait un reflux clinique.
- Dix-neuf patients ont eu une pH-métrie. L'âge moyen lors de l'examen était de 3 ans 11 mois (écart-type 1 an 4 mois, âge minimum 2 ans 7 mois, âge maximum 6 ans 7 mois) :
 - Cinq étaient en faveur d'un RGO acide pathologique.
 - Quatorze pH-métries ne montraient pas de RGO acide pathologique.

2. RGO compliqué : chirurgie anti-reflux (fundoplicature de Nissen)

Douze patients ont nécessité une chirurgie anti-reflux type Nissen (cinq patients avant 30 mois, sept patients après l'âge de 30 mois).

L'âge moyen des patients au recul maximal était de 3 ans 4 mois (écart type 7 mois). Le plus jeune était âgé de 31 mois, le plus âgé de 5 ans.

Les indications de la chirurgie étaient pour tous un RGO compliqué malgré un traitement par IPP (2mg/kg/j).

- Deux avaient des difficultés alimentaires avec une mauvaise tolérance de la NEDC sur GPE.
- Six avaient des décompensations respiratoires (toux chronique et pneumopathies).
- Sept avaient eu une pH-métrie avant la chirurgie montrant un RGO acide pathologique.

- Deux avaient une œsophagite peptique, trois un EBO.

C. Absence de RGO

Quatorze patients (52%) n'avaient pas de RGO.

D. Données manquantes

Nous n'avons pu avoir d'évaluation du RGO pour 5 patients car :

- Trois patients ne se sont pas présentés à la pH-métrie (deux avaient eu une pH-métrie entre l'âge de 18 et 30 mois montrant un RGO acide pathologique, un patient avait un RGO clinique). Deux patients étaient vus en consultation, ils étaient encore sous IPP au moment de l'analyse.
- Un patient n'a pas eu de pH-métrie, les médecins préféraient attendre le printemps suivant car il avait de nombreuses exacerbations respiratoires. Il semblait plus opportun d'attendre la fin de l'hiver et donc des épidémies de virus respiratoires pour arrêter les IPP.
- Un patient s'est présenté à la pH-métrie mais elle n'a pu être réalisée devant un échec de la pose de la sonde de pH-métrie (patiente porteuse d'une trisomie 21).

Au TOTAL : AU BILAN MAXIMAL, 27 patients ont été analysés (49%)

➤ Treize patients (48% ; extrêmes 41-56%) avaient un RGO dont :

- **Un avait un RGO clinique (4% ; extrêmes 3-22%)**
- **Douze avaient un RGO certain (44% ; extrêmes 37-53%)**
 - **5 par pH-métrie positive (18% ; extrêmes 16- 31%)**
 - **7 ont eu une chirurgie anti-reflux (26% ; extrêmes 22-38)**

➤ Quatorze n'avaient pas de RGO (52% ; extrêmes 44-59%)

IV. Evolution du RGO chez les patients n'ayant pas eu de pH-métrie ou ayant eu une pH-métrie montrant un RGO acide pathologique au bilan entre 18 et 30 mois.

Parmi les 10 enfants ayant eu un RGO clinique, 8 étaient âgés de plus de 30 mois :

- 2 avaient une pH-métrie montrant un RGO acide pathologique (à 3 ans 6 mois et 5 ans 3 mois).
- 1 a eu une chirurgie anti-reflux (Nissen) à l'âge de 5 ans.
- 4 avaient une pH-métrie normale :
 - 2 étaient positives entre l'âge de 3 et 4 ans puis normales après l'âge de 5 ans
 - 2 étaient normales à l'âge de 2 ans 10 mois et 2 ans 11 mois.
- 1 patient ne venait plus aux consultations.

Parmi les 18 enfants ayant eu une pH-métrie montrant un RGO acide pathologique, 11 étaient âgés de plus de 30 mois

- 2 avaient toujours une pH-métrie montrant un RGO acide pathologique (3 ans 1 mois et 4 ans 3 mois).
- 4 ont eu une chirurgie anti-reflux (Nissen) (à l'âge de 2 ans 10 mois, 3 ans, 3 ans 6 mois et à 3 ans 9 mois).
- 2 avaient une pH-métrie normale (2 ans 11 mois, 3 ans 7 mois).
- 3 ne venaient plus en consultation.

Parmi les 4 patients ayant eu une œsophagite :

- 2 ont eu une chirurgie anti-reflux (Nissen) (un à l'âge de 2 ans, un à l'âge de 3 ans 6 mois).
- 1 avait une pH-métrie normale (4 ans 3 mois).
- 1 ne venait plus en consultation.

Parmi les 10 données manquantes du bilan à 18 - 30 mois :

- 7 ne montraient pas de RGO acide pathologique (âge moyen 3 ans 4 mois, écart-type 1 an 2 mois, âge minimum 2 ans 7 mois, âge maximal 5 ans 8 mois).

- 1 était en faveur d'un RGO acide pathologique (âge 3 ans).
- 1 patient ne venait plus aux consultations.
- 1 patient avait un RGO clinique (symptômes digestifs lors de la tentative d'arrêt des IPP).

V. Facteurs de risque associés au RGO persistant

A. Facteurs de risque associés au RGO persistant

Nous avons étudié les facteurs pouvant être en lien avec la persistance du RGO au décours de l'acquisition de la marche et au recul maximal.

1. Au décours de l'acquisition de la marche

Tableau V. Analyse univariée des caractéristiques des patients associées à la persistance du RGO à 18-30 mois.

Variables	RGO n (%)	Absence de RGO n (%)	P
Sexe masculin	25 (67)	2 (25)	1,00
Prématurité	15 (43)	1 (12)	0,12
RCIU	6 (18)	1 (12)	1,00
Malformations associées	20 (54)	6 (75)	0,44
- Malformations cardiaques	14 (38)	3 (37)	1,00
- Malformations vertébrales	13 (35)	4 (50)	0,43
- Vacterl	10 (27)	2 (25)	1,00
Dénutrition et/ou assistance nutritionnelle	14 (38)	1 (12)	0,23
Hospitalisation pour manifestation respiratoire	23 (68)	2 (29)	0,09
Toux chronique	26 (72)	2 (29)	0,05

Aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence parmi les données cliniques reportées dans le tableau ci-dessus entre les patients ayant un RGO et ceux n'ayant pas de RGO au décours de l'âge de la marche.

Les données concernant la chirurgie (anastomose sous tension, reperméabilisation de la fistule, sténose récidivante) n'ont pu être étudiées car les effectifs étaient trop faibles ($n < 7$) pour ces paramètres.

2. Au recul maximal

Tableau VI. Analyse univariée des caractéristiques des patients associées à la persistance du RGO au recul maximal

Variables	RGO n (%)	Absence de RGO n (%)	P
Sexe masculin	11 (85)	10 (85)	1,00
Prématurité	7 (54)	6 (46)	0,20
RCIU	6 (46)	10 (83)	0,20
Malformations associées	9 (69)	8 (62)	1,00
- Malformations cardiaques	7 (54)	3 (23)	0,23
- Malformations vertébrales	6 (46)	3 (23)	0,43
Vacterl	7 (54)	1 (8)	0,01
Anastomose sous tension	3 (23)	2 (15)	1
Sténose de l'anastomose	1 (8)	1 (8)	1
Dénutrition	8 (62)	1 (8)	0,43

L'analyse montre une association entre RGO persistant après 30 mois et syndrome de Vacterl (Odds Ratio : 14, intervalle de confiance à 95% (1,39 -141,49)).

B. Facteurs de risque associés au RGO nécessitant une chirurgie anti-reflux (fundoplicature de Nissen)

Tableau VII. Tableau VIII. Analyse univariée des facteurs associés au RGO compliqué (Nissen) à la fin de l'étude

Variables	Nissen n (%)	Absence de Nissen n (%)	Données manquantes	P
Sexe masculin	9 (75)	31 (69)	0	0,68
Prématurité	6 (60)	17 (38)	2	0,20
RCIU	3 (33)	6 (13)	3	0,15
Malformations associées	7 (58)	27 (60)	0	0,92
Malformations cardiaques	4 (33)	19 (42)	0	0,58
Malformations vertébrales	4 (33)	15 (33)	0	1,00
Vacterl	4 (33)	12 (27)	0	0,65
Anastomose sous tension	6 (50)	6 (15)	5	0,02
Sténose de l'anastomose (au moins 1 dilatation)	5 (42)	17 (38)	0	0,81
Dénutrition et /ou assistance nutritionnelle	8 (67)	14 (31)	0	0,02
Toux chronique	8 (67)	19 (43)	1	0,15

L'étude a mis en évidence une association entre RGO compliqué et :

- Anastomose sous tension (Odds Ratio = 5,67 ; IC 95% 1,36-23,59).
- Dénutrition (Odds Ratio = 4,43 ; IC 95% 1,14-17,18).

L'analyse de sténose récidivante n'a pu être réalisée car l'effectif était trop faible pour ce paramètre.

DISCUSSION

I. Principaux résultats

Les résultats de cette étude montrent une prévalence très élevée du RGO chez les patients opérés d'une AO après l'acquisition de la marche entre l'âge de 18 et 30 mois (82%, extrêmes 67-85%). Cette prévalence diminue à 48% (extrêmes 41-56%) à un âge moyen de 3 ans et 9 mois. Cela justifie les recommandations du PNDS qui, depuis 2008, recommande de traiter systématiquement par IPP tous les enfants opérés d'une AO jusqu'à l'âge de 18 mois.

Il nous semble en effet plus judicieux de traiter tous les patients dès la naissance indépendamment de leurs symptômes pour éviter la survenue de ces complications. La sténose de l'anastomose (29), les complications respiratoires ou la dénutrition apparaissent dans les études comme les complications les plus fréquemment rencontrées au cours des deux premières années de vie.

Ainsi dans notre échantillon, nous aurions au maximum traité inutilement 20% de patients ce qui semble peu comparé au risque de survenue de ces complications. Ce propos doit être nuancé car à notre connaissance aucune étude randomisée entre les patients traités dès la naissance et ceux non traités par IPP n'a étudié la survenue de ces complications.

L'étude a manqué de puissance pour répondre aux objectifs secondaires qui cherchaient à mettre en évidence une corrélation entre la persistance du RGO et les caractéristiques cliniques de ces patients.

II. Critiques de l'étude

A. Forces de l'étude

1. Effectif

Notre étude a inclus tous les patients opérés à la naissance d'une AO dans le Nord-Pas-De-Calais sur une période de six ans. Cette exhaustivité du recueil est permise par l'existence d'un centre unique où sont suivis ces enfants.

2. Méthodologie

- ***Suivi par la même équipe médico-chirurgicale***

Tous les patients, depuis la naissance ont été pris en charge par les mêmes chirurgiens utilisant la même technique chirurgicale.

- ***Même prise en charge depuis la naissance avec suivi standardisé***

Les patients étaient inclus à partir de 2007 afin que tous soient traités selon les recommandations du PNDS de 2008. Ils recevaient tous un traitement par IPP depuis la naissance jusqu'au décours de l'acquisition de la marche.

- ***Population homogène***

La population étudiée de notre centre était comparable à la cohorte nationale (Sfeir 2013) malgré une plus grande majorité de garçons (70 % soit un sex ratio de 2,35) alors que le sex ratio décrit dans la cohorte nationale était de 1,3 (2). Les pathologies associées étaient similaires : proportion de malformations, Syndrome de Vacterl.

La population restait homogène, il n'y avait aucune forme à grand défaut et donc pas d'anastomose différée.

A. Faiblesses de l'étude

1. Effectif

L'effectif de la population reste faible bien que l'on ait inclus tous les patients suivis pour une AO dans la région du Nord-Pas-De-Calais. Cette étude unicentrique

a manqué de puissance pour répondre aux objectifs secondaires. Une étude multicentrique aurait permis d'inclure un plus grand nombre de patients. Cependant tous les centres hospitaliers ne prennent pas en charge de manière identique ces enfants concernant le RGO en dépit des recommandations nationales de 2008.

2. Les biais

- ***Biais de classement***

- a. Au bilan à 18-30 mois***

Douze patients (27%) avaient un RGO dit « clinique ». Dans notre étude, nous avons pu surestimer ce nombre de patients pour plusieurs raisons :

- Il n'existe pas de critères objectifs et par définition pas d'examens pour affirmer qu'un RGO est clinique.
- Pour certains parents, la prise d'un traitement peut s'avérer rassurante lorsque leurs enfants éprouvent d'importantes difficultés alimentaires, même en l'absence de preuve de RGO. Certains parents ont donc poursuivi le traitement de leurs enfants sans qu'un diagnostic de RGO puisse être initialement posé avec certitude.

On aurait pu réaliser une pH-métrie sans traitement à tous les enfants indépendamment de leurs symptômes, pour évaluer la nécessité du traitement par IPP à l'âge de 18 mois. Cet examen n'est pas invasif et conforterait la nécessité ou non du traitement par IPP.

De plus, beaucoup de patients ont un RGO peu symptomatique ou avec des symptômes atypiques (32). Plusieurs études montrent qu'il n'existe pas de bonnes corrélations entre les symptômes cliniques et les résultats de la pH-métrie (22). Certains patients n'avaient pas de symptômes cliniques alors qu'ils avaient un RGO authentifié à la pH-métrie, à l'inverse d'autres patients avaient des symptômes digestifs ou respiratoires attribués à un RGO persistant mais n'avaient pas de RGO authentifié.

L'âge au moment du dépistage du RGO est variable entre 18 et 30 mois. Même si cela reste un intervalle « court », il peut exister des évolutions significatives entre ces deux tranches d'âge qui peuvent influencer le résultat de la pH-métrie :

- Si tous les patients ont acquis la marche avant 16 mois, le délai entre l'acquisition de la marche et la réalisation de la pH-métrie est variable.
- De même l'alimentation est différente concernant la texture et la proportion d'aliments solides et liquides entre 18 et 30 mois.

b. Au bilan maximal

Nous n'avons inclus que les patients ayant eu une pH-métrie montrant un RGO acide pathologique ou ceux n'ayant pas eu de pH-métrie. Il aurait été intéressant d'évaluer les patients ayant eu une pH-métrie normale entre 18 et 30 mois. En effet, même en l'absence de symptômes cliniques, on ne peut affirmer qu'un patient n'a pas de RGO.

• *Biais d'attrition*

Le nombre de données manquantes est aussi à prendre en considération. Dix patients (18%) n'ont pu être évalués. Ils ont été classés comme « données manquantes ». Parmi ces dix patients :

- Six ne venaient pas aux consultations donc on peut penser que leur état clinique ne devait pas être inquiétant. Cependant Leur pH-métrie n'a été faite qu'après l'âge de 30 mois.
- Deux n'ont pas eu de pH-métrie car les médecins avaient décidé de la retarder en raison d'exacerbations respiratoires. On peut penser qu'ils avaient un reflux. Aucune tentative d'arrêt des IPP n'ayant été réalisée, ils n'ont pu être classés en RGO « clinique ».

Au recul maximal, 8 pH-métries ont été réalisées dont 7 étaient normales.

La non prise en compte des données de ces patients concernant le RGO a pu faire varier le taux de RGO apprécié par l'étude.

• *Biais de sélection*

Nous avons exclus les enfants porteurs d'atrésie de l'œsophage de type I car ils ont des formes particulièrement sévères, ayant le plus souvent recours à un artifice

d'allongement avec une anastomose oeso-oesophagienne différée. Des interventions différées, la présence fréquente d'une gastrostomie d'alimentation et parfois de microgastrie modifient le profil évolutif de ces patients et de leur RGO éventuel. Ce sont des patients à haut risque de reflux (18). Si nous avons inclus ces patients, nous aurions probablement eu une prévalence du RGO encore plus élevée.

- **Biais de mesure**

La méthode de recueil des données dans les comptes-rendus de consultation et d'hospitalisation a constitué un biais non négligeable de l'étude pour l'analyse des facteurs de risque associés à la persistance du RGO. La comparabilité des données cliniques recueillies (dysphagie, symptômes respiratoires) entre les patients était critiquable car nous n'avons pas les données pour tous ces patients. Ce biais est inhérent à ce mode de recueil des données.

III. Comparaison aux données de la littérature

Notre étude montre une prévalence élevée du RGO après l'acquisition de la marche. Celle-ci est légèrement plus élevée que dans les autres études.

Ces variations s'expliquent car **toutes n'évaluent pas le RGO au même âge et pas avec les mêmes méthodes de diagnostic**. La plupart des études sont rétrospectives (11,29,31,32) et étudient le reflux sur des tranches d'âge plus importantes. Les analyses comparatives avec ces études doivent donc être prudentes.

Les quatre études ci-dessous semblent le plus se rapprocher de la nôtre.

L'étude de Koivusalo et al de 2007 (18) réalisée en Finlande a évalué le RGO chez des patients opérés d'AO à différents âges. Ils avaient inclus tous les types d'AO dont 8 patients sur 61 ayant une forme à long défaut.

A l'âge de un an, tous ont eu une pH-métrie et une FOGD : 24 (39%) avaient un RGO dont 16% ont eu une chirurgie anti-reflux, 6,5% une œsophagite, 10% une pH-métrie positive, 6,5% une œsophagite ET une pH-métrie positive.

A l'âge de 3 ans, les patients ont eu une FOGD avec éventuellement une pH-métrie associée en cas de symptômes ou d'endoscopie anormale : 44% avaient un

RGO « certain ». Il y avait donc 4 nouveaux cas détectés : 2 par pH-métrie et 2 par FOGD (9 perdus de vue).

Cette prévalence à l'âge de un an, plus faible que dans notre étude, peut s'expliquer par le fait qu'ils ne prenaient pas en compte les RGO « cliniques » ni l'œsophagite macroscopique.

L'étude de Banjar et al (2005) (29) réalisée en Arabie Saoudite a étudié le RGO chez 41 patients opérés de tout type d'AO. Les patients étaient âgés de 15 +/- 29 mois. Le diagnostic de RGO était fait par un TOGD.

Cette étude retrouve un taux très élevé de RGO (95%) s'expliquant probablement par la méthode de diagnostic. Le TOGD n'est pas un bon examen pour le dépistage de RGO. Il présente une mauvaise sensibilité et une mauvaise spécificité. Il n'y a pas eu de pH-métrie pour conforter le diagnostic et il n'est pas clairement précisé si les patients avaient des symptômes cliniques de RGO.

L'étude de Castilloux et al (2010) (36) réalisée au Canada chez 134 patients opérés d'une AO, a recherché des complications dont le RGO après l'âge de 1 an. Le diagnostic de RGO était fait en présence d'une œsophagite ou de métaplasie intestinale sur les biopsies œsophagiennes et/ou la nécessité d'une chirurgie anti-reflux et/ou la nécessité d'une nutrition jéjunale.

Cette étude retrouve un taux de RGO de 43% après l'âge de 1 an, avec un âge moyen de 5 ans 4 mois. Ce taux est inférieur à celui retrouvé dans notre cohorte mais il s'explique par des critères diagnostiques différents. Ils ne prenaient pas en compte le RGO clinique ou l'œsophagite macroscopique.

L'étude de Catalano et al (2011) (32) a étudié le RGO par pH-impédancemétrie chez 32 patients opérés d'AO âgés de 3 à 40 mois (âge médian 15 mois). Plus de 45% avaient un RGO acide.

La prévalence du RGO entre 2 et 3 ans varie selon les études et les méthodes diagnostiques utilisées de 44 à 90%.

IV. Histoire naturelle du RGO

Le RGO est très fréquent après l'acquisition de la marche mais semble diminuer dans notre cohorte avec l'âge. Différentes études montrent que la prévalence du RGO varie dans le temps.

L'étude de Little de 2003 réalisée aux Etats-Unis a évalué 69 patients atteints d'une AO sur une période 18 ans (dont 10 de type I). La prévalence du RGO était de 48% avant l'âge de 5 ans, 25% entre 5 et 10 ans et 31% après l'âge de 10 ans.

La prévalence du RGO était inférieure à la notre mais ils n'ont considéré que le RGO clinique (le diagnostic était fait à l'interrogatoire sans critères bien définis), il n'y avait donc pas d'examens complémentaires réalisés. Cette étude souligne la variation de la prévalence du RGO avec l'âge.

Cette variation selon l'âge se retrouve dans **l'étude de Koivusalo et al de 2007 (18)**.

Ces études soulignent donc la nécessité de suivre au long cours ces patients et de répéter les examens complémentaires par une pH-métrie mais aussi par une FOGD. Il serait intéressant de poursuivre le suivi de notre cohorte de patients ayant un RGO persistant pour évaluer si sa prévalence continuait à diminuer.

On pourrait aussi penser qu'il est nécessaire de traiter ces patients par IPP plus longtemps et de décaler l'âge de la pH-métrie après l'âge de 30 mois. L'analyse des différentes pH-métries réalisées dans notre cohorte n'a pas permis de mettre en évidence une limite « cut-off » en terme d'âge pour la réaliser.

âge de réalisation de la pH-métrie (années)	0-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7
/ résultats pH-métrie						
RGO acide pathologique n (%)	22 (81)	9 (75)	5(56)	0	2(50)	0
absence de RGO acide pathologique n (%)	5 (19)	3 (25)	4(44)	1(100)	2(50)	1(100)
nombre de pH-métries réalisées	27	12	9	1	4	1

Bien que la prise d'IPP au long cours soit bien tolérée dans son ensemble (37), certaines études ont montré des effets secondaires. Leur prise prolongée est associée à des risques de gastro-entérites, de colites à *Clostridium difficile* et d'infections pulmonaires (45, 46). De plus, la pH-métrie est un examen peu invasif.

S'il est justifié de traiter les patients opérés d'une AO systématiquement les deux premières années de vie car cela diminue les complications précoces, cela n'a pas été démontré après l'âge de la marche. Comme nous l'avons déjà vu, le RGO semble persister dans l'AO, il est donc probable que les patients devront prendre régulièrement un traitement par IPP pendant une longue période.

En tenant compte de cette balance bénéfice/risque, nous pensons qu'il est important de maintenir l'âge de la pH-métrie à 18 mois et ne pas hésiter à la répéter si elle montre initialement un RGO acide pathologique.

D'autre part, des patients n'ayant pas de RGO dans la petite enfance pourraient être atteints secondairement comme l'a montré Koivusalo. Il semblerait donc important de contrôler chez nos patients la pH-métrie même en l'absence de symptômes cliniques.

En cas de persistance du RGO ou de RGO compliqué (dénutrition, difficultés alimentaires, complications respiratoires), le traitement chirurgical peut être une alternative. Près d'un quart de nos patients a nécessité une chirurgie anti-reflux. Ceci confirme la gravité du RGO dans l'AO. Ce taux de chirurgie anti-reflux se retrouve dans différentes études avec 23% dans l'étude de Bergmeijer et al (27), 29% dans celle de Koivusalo et al (40), 43% dans celle de Parker et al (41).

L'âge de la chirurgie varie selon les études, elles sont souvent réalisées durant les deux premières années de vie mais peuvent aussi être plus tardives. La pose d'une sonde de gastro-jéjunostomie a permis de reculer l'âge de la chirurgie anti-reflux. Lorsqu'elle est réalisée précocement, elle s'avère plus compliquée techniquement et plus à risque d'échec (42).

Si la chirurgie semble inévitable dans un certain nombre de cas, la fundoplicature de Nissen semble moins efficace chez les patients opérés d'une AO. Comme l'a montré l'étude de Lopez-Fernandez (42), sur 50 patients opérés d'une AO ayant eu un Nissen, il y a eu 30% d'échec.

Le RGO dans l'AO est donc une situation complexe non résolue sur le plan physiopathologique. Plusieurs hypothèses ont été émises.

V. Pourquoi le RGO est-il fréquent et persistant dans l'AO ?

Plusieurs études ont essayé de s'intéresser à la physiopathologie du RGO chez les patients opérés d'une AO (43, 44).

Certains évoquent des troubles dans l'embryogenèse, notamment une anomalie congénitale de vascularisation du bas œsophage ou une anomalie de développement du plexus mésentérique et des troubles de la motricité œsophagienne (34).

D'autres évoquent une lésion du nerf vague (45) lors de la chirurgie initiale pendant la dissection et la mobilisation de l'œsophage (43, 47). Une lésion de ce nerf entraînerait un retard de la vidange gastrique et des troubles de la motricité œsophagienne qui sont des facteurs favorisant le RGO.

C'est probablement l'association de troubles de l'embryogenèse et de la chirurgie d'anastomose initiale qui entraînerait des troubles de la motricité œsophagienne avec différents degrés de sévérité (6, 48).

L'étude de Van Wijk de 2013 (49) étudiant le RGO par différentes méthodes comme l'impédancemétrie et la manométrie montrait que la principale cause de RGO dans l'AO était due à des relaxations transitoires du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) (indépendamment de la déglutition, il existe une baisse brutale et prolongée de la pression de repos du sphincter inférieur de l'œsophage supprimant la barrière de la pression oeso-gastrique).

D'autres facteurs interviendraient, dont :

- **La tension de l'œsophage au moment de l'anastomose** qui serait à l'origine d'un raccourcissement du segment abdominal de l'œsophage et d'une ouverture de l'angle de His (50). De même les enfants ayant eu une anastomose sous tension semblent plus à risque d'avoir un RGO compliqué nécessitant une chirurgie anti-reflux. L'association entre tension au niveau de l'anastomose et risque de RGO était déjà connue dans différentes études (51,52).

- Les enfants ayant des **manifestations respiratoires (toux chronique)** dues à leur trachéomalacie augmentent leur travail respiratoire. Ils peuvent majorer des efforts de poussées (augmentation de la pression intra-abdominale) et donc favoriser un RGO (53).

VI. Perspectives

Il est nécessaire d'harmoniser les pratiques à la fois sur le traitement, le suivi et les examens à réaliser dans l'AO. Comme le montrent les différentes études, le suivi et les examens complémentaires sont très variables d'une équipe et d'un pays à l'autre.

Des recommandations internationales sur la prise en charge du RGO et les examens complémentaires à réaliser sont en cours de validation.

L'utilité de la pH-impédancemétrie

La pH-métrie est l'examen de référence pour le dépistage du RGO dans la population générale. Il n'existe pas à ce jour de normes spécifiques pour les patients opérés d'AO.

La pH-métrie ne dépiste que les reflux acides pathologiques, or il existe de nombreux reflux non acides chez les patients opérés d'une AO et particulièrement chez les enfants (28, 48).

L'impédancemétrie œsophagienne permet de diagnostiquer les reflux non acides. Cette technique étudie les variations de conductivité au niveau de 6 électrodes placées au niveau de l'œsophage (l'impédance augmente lors d'un passage d'air alors qu'elle baisse lors d'un passage de liquide). Cela détecte donc le passage d'aliments liquides dans l'œsophage et permet de préciser sa nature : air, liquide ou mixte et de qualifier les reflux en acides, faiblement acides ou non acides. L'étude Frolich en 2008 montrait que 33% de reflux avaient été dépistés par la pH-métrie alors que 67% avaient été dépistés par l'impédancemétrie (22). Cette technique semble prometteuse mais est actuellement limitée en raison d'un coût élevé, de la disponibilité du matériel et de l'absence de valeur de référence en pédiatrie.

L'utilité de la FOGD

Il n'existe pas de bonne corrélation entre les symptômes cliniques et la présence d'une œsophagite. Cela a été montré dans l'étude Castilloux 2009 (33) où sur 17 patients asymptomatiques, 6 (35%) avaient une œsophagite. A l'inverse, parmi 28 patients ayant des symptômes digestifs, 15 (54%) avaient une endoscopie normale.

L'étude rétrospective de Schalamon de 2001 a réalisé régulièrement des FOGD chez 72 patients sur une période moyenne de 10 ans (6 mois à 19 ans). Vingt pour cent des patients seulement avaient une endoscopie strictement normale tout le long du suivi. Il y avait un risque plus important d'œsophagite ou de métaplasie gastrique les cinq premières années de vie.

L'étude de Koivusalo de 2007 confirmait la nécessité de réaliser une FOGD vers l'âge de 5 ans. En effet, certains patients asymptomatiques initialement ont eu un RGO diagnostiqué à l'âge de 3 et 5 ans soit par pH-métrie, soit par endoscopie.

Il semble donc important de réaliser une FOGD en plus de la pH-métrie. Elle permet de dépister des œsophagites non symptomatiques. Cet examen n'est pas systématiquement proposé dans le suivi de ces enfants. La FOGD est plus difficile à mettre en place car elle nécessite une anesthésie, elle est donc plus « invasive » que la pH-métrie. Cette dernière conserve l'avantage d'une meilleure faisabilité.

Il conviendrait à l'avenir d'élargir et d'uniformiser l'indication de la FOGD idéalement à l'arrêt des IPP, en complément de la réalisation de la pH-métrie. Un suivi systématique entre l'âge de 5 et 10 ans semblerait nécessaire car les données de la littérature évoquent des nouveaux cas durant cette tranche d'âge.

Suivi des patients au long cours

Notre étude a étudié le RGO à un âge encore « précoce ». Il serait intéressant de poursuivre l'étude pour connaître l'incidence de ce RGO à plus long terme, et notamment à l'âge adulte.

Ces réflexions nous incitent à :

-
- ***Réaliser une FOGD en plus de la pH-métrie***
 - ***Répéter régulièrement les examens dont la pH-métrie et la FOGD même en l'absence de symptômes.***
 - ***Envisager une pH-impédancemétrie***
-

CONCLUSION

Le RGO, principale complication dans l'atrésie de l'œsophage, peut persister au delà de l'âge de la marche.

Comme l'avait préconisé le PNDS de 2008, il est nécessaire de traiter systématiquement tous les patients ayant une atrésie de l'œsophage dès la naissance et au moins jusqu'à l'âge de 18 mois pour éviter les complications précoces.

Il est nécessaire de maintenir l'âge de la pH-métrie à 18 mois mais il faut la contrôler régulièrement en cas de RGO acide pathologique.

Aucun paramètre clinique, excepté le syndrome de VACTERL, n'a pu être isolé en tant que facteur de risque de la persistance du RGO. Ceci est en partie lié au manque de puissance de notre étude.

Un nombre important de ces patients nécessitera une chirurgie anti-reflux. Une attention particulière doit être portée aux patients dénutris et ceux ayant eu une anastomose sous tension car ils semblent plus à risque d'être opérés.

La prévalence du RGO étant élevée et variant dans le temps, il est donc nécessaire d'évaluer régulièrement ces enfants cliniquement, mais aussi par des examens complémentaires comme la pH-métrie, la FOGD et la pH-impédancemétrie. La FOGD permet de dépister des œsophagites, la pH-impédancemétrie des reflux non acides.

A la lumière des éléments actuels, un suivi régulier et au long cours de ces patients est donc nécessaire. L'enjeu thérapeutique est donc de trouver le traitement du RGO le plus efficace avec le moins d'effets secondaires, mais aussi de réaliser un suivi adéquat de ces patients avec des examens complémentaires spécifiques adaptés à leur pathologie.

Tableau IX. Etudes ayant évaluées le RGO (1)

REFERENCES	Schier(55) (2001)	Deurloo (17) (2002)	Little (11) (2003)	Deurloo(56) (2003)	Taylor, Andrew(57) (2007)	Morabito (8) (2006)
Pays	Allemagne	Pays-Bas	Etats-Unis	Pays Bas	Australie	Royaume- Uni
CRITERES D'INCLUSION	Tous types d'AO	Tous types d'AO	Tous types d'AO	Tous types d'AO	Tous types d'AO	Tous types d'AO
PATIENTS	128 (56)	120 (45)	69	38 (95)	132 (46)	54 (80)
• Nombre de patients n (%)						
• Nombre de perdus de vus n (%)	103 (44)	149 (55)	0	2 (5)	156 (54)	13 (20)
AGE PATIENTS (mois ou années)	ans	mois	ans	ans	ans	ans
• médiane moyenne	14	3 mois		34	33	
• min, max	10; 34			28; 45	20; 48	
RESULTATS (%) Sous analyse (mois ou années)		3 mois	<5, 5-10, > 10			
RGO (%)	45	41	46, 25, 31			13
• clinique				44	63	
• pH-métrie						
• œsophagite				9	58*	
• chirurgie (Nissen)	16		28	2,5	11	7
DUREE DE SUIVI (année)	>10		10,5	25	>20	

Tableau X. Etudes ayant évaluées le RGO (2)

REFERENCES	Koivusalo(18) (2007)	Castilloux (36)(2010)	Legrand (30)(2012)	Pederson(58) (2013)	Shah (59)(2014)	Lebreton-Moussac (2015)			
Pays	Finlande	Canada	France	Danemark	Australie	France			
CRITERES D'INCLUSION	Tous types d'AO	Tous types d'AO	Type III	Tous types d'AO	Tous types d'AO	Types III et IV			
PATIENTS	61 (100)	134 (86)	57 (70)	59 (68)	100 (91)	55 (92)			
• Nombre de patients n (%)									
• Nombre de perdus de vus n (%)	0	22 (14)	24 (30)	27 (32)	10 (9)	10 (18)			
AGE PATIENTS (années)									
• médiane (moyenne)		5	(13,3)	10,2	4,5	23 mois (23mois)			
• min, max		0,3-16	9,5-18,5	5 ; 15	1 ; 10	18 mois ; 30 mois			
RESULTATS n (%)	n=61	n=52				n=45 (82) n=27 (49)			
Sous analyse									
RGO (%)	39,3 1an,	44,2 3ans	44,4 >10ans	34 <1an,	43 > 1 an	35	82 2 ans	48 3,8 ans	
• clinique					55,9	39	27	4	
• pH-métrie							40	18	
• œsophagite					49,2*		9		
• chirurgie (Nissen)	20	28	30		19		17	6	26
DUREE DE SUIVI (année)		>10	> 1	> 1	> 5	>10		2-6	

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Pedersen RN, Calzolari E, Husby S, Garne E, EUROCAT Working group. Oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions. *Arch Dis Child*. 2012 Mar;97(3):227–32.
2. Sfeir R, Bonnard A, Khen-Dunlop N, Auber F, Gelas T, Michaud L, et al. Esophageal atresia: data from a national cohort. *J Pediatr Surg*. 2013 Aug;48(8):1664–9.
3. Spitz L. Oesophageal atresia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:24.
4. Mcheik JN, Levard G, Pathologie chirurgicale et congénitale de l'oesophage. *Encyclopédie Médico-chirurgicale*. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris Pédiatrie, 4-017-A-10, 2001, 26 p
5. Goyal A, Jones MO, Couriel JM, Losty PD. Oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006 Sep;91(5):F381–384.
6. Engum SA, Grosfeld JL, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR. Analysis of morbidity and mortality in 227 cases of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula over two decades. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 1995 May;130(5):502–508; discussion 508–509.
7. Montgomery M, Frenckner B. Esophageal atresia: mortality and complications related to gastroesophageal reflux. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Für Kinderchir*. 1993 Dec;3(6):335–8.
8. Morabito A, Plummer NT, Bianchi A. Clinically significant gastro-oesophageal reflux following oesophageal flap repair for oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Pediatr Surg Int*. 2006 Mar;22(3):240–2.
9. Martigne L, Delaage P-H, Thomas-Delecourt F, Bonnelye G, Barthélémy P, Gottrand F. Prevalence and management of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: a nationwide cross-sectional observational study. *Eur J Pediatr*. 2012 Dec;171(12):1767–73.

10. Legrand C, Michaud L, Salleron J, Neut D, Sfeir R, Thumerelle C, et al. Long-term outcome of children with oesophageal atresia type III. *Arch Dis Child*. 2012 Sep;97(9):808–11.
11. Little DC, Rescorla FJ, Grosfeld JL, West KW, Scherer LR, Engum SA. Long-term analysis of children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg*. 2003 Jun;38(6):852–6.
12. Somppi E, Tammela O, Ruuska T, Rahnasto J, Laitinen J, Turjanmaa V, et al. Outcome of patients operated on for esophageal atresia: 30 Years' experience. *J Pediatr Surg*. 1998 Sep;33(9):1341–6.
13. Hameeteman W, Tytgat GN, Houthoff HJ, van den Tweel JG. Barrett's esophagus: development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 1989 May;96(5 Pt 1):1249–56.
14. Drewitz DJ, Sampliner RE, Garewal HS. The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a prospective study of 170 patients followed 4.8 years. *Am J Gastroenterol*. 1997 Feb;92(2):212–5.
15. Michaud L, Guimber D, Sfeir R, Rakza T, Bajja H, Bonneville M, et al. [Anastomotic stenosis after surgical treatment of esophageal atresia: frequency, risk factors and effectiveness of esophageal dilatations]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Française Pédiatrie*. 2001 Mar;8(3):268–74.
16. Gottrand F, Sfeir R, Coopman S, Deschildre A, Michaud L. Atrésie de l'œsophage : devenir des enfants opérés. *Arch Pédiatrie*. 2008 Dec;15(12):1837–42.
17. Deurloo JA, Ekkelkamp S, Schoorl M, Heij HA, Aronson DC. Esophageal atresia: historical evolution of management and results in 371 patients. *Ann Thorac Surg*. 2002 Jan;73(1):267–72.
18. Koivusalo A, Pakarinen MP, Rintala RJ. 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. *J Pediatr Surg*. 2007 Feb;42(2):370–4.
19. HAS. PNDS Atrésie de l'œsophage. <http://www.has-sante.fr>; 2008.
20. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006 Aug;101(8):1900–1920; quiz 1943.

21. Boix-Ochoa J, Lafuenta JM, Gil-Vernet JM. Twenty-four hour exophageal pH monitoring in gastroesophageal reflux. *J Pediatr Surg.* 1980 Feb;15(1):74–8.
22. Fröhlich T, Otto S, Weber P, Pilic D, Schmidt-Choudhury A, Wenzl TG, et al. Combined esophageal multichannel intraluminal impedance and pH monitoring after repair of esophageal atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 Oct;47(4):443–9.
23. Vandenplas Y. Esophageal pH monitoring: methodology, indication and interpretation. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Für Kinderchir.* 1991 Apr;1(2):67–72.
24. A standardized protocol for the methodology of esophageal pH monitoring and interpretation of the data for the diagnosis of gastroesophageal reflux. Working Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992 May;14(4):467–71.
25. Deurloo JA, Ekkelkamp S, Taminiou JAJM, Kneepkens CMF, ten Kate FWJ, Bartelsman JFWM, et al. Esophagitis and Barrett esophagus after correction of esophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 2005 Aug;40(8):1227–31.
26. Nandurkar S, Talley NJ, Martin CJ, Ng T, Adams S. Esophageal histology does not provide additional useful information over clinical assessment in identifying reflux patients presenting for esophagogastroduodenoscopy. *Dig Dis Sci.* 2000 Feb;45(2):217–24.
27. Bergmeijer JH, Tibboel D, Hazebroek FW. Nissen fundoplication in the management of gastroesophageal reflux occurring after repair of esophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 2000 Apr;35(4):573–6.
28. Hankard R CV. Depister la dénutrition de l'enfant en pratique courante. *Arch Pediatr.* 2012 Oct 19;1110–7.
29. Banjar HH, Al-Nassar SI. Gastroesophageal reflux following repair of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Saudi Med J.* 2005 May;26(5):781–5.
30. Legrand C, Michaud L, Salleron J, Neut D, Sfeir R, Thumerelle C, et al. Long-term outcome of children with oesophageal atresia type III. *Arch Dis Child.* 2012 Sep;97(9):808–11.
31. Shawyer AC, Pemberton J, Kanters D, Alnaqi AAA, Flageole H. Quality of reporting of the literature on gastrointestinal reflux after repair of esophageal atresia-tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Surg.* 2014 Oct 11;

32. Catalano P, Di Pace MR, Caruso AM, Casuccio A, De Grazia E. Gastroesophageal reflux in young children treated for esophageal atresia: evaluation with pH-multichannel intraluminal impedance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Jun;52(6):686–90.
33. Castilloux J, Bouron-Dal Soglio D, Faure C. Endoscopic assessment of children with esophageal atresia: Lack of relationship of esophagitis and esophageal metaplasia to symptomatology. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol.* 2010 May;24(5):312–6.
34. Chetcuti P, Myers NA, Phelan PD, Beasley SW. Adults who survived repair of congenital oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *BMJ.* 1988 Jul 30;297(6644):344–6.
35. Burjonrappa SC, Youssef S, St-Vil D. What is the incidence of Barrett's and gastric metaplasia in esophageal atresia/tracheoesophageal fistula (EA/TEF) patients? *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Für Kinderchir.* 2011 Jan;21(1):25–9.
36. Castilloux J, Noble AJ, Faure C. Risk factors for short- and long-term morbidity in children with esophageal atresia. *J Pediatr.* 2010 May;156(5):755–60.
37. Hassall E, Kerr W, El-Serag HB. Characteristics of children receiving proton pump inhibitors continuously for up to 11 years duration. *J Pediatr.* 2007 Mar;150(3):262–267, 267.e1.
38. Nylund CM, Eide M, Gorman GH. Association of *Clostridium difficile* infections with acid suppression medications in children. *J Pediatr.* 2014 Nov;165(5):979–984.e1.
39. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, Romano C, Malamisura B, Terrin G, et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics.* 2006 May;117(5):e817–820.
40. Koivusalo AI, Pakarinen MP, Rintala RJ. Modern outcomes of oesophageal atresia: single centre experience over the last twenty years. *J Pediatr Surg.* 2013 Feb;48(2):297–303.
41. Parker AF, Christie DL, Cahill JL. Incidence and significance of gastroesophageal reflux following repair of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula and the need for anti-reflux procedures. *J Pediatr Surg.* 1979 Feb;14(1):5–8.

42. Lopez-Fernandez S, Hernandez F, Hernandez-Martin S, Dominguez E, Ortiz R, De La Torre C, et al. Failed Nissen fundoplication in children: causes and management. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Für Kinderchir.* 2014 Feb;24(1):79–82.
43. Kovesi T, Rubin S. Long-term complications of congenital esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula*. *Chest.* 2004 Sep 1;126(3):915–25.
44. Orringer MB, Kirsh MM, Sloan H. Long-term esophageal function following repair of esophageal atresia. *Ann Surg.* 1977 Oct;186(4):436–43.
45. 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 Oct;21(10):831–7.
46. Rossiter CD, Norman WP, Jain M, Hornby PJ, Benjamin S, Gillis RA. Control of lower esophageal sphincter pressure by two sites in dorsal motor nucleus of the vagus. *Am J Physiol.* 1990 Dec;259(6 Pt 1):G899–906.
47. Boleken M, Demirbilek S, Kirimiloglu H, Kanmaz T, Yucesan S, Celbis O, et al. Reduced neuronal innervation in the distal end of the proximal esophageal atretic segment in cases of esophageal atresia with distal tracheoesophageal fistula. *World J Surg.* 2007 Jul;31(7):1512–7.
48. Sillén U, Hagberg S, Rubenson A, Werkmäster K. Management of esophageal atresia: review of 16 years' experience. *J Pediatr Surg.* 1988 Sep;23(9):805–9.
49. Van Wijk M, Knüppe F, Omari T, de Jong J, Benninga M. Evaluation of gastroesophageal function and mechanisms underlying gastroesophageal reflux in infants and adults born with esophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 2013 Dec;48(12):2496–505.
50. Montedonico S, Diez-Pardo JA, Possögel AK, Tovar JA. Effects of esophageal shortening on the gastroesophageal barrier: an experimental study on the causes of reflux in esophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 1999 Feb;34(2):300–3.
51. Jolley SG, Herbst JJ, Johnson DG, Book LS, Matlak ME, Condon VR. Patterns of postcibal gastroesophageal reflux in symptomatic infants. *Am J Surg.* 1979 Dec;138(6):946–50.
52. Yanchar NL, Gordon R, Cooper M, Dunlap H, Soucy P. Significance of the clinical course and early upper gastrointestinal studies in predicting complications

associated with repair of esophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 2001 May;36(5):815–22.

53. Cheng W, Spitz L, Milla P. Surface electrogastrography in children with esophageal atresia. *Pediatr Surg Int.* 1997;12(8):552–5.

54. Mattioli G, Pini-Prato A, Gentilino V, Caponcelli E, Avanzini S, Parodi S, et al. Esophageal impedance/pH monitoring in pediatric patients: preliminary experience with 50 cases. *Dig Dis Sci.* 2006 Dec;51(12):2341–7.

55. Schier F, Korn S, Michel E. Experiences of a parent support group with the long-term consequences of esophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 2001 Apr;36(4):605–10.

56. Deurloo JA, Ekkelkamp S, Bartelsman JFWM, Ten Kate FJW, Schoorl M, Heij HA, et al. Gastroesophageal reflux: prevalence in adults older than 28 years after correction of esophageal atresia. *Ann Surg.* 2003 Nov;238(5):686–9.

57. Taylor ACF, Breen KJ, Auldish A, Catto-Smith A, Clarnette T, Cramer J, et al. Gastroesophageal reflux and related pathology in adults who were born with esophageal atresia: a long-term follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pr J Am Gastroenterol Assoc.* 2007 Jun;5(6):702–6.

58. Pedersen RN, Markøw S, Kruse-Andersen S, Qvist N, Hansen TP, Gerke O, et al. Esophageal atresia: gastroesophageal functional follow-up in 5-15 year old children. *J Pediatr Surg.* 2013 Dec;48(12):2487–95.

59. Shah R, Varjavandi V, Krishnan U. Predictive factors for complications in children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus Isde.* 2014 Jan 23;

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de recueil

Incidence et facteurs de risque de survenue et de persistance du reflux gastro-œsophagien dans une population d'enfants opérés d'une atrésie de l'œsophage de type III et IV

Identification patient

Identifiant patient |_|_|_|_|

Nom |_|_|_|_| Prénom |_|_|_|_| (1^{ères} lettres)

Date de naissance |.|.| / |.|.| / |.|.| (jj/mm/aa)

Sexe M F

Données anamnestiques

Données néonatales :

Terme |_|_|

Poids de naissance |_|_|_|_|_|g |_|_| DS

RCIU Oui Non Inconnu

Taille |_|_| cm Périmètre crânien |_|_| cm

Caractéristiques de la malformation œsophagienne :

Type d'atrésie de l'œsophage III IV

Sténose congénitale de l'œsophage associée Oui Non

Inconnu

Intervention correctrice de la malformation œsophagienne :Anastomose œso-œsophagienne Oui Non

Date / / (jj/mm/aa)

Sous tension Oui Non InconnuFuite anastomotique Oui Non InconnuGastrostomie initiale Oui Non InconnuArtifice d'allongement Oui Non Inconnu**Malformations associées :**Cardiopathie Oui Non Inconnu

Si oui préciser : _____

Imperforation anale Oui Non InconnuHaute Oui Non InconnuBasse Oui Non InconnuSténose duodénale Oui Non InconnuAnomalie rénale Oui Non InconnuAnomalie vertébrale Oui Non Inconnu

Si oui préciser : _____

Association syndromique Oui Non InconnuSyndrome de VACTERL Oui Non Inconnu

Autre : préciser : _____

Traitement**Traitement** _____

Traitement anti-reflux systématique par IPP Oui Non

Inconnu

Gastrostomie Oui Non Inconnu

Date / / (jj/mm/aa)

Indication : Complication de la chirurgie correctrice

initiale

Difficultés d'alimentation

Dénutrition

Nutrition entérale Oui Non Inconnu

Date de début de la nutrition entérale / / (jj/mm/aa)

Date à l'arrêt de la nutrition entérale / /

(jj/mm/aa)

Bilan à 18-30 mois**I) CLINIQUE :**

Poids |_|_| , |_|_| Kg Taille |_|_|_| cm PC |_|_|_| cm

Z – Score P/T |_|_| , |_|_| DS

Alimentation :

- Alimentation orale Oui Non Inconnu- Nutrition entérale Oui Non Inconnu

Symptômes gênants de RGO :

Régurgitations Oui Non InconnuVomissements Oui Non Inconnu

Symptômes de dysphagie :

Dysphagie pour manger des morceaux

 Oui Non Inconnu

Dysphagie pour manger mixé

 Oui Non InconnuBlocages (*dysphagie aigue nécessitant de boire ou de se faire vomir*) Oui Non InconnuToux chronique (≥ 3 semaines) Oui Non Inconnu

Hospitalisation(s) pour manifestations respiratoires et/ou

ORL récidivantes

 Oui Non Inconnu

Si oui : Nombre |_|_|_|

Préciser : _____

II) EXAMENS COMPLEMENTAIRES/ GESTES ENDOSCOPIQUES:FOGD : Oui Non InconnuŒsophagite macroscopique Oui Non Inconnu

Biopsies œsophagiennes Oui Non Inconnu

Si oui :

Normales Œsophagite microscopique Endobrachyœsophage

Sténose anastomotique Oui Non Inconnu

Dilatation(s) œsophagienne(s) Oui Non Inconnu

Si oui : Nombre jusqu'à l'âge de 30 mois

Date de la dernière dilatation / /

(jj/mm/aa)

Reperméabilisation de la fistule Oui Non Inconnu

pH-métrie :

- Asymptomatique à l'arrêt des IPP : Oui Non Inconnu

- pH-métrie réalisée Oui Non Inconnu

si non causes :

1) Retard consultation , 2) symptômes digestifs , 3) symptômes respiratoires

Date / / (jj/mm/aa)

Index de reflux |__|__| , |__| %

Nombre de reflux par heure |__|__|__|

Nombre de reflux > 5 minutes par heure |__|__|__|

Durée du reflux le plus long |__|__|__| min

Instauration d'un traitement anti-reflux Oui Non Inconnu

IPP Oui Non Inconnu

III) CHIRURGIE :

Aortopexie Oui Non Inconnu

Date / / (jj/mm/aa)

Nissen : Oui Non Inconnu

Date de l'intervention / / (jj/mm/aa)

Bilan à 18-30 mois : Pas de RGO (pH-métrie normale)

RGO clinique

RGO certain

- pHmétrie positive
- oesophagite
- Nissen

Dernier suivi

II) CLINIQUE :

Age (mois)

Poids |_|_| , |_| Kg Taille |_|_|_| cm PC |_|_| cm

Z – Score P/T |_| , |_| IDS

Alimentation :

Alimentation orale Oui Non Inconnu

Nutrition entérale Oui Non Inconnu

Symptômes gênants de RGO :

Régurgitations Oui Non Inconnu

Vomissements Oui Non Inconnu

Symptômes de dysphagie :

Dysphagie pour manger des morceaux

Oui Non Inconnu

Dysphagie pour manger mixé

Oui Non Inconnu

Blocages (*dysphagie aigue nécessitant de boire ou de se faire vomir*)

Oui Non Inconnu

Toux chronique (≥ 3 semaines) ou récidivante (≥ 2 mois par an)

Oui Non Inconnu

Hospitalisation(s) pour manifestations respiratoires et/ou ORL récidivantes

Oui Non Inconnu

Si oui : Nombre |__|__|

Préciser : _____

II) EXAMENS COMPLEMENTAIRES/ GESTES ENDOSCOPIQUES:

FOGD : Oui Non Inconnu

Œsophagite macroscopique Oui Non Inconnu

Biopsies œsophagiennes Oui Non Inconnu

Si oui : Normales

Œsophagite microscopique

Endobrachyœsophage

Sténose anastomotique Oui Non Inconnu

Dilatation(s) œsophagienne(s) Oui Non Inconnu

Si oui : Nombre jusqu'à l'âge de 30 mois

Date de la dernière dilatation / / (jj/mm/aa)

Reperméabilisation de la fistule Oui Non Inconnu

pH-METRIE:

- Asymptomatique à l'arrêt des IPP : Oui Non Inconnu

- pH-métrie réalisée Oui Non Inconnu

si non causes : 1) Retard consultation , 2) symptômes digestifs , 3
symptômes respiratoires

Date / / (jj/mm/aa)

Index de reflux |__|__| , |__| %

Nombre de reflux par heure |_|_|_|

Nombre de reflux > 5 minutes par heure |_|_|_|

Durée du reflux le plus long |_|_|_| min

Instauration d'un traitement anti-reflux Oui Non Inconnu
IPP Oui Non Inconnu

III) CHIRURGIE :

Aortopexie Oui Non Inconnu

Date / / (jj/mm/aa)

Nissen : Oui Non Inconnu

Date de l'intervention / / (jj/mm/aa)

Bilan au recul final : Pas de RGO (pH-métrie normale)

RGO clinique

RGO certain

- pH-métrie positive
- œsophagite
- Nissen

AUTEUR : LEBRETON-MOUSSAC

Prénom : Marion

Date de Soutenance : 18 mai 2015

Titre de la Thèse : Incidence et facteurs de risque de persistance du reflux gastro-oesophagien dans l'atrésie de l'oesophage de type III ou IV

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : DES pédiatrie

DES + spécialité : pédiatrie

Mots-clés : Reflux gastro-oesophagien, atrésie oesophage, pH-métrie

Contexte : La fréquence élevée du reflux gastro-oesophagien (RGO) les premiers mois de vie chez les patients opérés d'une atrésie de l'oesophage (AO) justifie un traitement systématique dès la naissance par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) jusqu'à l'âge de 18 mois au moins. Sa fréquence après l'âge de 2 ans et les facteurs associés à sa persistance éventuelle sont mal connus.

L'objectif de notre étude était de déterminer la prévalence du RGO après 18 mois et de rechercher des facteurs de risque associés à son éventuelle persistance.

Méthode : Il s'agit d'une étude prospective réalisée au CHRU de Lille incluant tous les patients atteints d'une AO de type III ou IV nés entre 2007 et 2012. Tous les patients recevaient un traitement par IPP depuis la naissance puis on évaluait le RGO entre l'âge de 18 et 30 mois par une pH-métrie sans traitement. Les patients âgés de plus de 30 mois ayant eu une pH-métrie anormale ou n'ayant pas eu de pH-métrie entre l'âge de 18 et 30 mois étaient évalués au recul maximal. Le diagnostic de RGO pouvait être également retenu en présence d'une oesophagite macroscopique ou devant la nécessité d'une chirurgie anti-reflux. Les patients étaient alors classés en 3 catégories : RGO clinique (symptômes cliniques à l'arrêt des IPP et diminution des symptômes à la reprise du traitement), RGO certain (pH-métrie positive, oesophagite macroscopique ou chirurgie anti-reflux) et absence de RGO (pH-métrie normale).

La recherche de facteurs de risque associés à la persistance du RGO était faite à l'aide d'un test du Chi-deux ou du Fisher-exact. Le taux de significativité était fixé à 5%.

Résultats : Cinquante-cinq patients ont été inclus dont 39 garçons.

Au bilan à 18-30 mois, en moyenne à 24 mois, 45 (82%) patients ont été analysés : 82% avaient un RGO (27% clinique, 40% à la pH-métrie, 9% avaient une oesophagite, 6% ont eu chirurgie anti-reflux) ; 18% n'avaient pas de RGO.

Au recul maximal, en moyenne à 3 ans 9 mois, 27 (49%) patients ont été analysés : 48% avaient un RGO dont 4% clinique, 18% diagnostiqués par la pH-métrie et 26% ont nécessité une chirurgie anti-reflux ; 52% avaient une pH-métrie normale.

Conclusion : Cette étude montre une prévalence élevée du RGO dans l'AO après l'acquisition de la marche. Cela semble justifier le maintien d'un traitement systématique au moins jusqu'à l'âge de 18 mois et la réalisation d'une pH-métrie à l'arrêt du traitement, qu'il faut éventuellement répéter dans le temps en cas de RGO persistant.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur D. Turck

Asseseurs : Monsieur le Professeur F. Gottrand

Monsieur le Professeur D. Séguy

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur L. Michaud