



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Fréquence de survenue du dumping syndrome dans l'atrésie de
l'oesophage**

Présentée et soutenue publiquement le 17 mars à 18 heures
au Pôle Recherche
Par Madeleine Gottrand Aumar

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Dominique Turck

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Régis Hankard

Monsieur le Professeur David Séguy

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.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	1
RESUME	2
INTRODUCTION	3
1. L'atrésie de l'œsophage	3
2. Le dumping syndrome	4
3. Contexte de l'étude	6
BUT DE L'ETUDE	7
1. Buts de l'étude	7
2. Objectifs	7
MATERIEL ET METHODES	8
1. Schéma de l'étude	8
2. Critères d'inclusion	8
3. Critères de non inclusion	8
4. Protocole	9
5. Statistiques	12
6. Ethique	12
RESULTATS	13
1. Fréquence du dumping syndrome dans la population étudiée	13
2. Caractéristiques des enfants avec DS	16
3. Facteurs associés au DS	18
<u>Comparaison de la population avec et sans dumping syndrome</u>	18
<u>Corrélation entre modalité chirurgicale et dumping syndrome</u>	18
DISCUSSION	19
CONCLUSION	22
REFERENCES	23
Annexe 1. Fiche de recueil de données	25
Annexe 2. Lettre d'information aux parents et formulaire de consentement	30

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AO	Atrésie de l'œsophage
CHRU	Centre Hospitalier Régional et Universitaire
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRACMO	Centre de Référence des Affections Congénitales et des Malformations de l'Oesophage
DS	Dumping Syndrome
DS+	Avec Dumping Syndrome
DS-	Sans Dumping Syndrome
Hb1Ac	Hémoglobine glyquée
HGPO	HyperGlycémie Provoquée par voie Orale
PC	Périmètre Cranien
RGO	Reflux Gastro Oesophagien
SD	Déviation Standard
VACTERL	Vertebral defects, Anal atresia, Cardiac, TracheoEsophageal fistula, Renal and Limb

RESUME

Contexte : Le Dumping Syndrome (DS), est une complication décrite le plus souvent dans les suites post opératoires d'une chirurgie antireflux. Un DS a été diagnostiqué chez deux enfants opérés d'une AO, sans autre intervention que la chirurgie initiale réparatrice. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la fréquence du DS à l'âge de 3 mois chez des enfants, opérés d'une AO de type III ou IV à la naissance. Les objectifs secondaires étaient de décrire les symptômes et caractéristiques cliniques des enfants présentant un DS et de rechercher les facteurs de risque de DS dans l'AO.

Méthode : Il s'agissait d'une étude multicentrique, prospective, internationale incluant pour la réalisation d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) à 3 mois \pm 15 jours de vie des nourrissons atteints d'AO type III ou IV. Les caractéristiques cliniques et chirurgicales étaient relevées à la naissance et lors de la réalisation de l'HGPO.

Résultats : Trente huit patients bénéficiaient d'une HGPO parmi lesquels 11 (29%) présentaient un DS. Aucune des caractéristiques cliniques (poids de naissance, prématurité, malformations associées, support nutritionnel entéral) ou de réalisation de la chirurgie relevées n'étaient statistiquement associées avec la survenue d'un DS. La présence de signes cliniques de dumping précoces ou de signes cliniques de dumping tardifs était significativement associée à un DS respectivement précoce ou tardif ($p=0,035$), mais ces signes n'étaient pas pathognomoniques de DS.

Conclusion : Le DS est fréquent chez l'enfant opéré d'une AO. Les enfants présentant un DS n'ont pas de profil particulier et aucun facteur de risque de survenue d'un DS n'a été mis en évidence. Nous recommandons une recherche systématique du DS à 3 mois, chez tout nourrisson suivi pour une AO.

INTRODUCTION

1. L'atrésie de l'œsophage

L'atrésie de l'œsophage (AO) est une malformation congénitale de l'œsophage qui réalise une discontinuité entre les culs-de-sac œsophagiens supérieur et inférieur. Elle est le plus souvent associée à une communication ou fistule entre l'œsophage et l'arbre trachéo-bronchique. Il existe 5 formes anatomiques de cette affection, classées par Ladd de I à V (Figure 1), ayant des prises en charge et des pronostics différents. La longueur du défaut œsophagien conditionne les possibilités d'anastomose initiale, la prise en charge et le pronostic (un long défaut est un facteur de morbidité). Les types III et IV sont les formes les plus fréquentes dont la prise en charge est la plus standardisée. La moitié des AO est associée à d'autres malformations, parfois syndromiques dont la plus fréquente est l'association VACTERL (Vertebral defects, Anal atresia, Cardiac, TracheoEsophageal fistula, Renal and Limb).

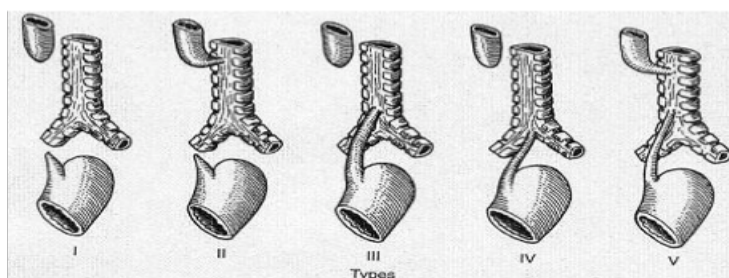


Figure 1 : Classification de Ladd
Source : CRACMO

L'AO est une pathologie rare (1/2500 à 1/4000 naissances vivantes), sa prise en charge thérapeutique et chirurgicale n'est possible que depuis les années 1940 (1).

Actuellement, la mortalité de cette affection est inférieure à 5%, et est essentiellement liée à des malformations cardiaques ou à une grande prématurité associées (2).

Les études relevant les complications liées directement à la malformation et/ou post-chirurgicales de cette pathologie sont encore relativement récentes et le nombre de patients souvent limité. La majorité des études existantes met en évidence les complications précoces suivantes : fuite anastomotique, sténose anastomotique, reflux gastro-œsophagien (RGO), troubles de la croissance pondérale, reperméabilisation de fistule œso-trachéale, complications trachéales et respiratoires (3,4).

2. Le dumping syndrome

Le dumping syndrome (DS) est un trouble de la vidange gastrique et de la régulation glycémique réalisant un tableau clinique souvent aspécifique et incomplet chez l'enfant. Des anomalies de la vidange gastrique favorisent les mouvements liquidiens rapides du compartiment plasmatique vers la lumière intestinale (hyperosmolarité alimentaire) et provoquent une hypotension et une réponse du système nerveux sympathique donnant des symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominales, ballonnement, nausées, diarrhées motrices, difficultés alimentaires, pleurs) et vasomoteurs (asthénie, irritabilité, tachycardie, sueurs, flush). C'est le dumping précoce (« early dumping »), survenant dans l'heure suivant un repas. A l'inverse, le dumping tardif (« late dumping »), survient entre 1 et 3 heures après un repas et est la conséquence de l'hypoglycémie postprandiale tardive, résultant de la réponse hyperinsulinique médiée par les incrétines suite à l'ingestion des hydrates de carbone. Les symptômes alors observés sont liés à la neuroglycopenie (pâleur, faim, somnolence, malaise, agitation, hypotonie

voire convulsions) (5,6).

Le DS est une complication fréquente des chirurgies de l'estomac chez l'enfant et notamment de la fundoplicature (intervention de Nissen), chirurgie anti-reflux fréquemment réalisée dans la première année de vie des patients opérés à la naissance d'une AO (5,7). Le DS chez l'enfant opéré d'une AO est actuellement exclusivement décrit dans les complications post opératoire de cette chirurgie antireflux (8).

3. Contexte de l'étude

Deux observations récentes d'enfants opérés d'une AO de type III n'ayant pas d'antécédent de fundoplicature qui présentaient pour l'un des diarrhées et des difficultés alimentaires, pour l'autre une crise convulsive avec hypoglycémie ont permis de révéler l'existence chez chacun d'un DS (9). Ces deux observations suggèrent que l'AO par elle-même et/ou la chirurgie réparatrice initiale (anastomose œsophagienne) puissent être à l'origine d'un DS. Le nerf vague droit est à proximité du site opératoire et pourrait être lésé lors de cette opération, provoquant ainsi le DS.

Cette étude était réalisée dans le cadre du Centre de Référence des Affections Congénitales et Malformatives de l'Oesophage (CRACMO), ayant établi un réseau national de centres de compétence et des collaborations internationales permettant des études multicentrique sur des pathologies œsophagiennes rares.

BUT DE L'ETUDE

1. Buts de l'étude

Le but de ce travail était de vérifier l'hypothèse qu'il existe une fréquence élevée de DS chez les enfants présentant une AO opérée à la naissance, en dehors des DS secondaires à la fundoplicature de Nissen.

2. Objectifs

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la fréquence du DS à l'âge de 3 mois chez des enfants, opérés d'une AO de type III ou IV à la naissance.

Les objectifs secondaires de l'étude étaient de décrire les symptômes et caractéristiques cliniques des enfants présentant un DS et de rechercher les facteurs de risque de DS dans l'AO.

MATERIEL ET METHODES

1. Schéma de l'étude

Une étude multicentrique, prospective, internationale, regroupant les centres de Bordeaux, Grenoble, Lille, Lyon, Nantes, Necker (Paris), Rennes, Robert Debré (Paris), Rouen, Strasbourg, Toulouse et Sydney (Australie) était conduite de Juin 2011 à Juin 2016.

2. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient les suivants:

- Patient opéré à la naissance d'AO de type III ou IV selon la classification de Ladd entre mars 2011 et juin 2016
- Agé de 3 mois +/- 15 jours lors de la réalisation de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)
- Poids supérieur ou égal à 4,150 kg lors de la réalisation de l'HGPO
- Traitement prokinétique arrêté depuis plus de 72 heures avant l'HGPO
- Ayant droit à une sécurité sociale
- Consentement des deux parents ou du dépositaire de l'autorité parentale.

3. Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion dans l'étude étaient les suivants :

- Nourrissons âgés de plus de 3 mois et 15 jours au moment de l'HGPO
- Poids strictement inférieur à 4,150 kg
- AO d'autres type de la classification de Ladd
- DS d'autre étiologie (microgastrie, dysautonomie, antécédent de chirurgie du grêle)

- Existence d'une pathologie pouvant modifier la régulation glycémique (diabète néonatal, hyperinsulinisme)
- Traitement modifiant la motilité gastrique (dompéridone, érythromycine, baclofène) non suspendu dans les 72 heures précédant l'HGPO
- Participation simultanée à une autre recherche biomédicale
- Patients sans sécurité sociale
- Patients sous protection judiciaire
- Absence de consentement d'un ou des deux parent(s)

4. Protocole

Les parents de tout enfant naissant avec une AO de type III et IV dans les centres participants à l'étude recevaient une information sur l'étude par le chirurgien ayant opéré l'enfant et par le pédiatre assurant ensuite son suivi (visite de pré-inclusion).

Après un délai de réflexion minimal de 48 heures, et si le consentement était obtenu, la visite d'inclusion, avant la sortie d'hospitalisation, permettait de recueillir le consentement écrit des deux parents, de vérifier les critères d'inclusion et de non inclusion des patients et de réaliser le recueil des données anamnestiques de l'enfant.

Des informations sur la période périnatale, les antécédents personnels et familiaux de l'enfant, les caractéristiques de la malformation œsophagienne, des informations sur l'intervention correctrice de la malformation œsophagienne et les complications per et post-opératoires étaient collectées (annexe I).

L'enfant était ensuite convoqué pour la visite d'évaluation avant l'âge de 3 mois et 15 jours si le poids de 4,150kg était atteint. L'anamnèse jusqu'à la date de la visite (histoire

clinique, type d'alimentation, traitements en cours ou suspendus pour l'HGPO) et l'examen clinique (poids, taille, PC) étaient notés.

On recherchait ensuite à l'interrogatoire les signes cliniques dits aspécifiques: régurgitations fréquentes (>3/jour), signes cliniques d'œsophagite (douleur lors d'un repas), présence de coliques (pleurs de plus de 3 heures par jour plus de 3 jours par semaine et depuis plus de 3 semaines); les signes cliniques suggestifs de dumping précoce: présence de diarrhées postprandiales (survenue de selles liquides dans l'heure suivant le repas), douleurs abdominales, ballonnement abdominal ou les signes évoquant un dumping tardif pâleur, hypotonie, agitation, convulsion, somnolence, sueurs. Les signes cliniques aspécifiques étaient définis par des signes cliniques digestifs pouvant être rencontrés dans le dumping syndrome mais n'orientant pas sur son caractère précoce ou tardif (régurgitations, signes d'oesophagite, coliques)

L'hyperglycémie par voie orale était réalisée à jeun au minimum 4 heures après le dernier repas. La dose de glucose de 1,75g/kg était donnée dans de l'eau par voie orale. La mesure de la glycémie capillaire était réalisée toutes les 30 minutes de T0 à T120 (2 heures) puis toutes les heures jusqu'à T240 (4 heures).

Afin de vérifier la concordance entre les chiffres notés et la glycémie vraie, une glycémie et une insulïnémie veineuses étaient réalisées lors des deux premiers prélèvements (T0 et T30). Le prélèvement était réalisé sous contrôle strict de la douleur éventuellement engendrée (environnement rassurant, crème anesthésiante).

L'examen était interrompu si l'enfant présentait des signes cliniques d'hypoglycémie, une hypoglycémie lors d'un prélèvement capillaire, et/ou des signes d'inconfort dont les paramètres étaient alors relevés. Dans tous les cas, l'enfant était surveillé au minimum 4 heures après l'ingestion de glucose.

Le nombre et le volume des prélèvements sanguins était limité afin de répondre aux

recommandations élaborées dans les guidelines: "ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population" publié par la Commission Européenne en janvier 2008 (10), selon lesquelles le volume de sang prélevé dans le cadre d'un protocole de recherche clinique chez l'enfant ne doit pas dépasser 1% de son volume de sang total en une visite (et 3 % en 4 semaines), le volume de sang total étant estimé à 80-90 mL/kg.

L'âge de 3 mois \pm 15 jours était choisi afin de laisser assez de temps après la chirurgie œsophagienne pour que l'enfant puisse manger des quantités alimentaires suffisantes, révéler le DS sans attendre qu'il ne soit responsable de signes cliniques menaçants (convulsions, malaises) ou qu'il ne disparaisse spontanément.

Le DS était défini par une hyperglycémie précoce ($>1,8$ g/L à 30 minutes, > 1.7 g/L entre 30 minutes et 2 heures, >1.4 g/L entre 2 et 3 heures et > 1.26 après 3 heures) et/ou une hypoglycémie tardive ($<0,6$ g/L) (11).

Si l'HGPO était anormale, un traitement diététique par amidon de maïs (Maïzena®) (0,5 à 1 g/kg avant chaque repas) était prescrit à l'enfant et son médecin référent en était informé, afin d'adapter le rythme du suivi.

Les données des différents centres concernant l'étude étaient reportées par un pédiatre sur les cahiers d'observation prévus pour l'étude. Ces derniers, une fois remplis et anonymisés, étaient retournés au Centre d'Investigations Cliniques Pédiatrique du CHRU de Lille. Une fois monitorées par une équipe de trois attachées de recherche clinique spécifiquement formées aux spécificités de l'étude, les données étaient saisies.

5. Statistiques

Les statistiques descriptives étaient réalisées grâce au logiciel GraphPad Prism 7. Les résultats étaient exprimés en moyenne \pm SD. Les caractéristiques de chaque groupe étaient comparées en utilisant les tests de Student ou de Mann-Whitney pour les valeurs quantitatives et par un test de Fisher ou un test de Chi deux pour les valeurs qualitatives. Un $p < 0,05$ était considéré comme significatif.

Le nombre de sujets à inclure -calculé a priori- était de 40, afin d'avoir une puissance statistique suffisante pour une prévalence attendue du DS dans la population d'enfants atteints d'AO de 30 %.

6. Ethique

Le protocole a reçu l'autorisation n° 2010-A00217-32 de l'AFSSAPS et l'avis favorable du CPP Nord Ouest IV. Il est enregistré sur le site ClinicalTrials.gov avec le numéro NCT02525705.

Cette étude était financée par le Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC 2012 n°19-08).

RESULTATS

1. Fréquence du dumping syndrome dans la population étudiée

Quarante et un enfants étaient inclus dans l'étude.

	Population totale (n=38)	DS+ (n=11)	DS- (n=27)	p
AO type III	37	11	26	
AO type IV	1	0	1	
Poids de naissance (kg)	2,8 (± 0,58)	2,8 (± 0,56)	2,8 (± 0,69)	0,98
Prématurité	10	1	9	0,11
Malformations associées	20	6	14	0,99
Nutrition entérale	4	3	1	0,065
Signes cliniques spécifiques de DS précoce ou tardif	20	7	13	0,38
Age à l'HGPO	3 mois 2 jours (± 12,3)	3 mois 5 jours (± 7,36)	3 mois 2 jours (± 17,88)	0,67
Poids à l'HGPO (kg)	5,16 (± 0,74)	5,4 (± 0,64)	5,1 (± 0,76)	0,18
Lille	13	3	10	
Paris Necker	12	7	5	
Sydney	3	0	3	
Lyon	2	1	1	
Nantes	2	0	2	
Grenoble	2	0	2	
Rennes	2	0	2	
Strasbourg	2	0	2	

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des enfants inclus

Les HGPO étaient réalisées pour n=38 enfants (Tableau 1). L'HGPO n'a pu être réalisée chez 3 patients (n=1 échec d'ingestion de la solution glucosée, n=2 problèmes de voie d'abord en cours d'HGPO). Onze des 38 patients (29%) pour lesquels l'HGPO a pu être réalisée présentaient un dumping syndrome : 5 avaient des hyperglycémies précoces (Figure 2), 4 des hypoglycémies tardives (Figure 3), et 2 une hyperglycémie précoce puis une hypoglycémie tardive (Figure 4). La Figure 5 montre une HGPO normale.

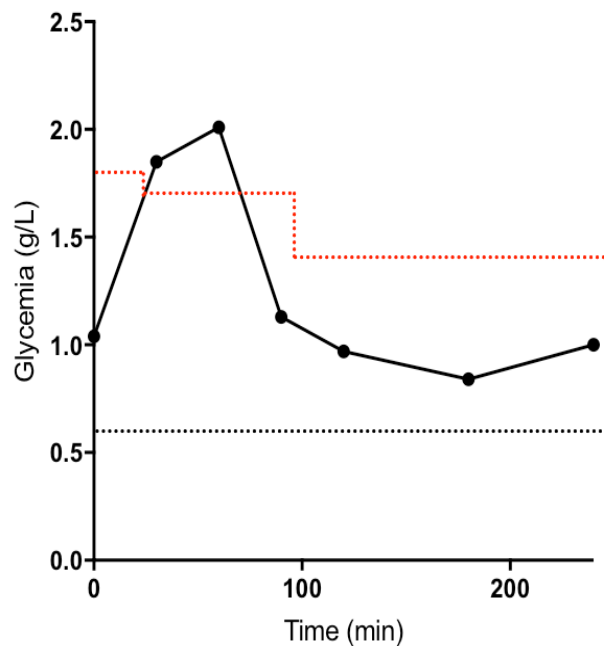


Figure 2 : Variation de la glycémie au cours du temps dans un dumping syndrome précoce (patient représentatif de l'étude avec hyperglycémie précoce) ; les pointillés rouges représentent la valeur supérieure de la glycémie normale en fonction temps et les pointillés noirs la limite inférieure

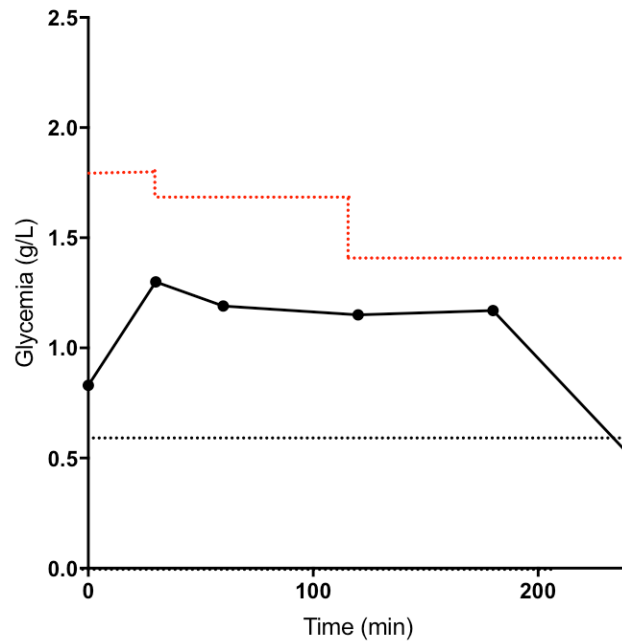


Figure 3 : Variation de la glycémie au cours du temps dans un dumping syndrome tardif (patient représentatif de l'étude avec hypoglycémie tardive) les pointillés rouges représentent la valeur supérieure de la glycémie normale en fonction temps et les pointillés noirs la limite inférieure

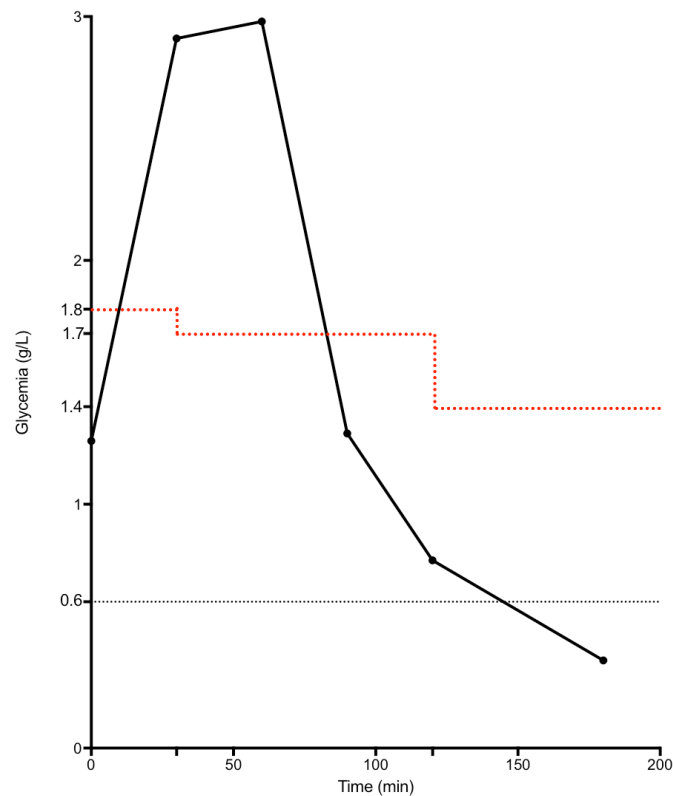


Figure 4 : Variation de la glycémie au cours du temps dans un dumping syndrome typique (patient représentatif de l'étude avec hyperglycémie précoce et hypoglycémie tardive) les pointillés rouges représentent la valeur supérieure de la glycémie normale en fonction temps et les pointillés noirs la limite inférieure

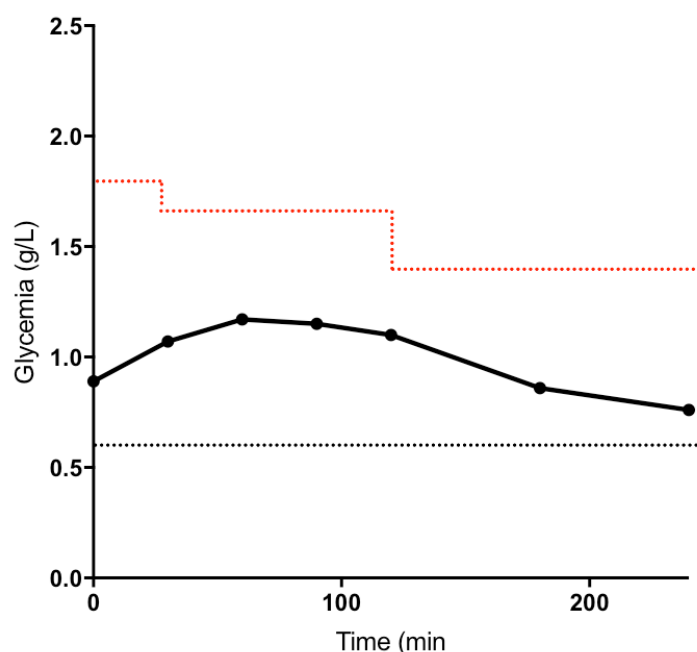


Figure 5 : Variation de la glycémie au cours du temps dans une HGPO normale (patient représentatif de l'étude sans DS) les pointillés rouges représentent la valeur supérieure de la glycémie normale en fonction temps et les pointillés noirs la limite inférieure

2. Caractéristiques des enfants avec DS

Dans le groupe avec DS (n= 11) un enfant était prématuré et le terme moyen était de 38 semaines ($\pm 1,72$). Le poids de naissance moyen était de 2,8 kg ($\pm 0,56$) et le poids moyen au moment de la réalisation de l'HGPO était de 5,4 kg ($\pm 0,64$). Au moins une malformation associée à l'AO existait chez 6 patients, dont 2 syndromes de VACTERL. Les 4 patients (37%) qui présentaient des signes cliniques aspécifiques, présentaient aussi des signes compatibles avec un dumping précoce pour 2 d'entre eux (douleurs abdominales pour l'un, douleurs abdominales et ballonnement pour l'autre), de dumping tardif pour 1 d'entre eux (agitation et sueurs à distance d'un repas) et de dumping précoce et tardif pour le dernier (douleurs abdominales précoce et agitation tardive) (Tableau 2). Les deux patients qui présentaient des signes cliniques compatibles avec un dumping tardif avaient tous les deux des hypoglycémies tardives à l'HGPO. Les 6 patients qui

avaient des signes cliniques de dumping précoce avaient au moins une hyperglycémie précoce à l'HGPO. La présence de signes de dumping précoces ou de signes de dumping tardifs était significativement associée à un DS respectivement précoce ou tardif (p=0,035).

Dans le groupe sans DS (n= 27), 9 enfants étaient prématurés et le terme moyen était de 37 semaines ($\pm 2,47$). Le poids de naissance moyen était de 2,8 kg ($\pm 0,69$) et le poids moyen lors de l'HGPO était de 5,1 kg ($\pm 0,76$). Une malformation associée à l'AO existait chez n=14 patients, dont 3 syndromes de VACTERL. Treize patients (48%) présentaient des signes cliniques dont 5 uniquement des signes compatibles avec un dumping précoce, 1 uniquement des signes compatibles avec un dumping tardif et les 7 autres un mélange d'au moins deux classes de signes (Tableau 2).

	Signes cliniques aspécifiques			Signes cliniques de dumping précoce			Signes cliniques de dumping tardif					
	Régurgitations	Œsophagite	Coliques	Diarrhées Post Prandiales	Douleurs Abdominales	Ballonnement	Pâleur	Hypotonie	Agitation	Convulsions	Somnolence	Sueurs
DS+	0	0	4	1	4	2	0	0	2	0	0	1
DS-	3	1	3	2	7	6	2	2	3	0	0	1
Total	3	1	7	3	11	8	2	2	5	0	0	2

Tableau 2 : Répartition des signes cliniques dans les groupes avec dumping syndrome (DS+) et sans dumping syndrome (DS-)

3. Facteurs associés au DS

Comparaison de la population avec et sans dumping syndrome

Dans notre population, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes avec et sans DS en terme de prématurité, poids de naissance, malformation associée, poids à l'HGPO ou la présence de signes cliniques spécifiques de DS précoce ou tardif (Tableau 1).

Corrélation entre modalité chirurgicale et dumping syndrome

En l'absence de données précises concernant la réalisation technique de la chirurgie correctrice de la malformation oesophagienne (difficulté de la suture, visualisation peropératoire du nerf vague ou son éventuelle lésion), il n'est pas possible de vérifier l'hypothèse supputant qu'une lésion du nerf vague en cours d'intervention puisse favoriser les troubles de la vidange gastrique et donc le DS. Dans notre population, seuls 3 patients nécessitaient une réopération pour fuite anastomotique, dont 1 dans le groupe DS+.

DISCUSSION

Nos résultats montrent que le DS est fréquent à l'âge de 3 mois chez l'enfant opéré à la naissance d'une atrésie de l'œsophage de type III ou IV, en dehors de toute chirurgie anti-reflux. Ils confirment que les 2 cas cliniques que nous avons observés n'étaient pas fortuits et qu'il faut considérer le DS comme une nouvelle complication de l'AO. Nous pouvons donc ajouter l'AO à la courte liste des causes de DS.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Fundoplicature (5)- Microgastrie ou résection gastrique (12)- Nutrition jéjunale (13)- Dysautonomie (14) |
|---|

Causes de DS chez l'enfant

Nous avons choisi de faire le diagnostic du DS par l'HGPO, qui est actuellement la méthode de référence pour le diagnostic du DS, les autres techniques utilisées comme la scintigraphie gastrique n'étant pas sensibles. Cependant, il n'existe pas de norme d'HGPO validée à ce jour chez l'enfant. En effet, les critères diagnostiques du DS chez l'enfant ne sont pas consensuels. Certains auteurs se limitent à la recherche des hypoglycémies postprandiales (15), d'autres à un dosage de glycémies postprandiales confirmées par un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (5,16). Nous avons fait le choix de définir le DS selon le protocole utilisé dans le service, se basant sur les normes de l'étude de Guthrie et al. (11). Dans la littérature, les normes de glycémie en fonction du temps postprandial varient d'une publication à l'autre. Il pourrait être intéressant de diagnostiquer le DS par holter glycémique, qui permet le relevé continu de la glycémie et semble être la méthode la plus précise et la plus physiologique pour diagnostiquer le DS. Cette méthode

est en effet très fiable, simple d'utilisation, peu coûteuse et est facilement réalisable chez le nourrisson (17). La glycémie post prandiale varie de façon rapide et un prélèvement discontinu peut ne pas diagnostiquer une glycémie anormale, ce qui explique probablement les résultats de certains de nos patients qui ont un dumping précoce isolé. Le temps de technique d'une glycémie peut en faire varier le résultat car, par l'action de la glucosidase, la glycémie veineuse prélevée dans un tube diminue de façon rapide. Cependant, aucune courbe de référence des glycémies normales post prandiales chez le nourrisson de 3 mois né à terme ou prématuré n'est actuellement disponible. Une telle étude nécessiterait donc un appariement cas-témoin.

Nous avons choisi d'effectuer le test à l'âge de 3 mois, afin d'être assez à distance de la chirurgie réparatrice d'AO et d'avoir plus de chance d'avoir une alimentation orale physiologique, sans support nutritionnel entéral. C'est en effet le cas pour l'immense majorité (90%) de notre population. Ce choix de critère d'inclusion est cependant potentiellement responsable de biais de recrutement car certains patients parmi les plus compliqués avec des durée d'hospitalisations initiales longues, ont refusé de participer à l'étude car l'HGPO à l'âge de 3 mois impliquait une nouvelle hospitalisation de jour proche du premier retour au domicile de l'enfant. Par exemple, à Lille, seuls 13 des 57 patients atteints d'atrésie de l'œsophage nés pendant la durée de l'étude ont pu être inclus dans l'étude : parmi les 44 non participants, 7 ont exprimé l'envie de s'éloigner de l'hôpital quelques temps, 9 n'ont plus répondu aux relances téléphoniques et 1 n'est sorti d'hospitalisation qu'après l'âge de 3 mois et demi. Le critère de poids minimal a été déterminé pour des raisons physiologiques (maximiser les chances d'être en autonomie alimentaire et pouvoir révéler le DS), sans attendre qu'il ne soit responsable de signes cliniques menaçants ou qu'il ne disparaisse spontanément. Ce critère d'inclusion est lui aussi vecteur de biais de recrutement, car l'hypotrophie est une conséquence possible de

DS. Aussi, il est probable que notre étude sous-estime la fréquence du dumping syndrome chez les enfants atteints d'AO de type III et IV.

Chez l'enfant, le DS est majoritairement de présentation atypique, caractérisé fréquemment par des hypoglycémies post prandiales tardives isolées (18,19) ou par des symptômes aspécifiques (difficultés alimentaires, douleurs abdominales, irritabilité, nausées, pleurs). Aucun de ces signes cliniques n'est pathognomonique du DS, ils sont fréquents dans l'AO et peuvent être le fait de différentes causes telles que les troubles de l'oralité, les troubles de motricité œsophagienne ou de vidange gastrique, le reflux gastro-œsophagien, la sténose de l'anastomose. Nos résultats suggèrent qu'il faut évoquer le DS devant : des ballonnements abdominaux et des diarrhées postprandiales, des convulsions (9), une irritabilité, des pleurs ou des sueurs à distance des repas.

Nous avons choisi de séparer les signes cliniques en trois catégories : les signes aspécifiques, les signes de dumping précoce, les signes de dumping tardif. Comme la majorité des enfants ne présente pas les signes digestifs post prandiaux les plus évocateurs (flush, malaise, douleurs abdominales), le DS est difficile à diagnostiquer. La présence de ballonnements et de douleurs abdominales post prandiales précoces dans un contexte de chirurgie œsophagienne d'AO doit cependant faire évoquer un DS précoce comme observé chez 14 enfants de notre série dont 6 avec DS; la présence d'hypotonie et d'agitation post prandiales tardives dans le même contexte doit faire évoquer un DS tardif, mais ces symptômes ne signent pas le diagnostic.

Les hypoglycémies répétées pendant plusieurs heures, en plus du risque de convulsion et de malaise, peuvent entraîner des conséquences neurologiques sur un cerveau en développement (20,21). Si les hyperglycémies répétées donnent des symptômes aspécifiques inconfortables pour l'enfant, la microangiopathie ne semble pas

être à craindre dans le DS, puisqu'elle ne se met en place qu'à partir d'une Hb1Ac > 8%. A long terme, le DS peut provoquer des troubles de la croissance, ou se manifester par une anorexie. Le DS peut donc avoir des conséquences graves pour l'enfant et son traitement est absolument indispensable, d'autant que l'amidon de maïs (Maïzena), carbohydrate complexe fournissant une source de glucose lent continue et pouvant retarder la vidange gastrique (22), est peu couteux et souvent efficace.

Il n'y a à ce jour pas d'étude de suivi du devenir au long cours des patients ayant un DS. Il est très probable que dans le cas de l'AO, le DS soit transitoire. Il est donc nécessaire de contrôler, lors du suivi habituel, la persistance ou la disparition du DS, entre l'âge de 6 mois et 1 an. Les patients atteints d'AO étant à risque d'intervention de Nissen, le DS peut aussi récidiver, d'où l'intérêt d'un contrôle répété des glycémies post prandiales au cours du suivi de ces patients.

CONCLUSION

Le dumping syndrome est fréquent chez l'enfant opéré d'une atrésie de l'œsophage type III ou IV. Les enfants présentant un DS n'ont pas de profil particulier et aucun facteur de risque n'a été mis en évidence. La présentation clinique du DS étant atypique et composée de signes non pathognomoniques mais potentiellement graves, nous recommandons une recherche systématique du DS, vers l'âge de 3 mois, chez tout nourrisson ayant été opéré d'une AO, dans le cadre du suivi. Une réévaluation régulière de la glycémie post prandiale est aussi souhaitable, car le DS semble être résolutif. Le holter glycémique pourrait être le test le plus adapté et discriminant, car il permet le contrôle continu de la glycémie postprandiale au décours de plusieurs repas.

REFERENCES

1. White ML, Birdsong M. Congenital esophageal atresia with tracheoesophageal tula; a case report of successful end-to-end anastomosis. *Surgery*. 1946 Oct;20:548–57.
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. Schneider A, Blanc S, Bonnard A, Khen-Dunlop N, Auber F, Breton A, et al. Results from the French National Esophageal Atresia register: one-year outcome. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Dec 11;9:206.
4. Dingemann C, Dietrich J, Zeidler J, Blaser J, Gosemann J-H, Ure BM, et al. Early complications after esophageal atresia repair: analysis of a German health insurance database covering a population of 8 million. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2016 Oct;29(7):780–6.
5. Bufler P, Ehringhaus C, Koletzko S. Dumping syndrome: a common problem following Nissen fundoplication in young children. *Pediatr Surg Int*. 2001 Jul;17(5–6):351–5.
6. van Beek AP, Emous M, Laville M, Tack J. Dumping syndrome after esophageal, gastric or bariatric surgery: pathophysiology, diagnosis, and management. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2017 Jan;18(1):68–85.
7. Borgnon J, Tounian P, Auber F, Larroquet M, Boeris Clemen F, Girardet JP, et al. Esophageal replacement in children by an isoperistaltic gastric tube: a 12-year experience. *Pediatr Surg Int*. 2004 Dec;20(11–12):829–33.
8. Holschneider P, Dübbers M, Engelskirchen R, Trompelt J, Holschneider AM. Results of the operative treatment of gastroesophageal reflux in childhood with particular focus on patients with esophageal atresia. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Kinderchir*. 2007 Jun;17(3):163–75.
9. Michaud L, Sfeir R, Couttenier F, Turck D, Gottrand F. Dumping syndrome after esophageal atresia repair without antireflux surgery. *J Pediatr Surg*. 2010 Apr;45(4):E13–15.
10. European Union. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. *Eur J Health Law*. 2008 Jul;15(2):223–50.
11. Guthrie RA, Guthrie DW, Murthy DY, Jackson RL, Lang J. Standardization of the oral glucose tolerance test and the criteria for diagnosis of chemical diabetes in children. *Metabolism*. 1973 Feb;22(2):275–82.
12. Anderson KD, Guzzetta PC. Treatment of congenital microgastria and dumping syndrome. *J Pediatr Surg*. 1983 Dec;18(6):747–50.
13. Bizzarri C, Cervoni M, Crea F, Cutrera R, Schiavino A, Schiaffini R, et al. Dumping syndrome: an unusual cause of severe hyperinsulinemic hypoglycemia in neurologically impaired children with gastrostomy. *Minerva Pediatr*. 2011 Feb;63(1):67–71.
14. Vinograd I, Udassin R, Beilin B, Neuman A, Maayan C, Nissan S. The surgical management of children with familial dysautonomia. *J Pediatr Surg*. 1985 Dec;20(6):632–6.
15. Calabria AC, Gallagher PR, Simmons R, Blinman T, De León DD. Postoperative surveillance and detection of postprandial hypoglycemia after fundoplasty in children. *J Pediatr*. 2011 Oct;159(4):597–601.e1.
16. Samuk I, Afriat R, Horne T, Bistrizter T, Barr J, Vinograd I. Dumping syndrome following Nissen fundoplication, diagnosis, and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996 Oct;23(3):235–40.
17. Ueda K, Mizumoto H, Shibata H, Miyauchi Y, Sato M, Hata D. Continuous glucose monitoring for suspected dumping syndrome in infants after Nissen fundoplication. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. 2013 Dec;55(6):782–5.
18. Ng DD, Ferry RJ, Kelly A, Weinzimer SA, Stanley CA, Katz LE. Acarbose treatment of postprandial

hypoglycemia in children after Nissen fundoplication. *J Pediatr.* 2001 Dec;139(6):877–9.

19. Ralphs DN, Thomson JP, Haynes S, Lawson-Smith C, Hobsley M, Le Quesne LP. The relationship between the rate of gastric emptying and the dumping syndrome. *Br J Surg.* 1978 Sep;65(9):637–41.
20. Griffiths AD. Association of hypoglycaemia with symptoms in the newborn. *Arch Dis Child.* 1968 Dec;43(232):688–94.
21. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ.* 1988 Nov 19;297(6659):1304–8.
22. Borovoy J, Furuta L, Nurko S. Benefit of uncooked cornstarch in the management of children with dumping syndrome fed exclusively by gastrostomy. *Am J Gastroenterol.* 1998 May;93(5):814–8.

CENTRE HOSPITALIER REGIONAL UNIVERSITAIRE DE LILLE

**Centre de Référence des Affections Congénitales et Malformatives de
l'Œsophage.**

PROTOCOLE DUMPING SYNDROME

Document Source

Initiales du patient -
1^{ère} lettre du nom - 1^{ère} 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

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 \geq 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

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

VISITE D'EVALUATION

Informations sur le patient

Age du patient |.....|.....| mois et |.....|.....| jours

- Taille : , cm Poids : , kg PC :
cm

<u>RECHERCHE DU DUMPING SYNDROME</u>

Hyperglycémie provoquée par voie orale

Heure du dernier repas (examen à réaliser à jeun) : |.....|.....| h |.....|.....| min

Dose de glucose donnée : |.....|.....|,|.....|.....| g
(1,75 g/kg soit 30g dans 100ml d'eau avec dose maximale 75g)

Temps	Heure	Dosage glucose	Glycémie	Insulinémie
T0				
T30				
T60 (1h)				
T90 (1h30)				
T120 (2h)				
T180 (3h)				
T240 (4h)				

Prise en charge de la douleur : Oui Non

Précisez :

.....
.....

Conclusion après l'HGPO

Hyperglycémie provoquée orale anormale : Oui Non

Thérapeutique proposée:

Aucune

Maizéna

NEDC

Ascarbose

Annexe 2. Lettre d'information aux parents et formulaire de consentement

Note d'information pour les participants à la recherche biomédicale intitulée
Fréquence de survenue d'un Dumping Syndrome après opération de
l'atrésie de l'œsophage de type III ou IV

Promoteur : CHRU de Lille
Investigateur coordonnateur : Dr Laurent Michaud
Hôpital Jeanne de Flandre
59037 Lille Cedex

Madame, Monsieur,

Le présent document décrit l'étude à laquelle nous vous proposons de faire participer votre enfant. Il résume les informations actuellement disponibles en répondant aux différentes questions que vous pouvez vous poser dans le cadre de la participation de votre enfant à cette recherche.

1) Pourquoi nous propose t-on la participation de notre enfant à cette étude?

Le dumping syndrome se caractérise par des symptômes variés survenant immédiatement après le repas pouvant associer pleurs, pâleur, maux de ventre, irritabilité, diarrhées motrices, accélération du rythme cardiaque, difficultés alimentaires. Après 2 à 3 heures, des symptômes tardifs peuvent apparaître qui sont secondaires à une baisse de taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) à type de pâleur, somnolence, malaise ou baisse du tonus. A long terme, le dumping syndrome peut provoquer un retard de croissance, ou se manifester par une perte d'appétit.

La cause du dumping syndrome demeure inconnue mais on implique des lésions nerveuses soit liées à la maladie elle-même, soit secondaires à l'intervention chirurgicale.

Pour l'instant, l'état actuel de nos connaissances ne nous permet pas de savoir combien d'enfants présenteraient ce trouble. Néanmoins l'expérience montre que la plupart des enfants présentent des troubles digestifs aspécifiques quelques semaines à quelques mois après leur opération d'atrésie de l'œsophage. Il serait donc important de savoir si ces troubles sont liés à un dumping syndrome, d'autant plus que le traitement est simple, efficace et inoffensif.

2) Quel est l'objectif de la recherche ?

Le but de l'étude est d'évaluer la fréquence de la survenue du dumping syndrome chez les enfants atteints d'une atrésie de l'œsophage de type III opérés en période néonatale, vers l'âge de 3 mois.

Nous évaluerons également les types des symptômes présents chez les patients afin de mieux repérer les enfants atteints de dumping syndrome, et vérifierons s'il existe une relation entre le mode opératoire et la survenue du syndrome.

3) Comment va se dérouler la recherche ?

- Dans un premier temps, lors d'une pré-visite en période néonatale (avant la sortie d'hospitalisation) les tenants et aboutissants de l'étude vous seront réexpliqués. Aucun prélèvement ne sera réalisé à ce moment là. Si vous acceptez de participer à l'étude, des renseignements sur l'histoire de votre enfant, ses antécédents, les modalités de prise en charge opératoire, ses données physiques seront recueillies.
- Dans un deuxième temps, lors d'une visite de contrôle à l'âge approximatif de 3 mois \pm 15 jours (organisée dans le cadre du suivi habituel de votre enfant) nous remplirons un questionnaire concernant les données physiques de votre enfant les symptômes cliniques qu'il présente et nous procéderons au test diagnostic dumping syndrome (recueil de données anamnésiques, cliniques, antécédents et traitements médicaux – aucune donnée sensible n'est collectée)

Le test diagnostic (le test d'hyperglycémie provoquée orale): ce test correspond à l'ingestion d'une quantité fixe de sucre puis au dosage des glycémies et des taux d'insuline dans le sang, à des intervalles de temps réguliers, pendant 4 heures. Il sera réalisé en hôpital de jour.

L'enfant doit avaler une quantité définie et fixe d'une solution sucrée. L'enfant doit être à jeun depuis 4h pour pouvoir réaliser ce test. Nous doserons un taux de glucose veineux et un taux d'insuline aux temps suivants : 0, 30, et au moment où une hypoglycémie est suspectée. Il s'agit pour ce test d'une vraie prise de sang dans des tubes de 2mL, remplis incomplètement, afin que le volume de sang prélevé soit minimal et n'excède pas 1% du volume de sang total de votre enfant.

Des glycémies capillaires seront réalisées à l'ingestion du sucre puis à 30, 60, 90, 120, 180 et 240 minutes.

Tous les prélèvements de sang seront réalisés à partir de la même voie veineuse ; cela signifie que votre enfant ne sera pas « piqué » à chaque prélèvement, mais uniquement pour le premier, puis un petit cathéter souple en plastique sans aiguille, sera laissé en place pour permettre les prélèvements suivants. Une nouvelle piqûre ne sera réalisée que si le cathéter ne peut pas être réutilisé c'est-à-dire s'il se bouche ou s'il bouge. Dans tous les cas, avant de procéder aux prises de sang, on utilisera un patch d'anesthésie pour limiter la sensation de piqûre.

Des contrôles glycémiques capillaires et/ou veineux supplémentaires sont susceptibles d'être réalisés :

- En cas de signes cliniques évocateurs d'anomalies glycémiques : (agitation, hypotonie, somnolence, diarrhée...), un contrôle de glycémie capillaire sera réalisé. Si la glycémie capillaire est supérieure à 0.6, le test est poursuivi avec un nouveau contrôle de glycémie capillaire réalisé à chaque nouveau prélèvement sanguin ou en cas de majoration des symptômes.

- En cas de glycémie capillaire inférieure à 0.6, une glycémie veineuse de contrôle est prélevée de façon systématique et un biberon ou une tétée est proposé à l'enfant additionné de maïzena à la posologie de 0,5 g/ kg de poids (mélangée au biberon ou administrée diluée dans un peu d'eau juste avant la tétée). La glycémie capillaire est alors contrôlée toute les 30 minutes pendant 240 minutes. Si des hypoglycémies sont à nouveau constatées, les doses de maïzena sont augmentées de 0.25 g/Kg de poids par biberon jusqu'à normalisation des cycles.

- En cas de symptômes majeurs (troubles de consciences) un resucrage par voie veineuse peut être réalisé : sérum glucosé 30 %, 1ml/kg.

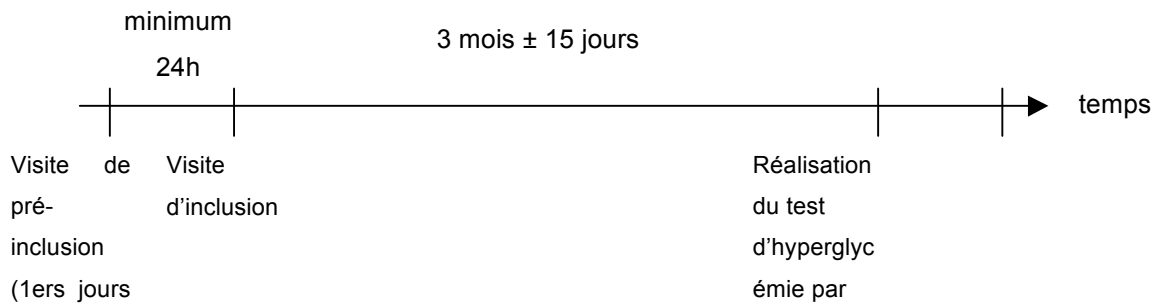
Les prélèvements seront réalisés dans un environnement rassurant pour l'enfant : dans les bras des parents, avec une puéricultrice ou infirmière expérimentée, et pendant une tétée ou un repas en ce qui concerne la glycémie capillaire de H0.

Tous les prélèvements seront détruits à la fin de l'étude.

En cas de confirmation du dumping syndrome, un traitement adéquat sera proposé à votre enfant.

La durée totale de l'étude est de trois ans et neuf mois. La durée de suivi pour chaque patient est comprise entre deux et trois mois.

Schéma de l'étude :



4) Que se passera-t-il à la fin de ma participation à cette recherche ?

Le suivi ultérieur se fera en dehors de l'étude et sera assuré par le pédiatre référent de votre enfant.

5) Quels sont les bénéfices attendus ?

Cette étude nous permettra d'avoir une meilleure connaissance du dumping syndrome au sein de notre population et d'optimiser la prise en charge des patients. La recherche systématique d'un dumping syndrome chez tous les enfants opérés à la naissance d'une atrésie de l'œsophage permettrait de proposer un traitement nutritionnel adéquat et d'améliorer la qualité de vie des patients en évitant les complications du dumping syndrome.

6) La recherche comporte-t-elle des risques, des effets indésirables et/ou des contraintes particulières ?

Votre enfant fera l'objet d'une surveillance particulière en raison de sa participation à cette étude.

La douleur lors des prélèvements sera prise en compte et des mesures antalgiques adéquates seront adoptées tant que possible.

Il existe un risque d'hypoglycémie symptomatique ou biologique qui sera surveillé lors de la première visite suite à un repas habituel de l'enfant, mais aussi lors de la deuxième visite après ingestion d'un produit sucré.

L'enfant sera étroitement surveillé et en cas de manifestations d'hypoglycémie un protocole bien précis permettra de diminuer les symptômes et rétablir une glycémie normale.

A part la douleur lors des prélèvements sanguins de glycémie capillaire (piqûre du bout du doigt) et veineuse (prise de sang) et le risque d'hypoglycémie, il n'y a pas d'autres risques relatifs à la participation à cette étude.

7) Existe-t-il des alternatives au traitement/à la prise en charge ?

Si vous n'acceptez pas que votre enfant participe à cette étude, une visite de contrôle aura également lieu, à 3 mois environ, comme prévu par le Programme National de Diagnostic de Soins de l'Atrésie de l'œsophage (PNDS atrésie de l'œsophage) mais aucun test de dépistage ne sera réalisé. La surveillance de votre enfant suivra alors les recommandations actuelles du PNDS soit des consultations par le pédiatre et/ou le chirurgien qui suivent votre enfant (+/- la psychologue, la diététicienne et l'orthophoniste) à l'âge 1, 3, 6, 12, 18, 24, 36 mois, 6 ans puis tous les 2 ans.

8) Quelles sont les conditions de participation à la recherche ?

Afin de pouvoir participer à cette étude, votre enfant doit être affilié(e) à un régime obligatoire d'Assurance Maladie ou ayant droit d'un assuré social.

La participation de votre enfant à cette étude nécessite que nous informions son pédiatre/médecin traitant, sauf si vous le refusez.

Si vous acceptez que votre enfant participe à cette étude, il ne pourra pas participer à une autre recherche pendant toute la durée de cette étude.

Nous vous informons que la participation de votre enfant implique qu'il soit inscrit dans le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales prévues par l'article L1121-16 du code de la santé publique. Vous avez la possibilité de vérifier auprès du ministère de la santé, l'exactitude des données le concernant présentes dans ce fichier ainsi que la destruction de ces données au terme du délai prévu par la loi.

9) Quels sont nos droits dans le cadre de la participation de notre enfant à cette recherche ?

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser la participation de votre enfant à cette recherche sans avoir à vous justifier et sans que cela ne modifie la relation de soin existant avec l'équipe médicale le prenant en charge.

Vous n'êtes pas obligé de nous donner votre décision tout de suite ; vous disposez du temps que vous estimez nécessaire pour prendre votre décision (au moins 24h).

En cas d'acceptation, vous pourrez à tout moment revenir sur votre décision, sans nous en préciser la raison, et sans que cela n'altère la qualité des soins qui sont dispensés à votre enfant.

Par ailleurs, vous pourrez obtenir au cours ou à l'issue de la recherche, communication de des données de santé de votre enfant détenues par votre médecin.

Dans le cadre de la recherche, un traitement des données personnelles de votre enfant sera mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de l'étude au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales concernant votre enfant ou tout autre type de données existantes seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou société agissant pour son compte en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code et ses initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises. Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous a proposé de faire participer votre enfant à cette étude.

Si vous le souhaitez, vous obtiendrez communication des résultats globaux de l'étude à la fin de celle-ci (il vous suffira d'adresser un courrier précisant vos coordonnées au centre de référence des affections congénitales et malformatives de l'œsophage de l'enfant, Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille, Avenue Eugène Avinée 59037 Lille, cedex.

Vous n'aurez à supporter aucune charge financière supplémentaire du fait de la participation de votre enfant à cette étude.

10) Le CHRU de Lille est-il autorisé à réaliser ce type de recherche?

Oui, en application de la loi, cette étude a été autorisée par l'ANSM¹, le 18 Juin 2010 ; elle a également reçu, le 8 Juin 2010 un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Nord Ouest IV, organisme officiel et indépendant qui a vocation à protéger la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

En outre, le CHRU de Lille, en sa qualité de promoteur, a souscrit une assurance pour la réalisation de cette étude. (SHAM – n° de police 127.795)

¹ AFSSAPS: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Autorité de santé ayant notamment pour mission d'autoriser, de suivre et de contrôler le déroulement de la recherche.

11) A qui dois-je m'adresser en cas de questions ou de problèmes ?

Vous pouvez poser toutes les questions que vous souhaitez, avant, pendant et après l'étude en vous adressant à :

-Dr / Pr Tél :

Nous vous remercions de parapher chaque page de ce document (réalisé en quatre exemplaires), afin d'attester que vous l'avez lu et compris. Si vous êtes d'accord pour que l'enfant participe à cette étude, nous vous remercions de bien vouloir donner votre autorisation écrite en signant le formulaire ci-après.

Consentement pour les participants à la recherche biomédicale intitulée
Fréquence de survenue d'un Dumping Syndrome après opération de l'atrésie de
l'œsophage de type III

Promoteur : CHRU de Lille
Investigateur coordonnateur : Dr Laurent Michaud
Hôpital Jeanne de Flandre
59037 Lille Cedex

Je, soussigné (e)

M^e, M^{lle} (*nom, prénom*) (*Mère titulaire de l'autorité parentale, ou autre
représentant légal* [barre mention inutile])

Et

Je soussigné

M. (*nom, prénom*) (*Père titulaire de l'autorité parentale, ou autre représentant légal*
[barre mention inutile])

**Accepte librement et volontairement que l'enfant « (*nom, prénom*) » participe à la
recherche biomédicale intitulée « *Fréquence de survenue d'un Dumping Syndrome après opération de
l'atrésie de l'œsophage de type III* »**

dont le CHRU de Lille est promoteur et qui m'a été proposée par le Docteur/Professeur (*nom,
coordonnées*).....

Etant entendu que :

- Le médecin qui m'a informé et a répondu à toutes mes questions, m'a précisé que ma décision est libre et
que l'enfant est libre de refuser cette participation sans que la relation de soins avec l'équipe médicale ne soit
altérée.

- J'ai été clairement informé (e) des éléments suivants : But de la Recherche- Méthodologie- Durée de ma
participation- Bénéfices attendus- Contraintes- Risques prévisibles et j'ai réexpliqué ces informations à
l'enfant, en concertation avec le médecin.

- J'ai bien compris dans la note d'information qui m'a été remise que pour pouvoir participer à cette recherche l'enfant doit être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou ayant-droit d'un assuré social. Je confirme que c'est bien le cas,

- Il m'a été clairement précisé que je peux retirer à tout moment mon consentement sans me justifier et sans que cela ne porte atteinte à la qualité des soins qui sont dispensés à mon enfant, en informant préalablement le médecin.

- Si l'enfant et moi le souhaitons, nous serons informés par le médecin des résultats globaux de cette recherche selon les modalités figurant dans la note d'information qui m'a été remise,

- Mon consentement ne décharge en rien le médecin et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Fait à, le.....

Signature du père, titulaire de l'autorité parentale :

(J'atteste être le seul titulaire de l'autorité parentale : barrer si inutile)

Signature de la mère, titulaire de l'autorité parentale :

(J'atteste être le seul titulaire de l'autorité parentale : barrer si inutile)

Signature du médecin investigateur ou du médecin qui le représente (barrer la mention inutile) :

Le présent formulaire ainsi que la note d'information sont réalisés en quatre exemplaires, dont deux sont remis aux parents. Les autres exemplaires seront conservés par l'investigateur et par le promoteur.

AUTEUR : Nom : GOTTRAND AUMAR **Prénom :** Madeleine

Date de Soutenance : 17 Mars 2017

Titre de la Thèse : Fréquence de survenue du dumping syndrome dans l'atrésie de l'œsophage

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Pédiatrie – Atrésie de l'œsophage – Complication métabolique

DES + spécialité : Pédiatrie

Mots-clés : Atrésie de l'œsophage, nourrisson, dumping syndrome, dépistage, complication chirurgicale

Résumé :

Contexte : Le Dumping Syndrome (DS), est une complication décrite le plus souvent dans les suites post opératoires d'une chirurgie antireflux. Un DS a été diagnostiqué chez deux enfants opérés d'une AO, sans autre intervention que la chirurgie initiale réparatrice. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la fréquence du DS à l'âge de 3 mois chez des enfants, opérés d'une AO de type III ou IV à la naissance. Les objectifs secondaires étaient de décrire les symptômes et caractéristiques cliniques des enfants présentant un DS et de rechercher les facteurs de risque de DS dans l'AO. **Méthode :** Il s'agissait d'une étude multicentrique, prospective, internationale incluant pour la réalisation d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) à 3 mois \pm 15 jours de vie des nourrissons atteints d'AO type III ou IV. Les caractéristiques cliniques et chirurgicales étaient relevées à la naissance et lors de la réalisation de l'HGPO. **Résultats :** Trente huit patients bénéficiaient d'une HGPO parmi lesquels 11 (29%) présentaient un DS. Aucune des caractéristiques cliniques (poids de naissance, prématurité, malformations associées, support nutritionnel entéral) ou de réalisation de la chirurgie relevées n'étaient statistiquement associées avec la survenue d'un DS. La présence de signes cliniques de dumping précoces ou de signes cliniques de dumping tardifs était significativement associée à un DS respectivement précoce ou tardif ($p=0,035$), mais ces signes n'étaient pas pathognomoniques de DS. **Conclusion :** Le DS est fréquent chez l'enfant opéré d'une AO. Les enfants présentant un DS n'ont pas de profil particulier et aucun facteur de risque de survenue d'un DS n'a été mis en évidence. Nous recommandons une recherche systématique du DS à 3 mois, chez tout nourrisson suivi pour une AO.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Pr Dominique Turck

Assesseurs :

Monsieur le Pr Régis Hankard

Monsieur le Pr David Séguy

Monsieur le Dr Laurent Michaud