



FIMATHO

Filière des maladies rares abdomino-thoraciques



Centre de référence des affections chroniques
et malformatives de l'œsophage



RESTRIMIS 2

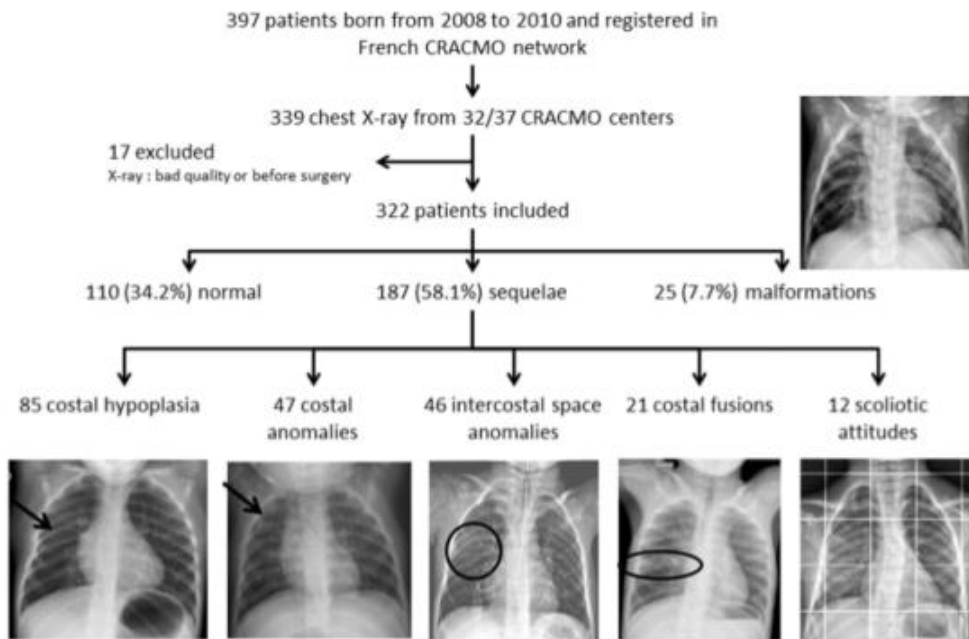


EVALUATION DU RETENTISSEMENT
RESPIRATOIRE DES ANOMALIES DE LA PAROI
THORACIQUE CONSÉCUTIVES À LA CURE
CHIRURGICALE CLASSIQUE OU MINI-
INVASIVE DES ATRÉSIES DE L'ŒSOPHAGE

UNE ÉTUDE SUR LE REGISTRE NATIONAL CRACMO

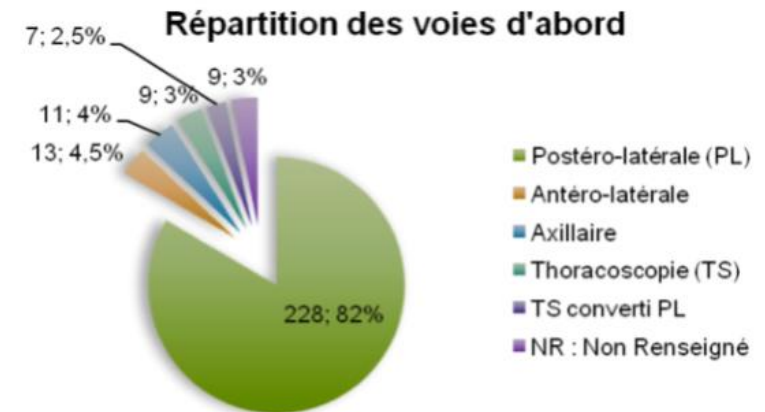
INVESTIGATEUR PRINCIPAL: SERVICE DE CHIRURGIE PÉDIATRIQUE DU CHU D'ANGERS

CONTEXTE RESTRIMIS 1 (2019-24)

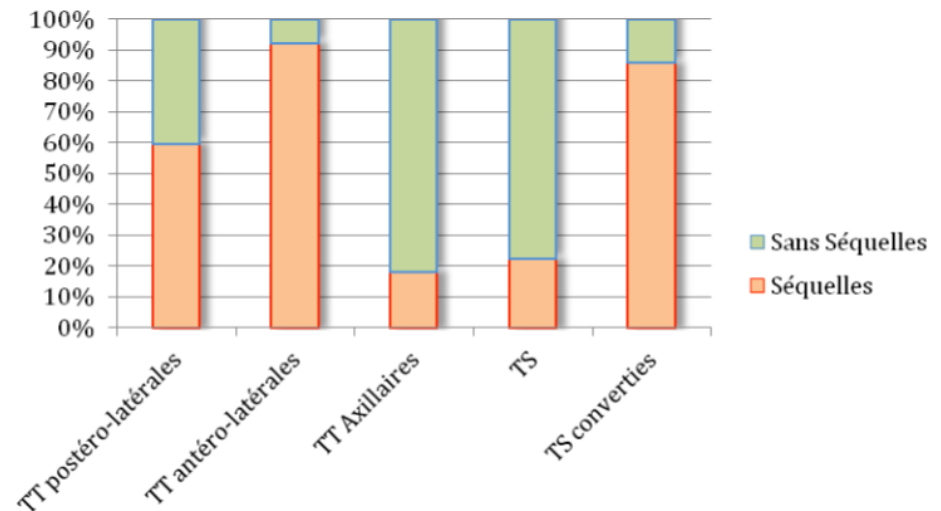


F. Bastard et al. / Journal of Pediatric Surgery 53 (2018) 605–609

2/3 des patients porteurs d'une atrésie œsophagienne ont des anomalies squelettiques
90% d'entre elles sont des séquelles de la chirurgie thoracique



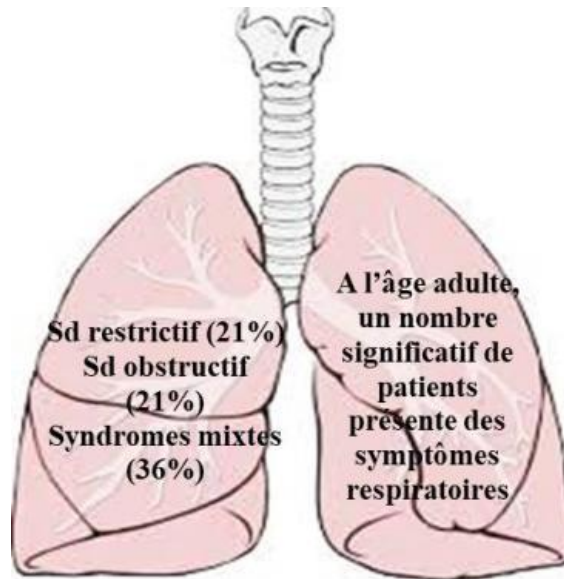
Période 2008-2013
~6% de thoracoscopies



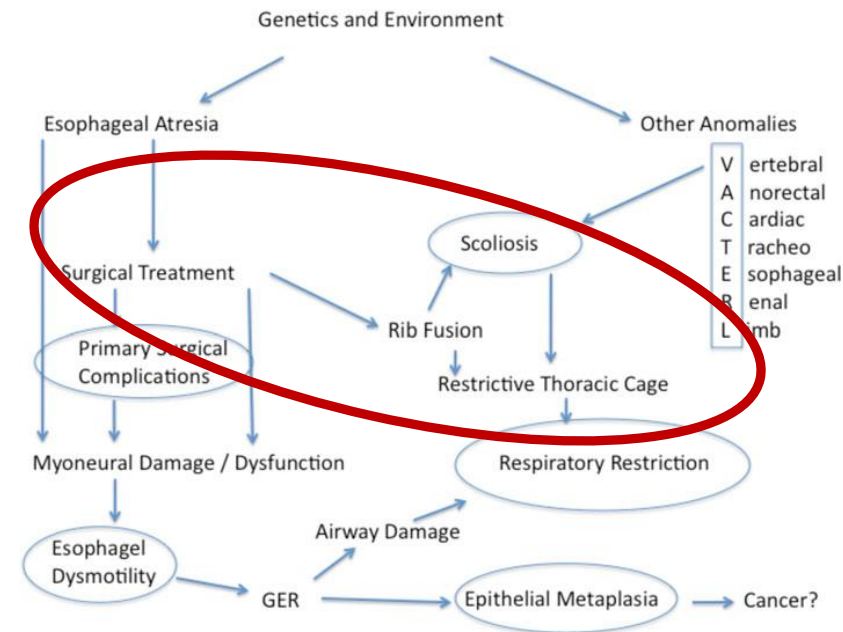
Seulement 22% de séquelles pariétales après thoracoscopie
vs 66% après thoracotomie

F. Bastard, thèse pour le diplôme de Docteur en médecine, Université d'Angers, 2016

CONTEXTE RESTRIMIS 1 (2019-24)



Sistonen et al., *Pediatr Surg Int* (2011) 27:1141–1149



MULTI-ETHNIC REFERENCE VALUES FOR SPIROMETRY FOR THE 3–95 YEAR AGE RANGE: THE GLOBAL LUNG FUNCTION 2012 EQUATIONS:

Report of the Global Lung Function Initiative (GLI), ERS Task Force to establish improved Lung Function Reference Values

Eur Respir J. 2012 December ; 40(6): 1324–1343

→ RestriMIS 1 : Impact de la voie d'abord chirurgicale de la cure d'AO sur le pronostic respiratoire à l'âge scolaire

→ Etude nationale multicentrique **rétrospective** (2008-13)

- ✓ Accord du Comité d'Ethique du CHU d'Angers # 2019/02
- ✓ Accord du Comité Scientifique du CRACMO (2019)
- ✓ MR004 (CNIL)
- ✓ ClinicalTrial.gov NCT04136795



FIMATHO

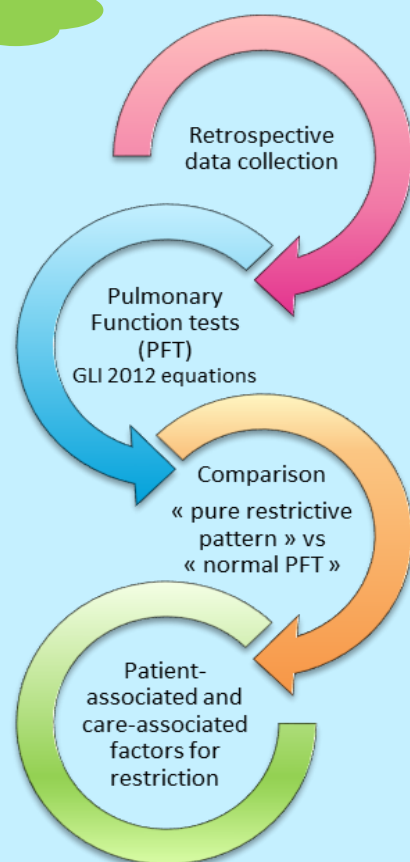


MULTICENTRE RETROSPECTIVE ANALYSIS OF LUNG FUNCTION IMPAIRMENT AND RISKS FOR RESTRICTIVE SYNDROME DURING CHILDHOOD AFTER TYPE III ESOPHAGEAL ATRESIA REPAIR.

Subjects

- ✓ 503 patients born with type III esophageal atresia
- ✓ 26 Pediatric surgery departments
- ✓ Inclusion period: 2008-2013

Methods



Results

Eligible patients
n = 503

Patients with interpretable PFT
n = 216

Normal pulmonary function
n = 137 (63.4%)

Pure restrictive pattern
n = 58 (26.9%)

Mixed pattern
n = 10 (4.6%)

Pure obstructive pattern
n = 11 (5.1%)

“Let's work on improving care standardization, even with national protocols already in place”

Patient –associated factors for restriction OR (95%CI)

Caucasian origin	4.34 [1.22 – 15.38]
Tracheomalacia	3.91 [1.68-9.01]
Cardiac malformation	5.29 [2.15-13.02]
Neonatal GERD	2.19 [1.01-4.73]

Care-associated factors for restriction

Pulmonary acute treatment	4.17 [1.30-18.52]
---------------------------	-------------------

Care-associated factors not associated with restriction (multivariate analysis)

Thoracic surgical approach (right thoracotomy)	95% vs 97%, p = 0.45
Other thoracic surgeries	32.7% vs 10.9%, p = 0.0007
Esophageal dilations	45% vs 31%, p = 0.07
Fundoplication	14% vs 7%, p = 0.16
Postoperative chest wall abnormalities	73% vs 69%, p=0.84
Pulmonary chronic treatment	48% vs 39%, p = 0.27

- ✓ Angers University Hospital IRB approval # 2019/02
- ✓ ClinicalTrials.gov NCT04136795

Conclusions

In contrast to surgical approaches or chest wall abnormalities, neonatal esophageal atresia - associated conditions appear to be associated with a restrictive pattern during childhood.

CONCLUSION RESTRIMIS 1 (2019-24)

Problèmes rencontrés:

- seulement 6,8% de thoracoscopies : chiffre attendu pour l'époque.
- **et seulement 43% d'EFR réalisées** : chiffre non attendu car recommandations du PNDS...

Ceux à qui on fait des EFRs ont plus de problèmes respiratoires... mais sont aussi mieux suivi par ailleurs sur le plan des examens complémentaires.

S'il ne semble pas y avoir d'association entre syndrome restrictif et séquelles pariétales, le lien avec la voie d'abord chirurgicale n'a pas pu être établi!

→ à refaire !?



DESIGN

RESTRIMIS 2 (2025-29)

- **Méthodologie de recherche**

- **RIPH 3** : Recherches Impliquant la Personne Humaine - sans risque
- Etude **multicentrique** nationale, **prospective**, ouverte
- **Comparative**, avec 2 groupes parallèles (groupe thoracotomie et groupe thoracoscopie)
- Utilisant comme design d'étude une émulation d'un essai cible (émulation d'un essai randomisé).

- **Objectif principal**

- Evaluer l'existence d'un syndrome restrictif pulmonaire chez les patients porteurs d'une atrésie de l'œsophage (AO) de type 3 en fonction du type de voie d'abord chirurgicale réalisée (conventionnelle ou mini-invasive).

- Taux de syndrome restrictif suivant le type de voie d'abord chirurgicale (conventionnelle ou mini-invasive), défini par les données spirométriques / pléthysmographie :

VEMS/CVF > -1.64 Z-score & TLC < -1.64 z-score

ATS/ERS-GLI (American Thoracic Society & European Respiratory Society - Global Lungs Initiative), rev. 2022.

MÉTHODOLOGIE RESTRIMIS 2 (2025-29)

- **Objectifs secondaires**

- Quantifier l'importance du syndrome restrictif. Rechercher d'autres altérations respiratoires (syndromes obstructifs et mixtes);
- Evaluer la qualité de vie respiratoire associée (PedsQL enfants et proxi, EA-QoL enfants et parents, CFQ-R enfants et parents)
- Evaluer l'association entre les anomalies squelettiques thoraciques retrouvées sur les radiographies thoraciques et le retentissement pulmonaire ;
- Evaluer l'existence d'un lien de cause à effet du syndrome restrictif avec la voie d'abord chirurgicale utilisée ;
- Rechercher les facteurs potentiellement associés au syndrome restrictif ou les facteurs protecteurs (nutritionnels, activité sportive, qualité de vie, impact des malformations associées) ;
- Mesurer le taux de complications postopératoires et la ou les ré-interventions nécessaires, et le taux de mortalité.

MÉTHODOLOGIE RESTRIMIS 2 (2025-29)

Population cible

Enfants opérés en France d'une atrésie de l'œsophage de type III (hors long gap) né entre 2017 et 2021

Données RENATO: 746 patient éligibles; 199 thoracoscopies (27%) dont 149 non converties (20%).

Critères d'inclusion

Groupe thoracoscopie (120 patients):

- Enfant opéré en thoracoscopie d'AO de type 3 (hors long gap) selon la classification de Ladd
- Enfant inclus dans le registre RENATO
- Enfant âgé de 6 à 10 ans (+/- 6 mois)

Groupe thoracotomie (240 patients):

- Enfant opéré par thoracotomie d'AO de type 3 (hors long gap) selon la classification de Ladd
- Enfant inclus dans le registre RENATO
- Enfant âgé de 6 à 10 ans (+/- 6 mois)

Critères de non inclusion

- Malformation cardiaque ou pulmonaire diagnostiquée à la naissance et nécessitant une chirurgie
- Enfant ayant eu plus d'une intervention de chirurgie thoracique (réintervention pour AO, autre cause de chirurgie thoracique dont chirurgie cardiaque)
- Patient opéré dans un centre ne pratiquant exclusivement qu'une seule des deux voies d'abord.
- Refus de participation à la recherche

MÉTHODOLOGIE RESTRIMIS 2 (2025-29)

Inclusion

Centres investigateurs (centres de compétence CRACMO)

Centre promoteur

**Consultation
pluridisciplinaire
6-9 ans**

Recueil rétrospectif (eCRF)

- données périnatales
- données chirurgicales initiales et de suivi
- données anthropométriques à 6 et 12 mois

Analyses dans centre IP:

- Résultats EFRs (GLI 2022)
- Radio thoraciques (double lecture en aveugle)

Etude comparative cas-témoins

Thoracoscopie vs thoracotomie
Appariée sur facteurs confondants
Description des patients exclus de l'analyse (biais sélection)

Déroulé – type de la consultation

**Information
et signature
du
consentement
à l'étude**

Questionnaires de qualité de vie
- PedsQL 7-11 ans enfant et parents
- CFQ-R (centre de référence mucoviscidose)
- EA-QoL
- Aide possible par ARC

**Examens complémentaires inclus
dans le protocole de soins:**
- Radiographie du thorax
- EFRs

Entretien clinique pluridisciplinaire:
- Examen clinique global
- Mesure poids et taille
- Mesure de l'expansion thoracique (diamètres thoraciques en inspiration/expiration profondes)

- Adaptations thérapeutiques nécessaires

**Fin de la
participation
du patient à
l'étude**

ANALYSE STATISTIQUE RESTRIMIS 2 (2025-29)

Emulation d'un essai clinique randomisé → démarche d'inférence causale appropriée pour étudier la relation entre le type d'intervention chirurgicale réalisée et le syndrome restrictif pulmonaire chez les patients porteurs d'une AO III.

Appariement prospectif de chaque participant inclus dans l'étude appartenant au groupe thoracoscopie avec un participant du groupe thoracotomie selon le terme de naissance, le poids à la naissance, la présence d'une trachéomalacie et d'un RGO en période néonatale (ratio 1 :1). Calcul de la distance d'appariement par **score de propension**. Equilibre entre la distribution des caractéristiques des patients issus des 2 groupes évalué par la valeur du SMD (standardized mean differences).

Analyse par un **modèle de régression logistique combiné à l'utilisation des scores de propension** = prise en compte de l'ensemble des biais potentiels.

Analyse complétée par une analyse de sensibilité pour évaluer la robustesse des résultats (l'analyse sera **en intention de traiter et per protocol** et prendra en compte également les patients qui ont eu une conversion du type d'intervention chirurgicale) et pour prendre en considération l'incertitude concernant les paramètres d'intérêt parmi les données collectées.

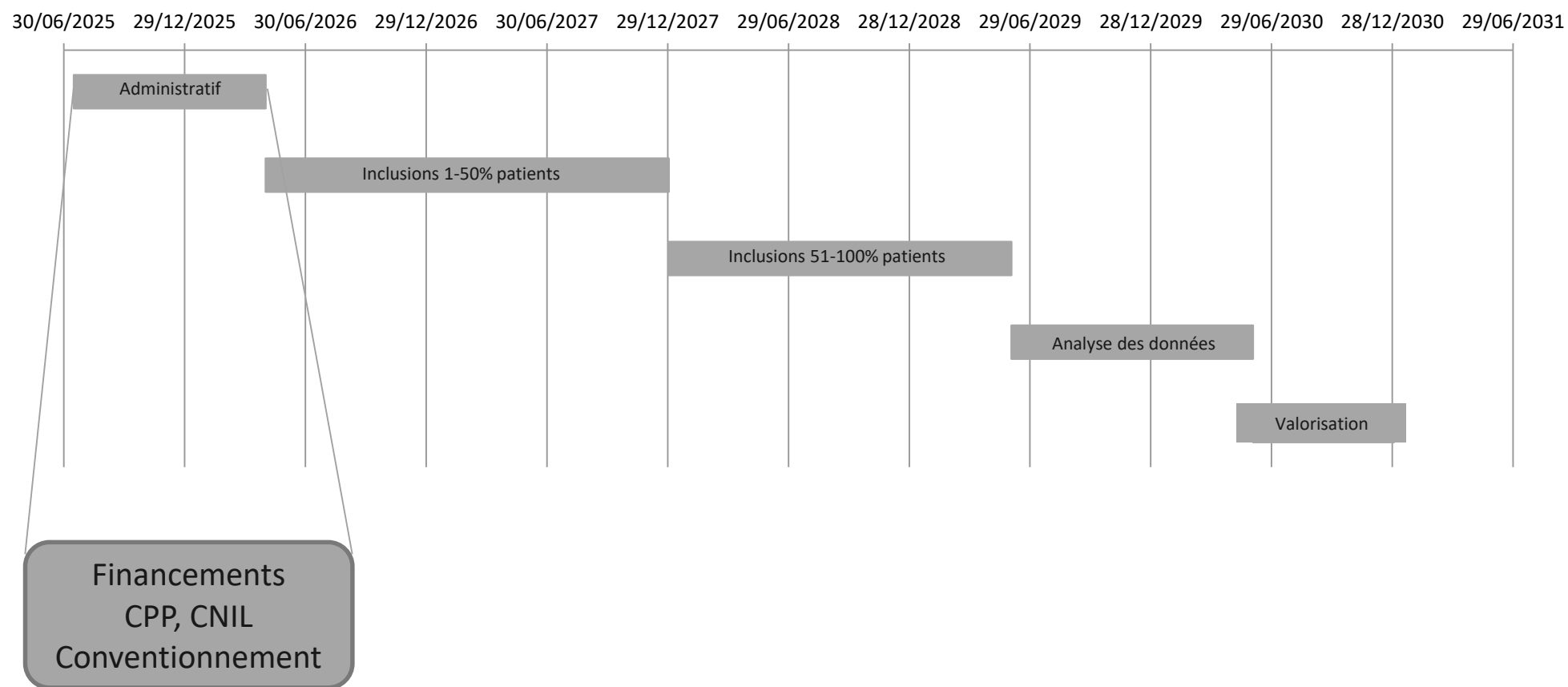
Analyse intermédiaire prévue à la moitié des inclusions pour évaluer la qualité des données collectées.

Réduire au minimum les données manquantes (une méthode d'imputation multiple sera mise en place si besoin pour évaluer la robustesse des résultats).

Prise en compte de la multiplicité des mesures par méthode de bootstrapping.

Utilisation du logiciel Stata (Stata, College Station, Texas, USA) et du logiciel R (version 4.1.1), au seuil de 5%.

PLANNING PRÉVISIONNEL RESTRIMIS 2 (2025-29)



DONNÉES PRATIQUES RESTRIMIS 2 (2025-29)

Financements:

Projet déposé au PHRC-N 2024 Résultats attendus en juillet 2025

Demandés: 322 123 €

Dont 1150 € pour CRACMO

Et 200 € / patient inclus par centre

Pour qu'un centre puisse participer à l'étude:

- Prendre en charge chirurgicalement des enfants pour AO
- Faire de la thoracotomie et de la thoracoscopie depuis 2017 (sinon biais effet centre)

NB: même si une seule thoracoscopie faite et même si les thoracosopies sont converties ☺

- Avoir un ARC/TEC sur site pouvant aider à l'inclusion et au recueil des données
- Etre volontaire pour prendre part à l'étude

BENEFICES ATTENDUS RESTRIMIS 2 (2025-29)

Une amélioration de la santé respiratoire

En identifiant l'impact des différentes approches chirurgicales (thoracotomie vs thoracoscopie) sur la fonction respiratoire, cette étude vise à guider les chirurgiens vers des techniques qui préservent mieux la fonction pulmonaire. Pour les enfants atteints d'atrésie de l'œsophage, cela pourrait signifier un risque réduit de développer des maladies pulmonaires restrictives et moins de problèmes respiratoires à long terme.

Des soins de suivi personnalisés

L'étude aidera les cliniciens à identifier précocement les enfants à risque plus élevé de complications respiratoires, permettant ainsi des suivis plus ciblés et plus fréquents. Cela pourrait prévenir l'évolution vers une insuffisance respiratoire chronique et conduire à des interventions plus précoces pour protéger la santé pulmonaire.

Des directives cliniques améliorées

Les résultats pourraient conduire à de nouvelles directives cliniques pour le traitement et le suivi à long terme des patients atteints d'atrésie de l'œsophage, améliorant ainsi la norme de soins à l'échelle nationale et internationale. Cela favoriserait l'homogénéisation de pratiques fondées sur des preuves dans la chirurgie pédiatrique.

Des avantages de santé publique à long terme

En préservant mieux la fonction pulmonaire chez ces patients, l'étude pourrait contribuer à améliorer les résultats globaux de santé publique. Les adultes qui maintiennent une bonne santé respiratoire sont susceptibles d'avoir une meilleure qualité de vie et de contribuer davantage à la société, avec moins d'absences professionnelles ou de handicaps liés à la santé.

Une réduction des coûts des soins de santé

Prévenir ou retarder l'apparition des maladies respiratoires chroniques chez les enfants pourrait réduire le besoin de soins médicaux à long terme, d'hospitalisations et de traitements. Cela permettrait de réduire les coûts des soins de santé, tant pour les familles que pour le système de santé.