

Université de Montréal

**L'évolution à long terme, le fonctionnement de l'intestin et la qualité de vie des patients
affectés par la maladie de Hirschsprung; étude prospective cas-témoins**

par Franziska Righini-Grunder

Programme des Sciences Biomédicales

Faculté de médecine

Mémoire présenté

à la Faculté de médecine

en vue de l'obtention du grade de maîtrise

en Sciences Biomédicales

Option médecine expérimentale

Août, 2019

© Franziska Righini-Grunder, 2019

Université de Montréal

Université de Montréal
Programme des Sciences Biomédicales
Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé
**L'évolution à long terme, le fonctionnement de l'intestin et la qualité de vie des patients
affectés par la maladie de Hirschsprung; étude prospective cas-témoins**

Présenté par
Franziska Righini-Grunder

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Massimiliano Paganelli
Président rapporteur

Christophe Faure
Directeur de recherche

Nicolas Pilon
Codirecteur

Mikael Bouin
Membre du jury

Résumé

Introduction

L'évolution à long terme de la maladie de Hirschsprung (HSCR) est souvent associée à des complications et à un dysfonctionnement de l'intestin, source de conséquences importantes sur la qualité de vie (QdV). L'objectif principal de cette étude est, dans une cohorte québécoise de HSCR, d'étudier la QdV en utilisant un outil spécifique et d'en déterminer les facteurs prédictifs.

Méthodes

Étude prospective de cohorte et cas-témoins. Les questionnaires 'HAQL' (QdV spécifique de HSCR), 'PedsQL' (QdV générale), sur le stress et sur la situation sociale ont été administrés, ainsi qu'un journal des selles. Le contenu en cortisol des cheveux (CCC) (mesure du stress chronique) a été quantifié par dosage immuno-enzymatique (ELISA).

Résultats

72 patients (72% garçons) et 117 contrôles (65% garçons) ont été analysés. L'âge médian [IQR1-IQR3] à l'inclusion était de 12,1 ans [8-17,5] et 12,6 ans [10,2-15,1] respectivement. La QdV liée à la santé globale était comparable entre les patients et les contrôles. Parmi les patients, la QdV spécifique à la HSCR mesurée par le HAQL était inférieure chez les enfants de 8 à 11 ans par rapport aux adolescents de 12 à 16 ans (valeurs moyenne $539,3 \pm 66,5/700$ vs. $622,6 \pm 54,6/700$; $p=0,002$). La dimension 'Continence fécale pendant la journée' était la plus affectée chez les patients âgés de 8 à 11 ans (valeur moyenne $52,6 \pm 25,3$ sur 100). Chez les patients 12 à 16 ans, la dimension la plus affectée était le 'Fonctionnement physique'. La prévalence de l'incontinence fécale mesurée chez les patients était de 85% chez les enfants, de 40% chez les adolescents et de 12% chez les adultes. Une association significative entre incontinence fécale et jeune âge était vu ($p < 0,0001$). Aucune association n'a été démontrée entre incontinence fécale et stress chronique (HCC, événements stressants) ou situation sociale chez les patients.

Conclusion

L'étude de la QdV par un outil spécifique de la HSCR est nécessaire pour une évaluation adéquate de l'état psychosocial dans cette population qui est à risque d'un dysfonctionnement de l'intestin à long terme.

Mots-clés : Maladie de Hirschsprung, qualité de vie, HAQL, incontinence fécale, contenu en cortisol des cheveux, stress chronique

Abstract

Introduction

Multimorbidity and bowel dysfunction are affecting patients with Hirschsprung disease (HSCR) on long-term follow-up, having an important impact on quality of life (QoL). The primary aim of this study is to evaluate the disease-specific QoL with determination of its predictive factors in a French-Canadian cohort of HSCR patients.

Methods

Prospective cohort and case-control study. The questionnaires 'HAQL' (disease-specific QoL questionnaire), 'PedsQL' (global health related QoL), 'Stressful life events', a questionnaire about the socio-economic state and a stool diary were requested to fill in. Hair cortisol concentration (HCC) (measure of chronic stress) was measured using an enzyme-linked immunosorbent assay kit (ELISA).

Results

72 patients (72% males) and 117 controls (65% males) were analyzed. Median [IQR1, IQR3] age at study inclusion was 12.1 years [8,17.5] in patients and 12.6 years [10.2,15.1] in controls. General health related QoL was comparable between patients and controls. In the patient's group, children 8 to 11 years reported lower disease-specific QoL than adolescents (12 to 16 years) (mean scores $539.3 \pm 66.5/700$ vs. $622.6 \pm 54.6/700$; $p=0.002$). The dimension 'Fecal continence during daytime' was the most affected one in children (mean score $52.6 \pm 25.3/100$) and the dimension 'Physical functioning' was the most affected one in adolescents. Prevalence of fecal incontinence/soiling in the patient's group was 85% in children, 40% in adolescents and 12% in adults. Younger age was associated with a higher prevalence of fecal incontinence ($p < 0.0001$). No association was seen between presence of fecal soiling/incontinence and chronic stress (HCC, Stressful life events) or social situation.

Conclusion

Disease-specific QoL investigation is mandatory in HSCR patients, to encounter and evaluate adequately psychosocial problems related to long term bowel dysfunction.

Keywords: Hirschsprung disease, HSCR, quality of life, HAQL, fecal incontinence, hair cortisol concentration, chronic stress

Table des matières

Résumé	3
Abstract	5
Table des matières	7
Liste des figures	10
Liste des abréviations	11
Dédicaces	13
Remerciements	14
Chapitre 1.....	15
Introduction	15
1.1. Informations générales et épidémiologie	15
1.2. Système nerveux entérique	16
1.2.1. Composition du système nerveux entérique.....	16
1.2.2. Les fonctions du système nerveux entérique	17
1.2.3. Embryopathogénèse du système nerveux entérique.....	18
1.3. Les gènes et voies de signalisation impliqués dans la HSCR	19
1.3.1. La voie de signalisation GDNF/RET et EDN3/EDNRB	19
1.3.2. Gènes autres que <i>RET</i> et <i>EDNRB</i> impliqués dans la HSCR	19
1.4. Présentation clinique	20
1.4.1. Symptômes et présentations cliniques associés à la HSCR	20
1.4.2. Les sous-types de HSCR	20
1.4.3. Anomalies et syndromes génétiques associées à la HSCR	21
1.5. Diagnostic	21
1.5.1. Biopsie du rectum	21
1.5.2. Manométrie anorectale	21
1.5.3. Lavement opaque	22
1.6. Traitement	22
1.6.1. La procédure de Swenson.....	22

1.6.2. La procédure de Duhamel.....	24
1.6.3. La procédure de Soave.....	25
1.7. Évolution après la chirurgie	26
1.7.1. Complications après la chirurgie.....	26
1.7.2. Résultats fonctionnels après la chirurgie.....	27
1.7.3. Qualité de vie	28
1.8. Le cortisol comme hormone de stress.....	29
Chapitre 2.....	31
Hypothèse.....	31
Chapitre 3.....	32
Objectifs.....	32
Chapitre 4.....	33
Méthodes.....	33
4.1. Design de l'étude	33
4.2. Patients et contrôles	33
4.3. Collection des données, outils et méthodes utilisés	34
4.4. Échantillonnage des spécimens biologiques chez les patients HSCR et chez les contrôles	37
4.5. Analyses statistiques	37
4.6. Éthique	38
Chapitre 5.....	39
Article	39
Abstract.....	41
Introduction	43
Methods.....	45
Results.....	50
Discussion.....	54
Conclusion	59
References.....	60

Figure legends.....	65
Tables	66
Figures.....	82
Chapitre 6.....	88
Discussion	88
Chapitre 7.....	95
Conclusion.....	95
Références bibliographiques.....	96

Liste des figures

Figure 1.1. A, B et C: Structure du système nerveux entérique	17
Figure 1.2. Illustration de la zone de transition.....	18
Figure 1.3. A-F. La procédure chirurgicale de Swenson.....	24
Figure 1.4. A-D. La procédure chirurgicale de Duhamel.....	25
Figure 1.5. A-G. La procédure chirurgicale de Soave.....	26

Liste des abréviations

ACTH : Hormone adrénocorticotropique

BACE2 : Beta-secretase 2 gène

CASQ2 : Calsequestrine 2 gène

CCC : Contenu en cortisol des cheveux

CCN : Cellules de la crête neurale

CHU : Centre hospitalier universitaire

CRF : Corticolibérine; Corticotropin-releasing factor

DSQ: Dossier santé Québec

EDN3 : Endothéline 3

EDNRB : Récepteur endothéline de type B

ERBB: Oncogène ErbB

GDNF : Glial cell-derived neurotrophic factor

HAEC : Entérocolite associée à Hirschsprung

HAPCs : 'High-amplitude propagating contractions'

HAQL : Questionnaire sur la qualité de vie spécifique pour la maladie Hirschsprung et les malformations anorectales

HSCR : Maladie de Hirschsprung

ITGB4 : Integrine beta 4 gène

IQR : Interquartile

NO : Oxyde d'azote

NRG : Neuregulin gène

PedsQL : Questionnaire sur la qualité de vie relié à la santé globale en pédiatrie

PLD1 : Phospholipase D1 gène

PTK2 : Proteine tyrosine kinase 2 gène

QdV : Qualité de vie

SNE : Système nerveux entérique

RET : Oncogène REarranged during Translocation

RRAI : Réflexe recto anal inhibiteur

Vs : versus

Dédicaces

Pour mon mari Luca qui m'a supporté en tout temps pendant la maîtrise et m'a motivé pour faire de la recherche. Et enfin pour mon bébé Olivier Nicola, qui se trouve heureusement en bonne santé.

Remerciements

J'adresse mes remerciements de tout cœur au Dr. Christophe Faure, qui m'a soutenu tout au long de la maîtrise en tant que mentor mais aussi en tant qu'extraordinaire scientifique. Un immense merci à mon co-directeur Nicolas Pilon et tous les collaborateurs et toutes les collaboratrices.

Merci pour la relecture critique de l'article écrit en anglais par la Dre Lara Hart.

Chers participants et participantes, chers parents, sans votre aide nous n'aurions pas pu réaliser ce projet de recherche, un projet qui nous a permis d'améliorer la prise en charge des patients atteints de la maladie Hirschsprung suivis au centre hospitalier universitaire Sainte Justine.

Chapitre 1

Introduction

1.1. Informations générales et épidémiologie

La maladie de Hirschsprung (HSCR), synonyme d'aganglionnose de l'intestin, est une maladie congénitale du système nerveux entérique (SNE). Elle est caractérisée par l'absence de cellules ganglionnaires au niveau des plexus myentériques et sous-muqueux de l'intestin, plus particulièrement du côlon. La cause de cette pathologie repose sur une migration incomplète, voire même absente, des cellules de la crête neurale dans le colon au cours du développement embryonnaire. Des anomalies de prolifération et de différenciation des cellules de la crête neurale jouent aussi un rôle majeur dans la pathogenèse de cette maladie [1].

La maladie de Hirschsprung est rare et survient dans environ 1 naissance sur 5 000. La prévalence et l'incidence sont cependant variables selon l'origine ethnique. Une des plus grandes études épidémiologiques, incluant 31 pays européens, a trouvé une prévalence de 1.09 sur 10 000 naissances avec une tendance à l'augmentation au fil du temps [2]. Les garçons sont quatre fois plus atteints que les filles. Puisque le SNE se développe principalement pendant le premier trimestre de la grossesse, l'incidence de la HSCR est la même chez les nouveau-nés à terme et les nouveau-nés prématurés.

Le nom de la maladie provient du Dr. Harald Hirschsprung qui a décrit en 1886 deux cas d'enfants probablement décédés des suites de cette maladie [3, 4].

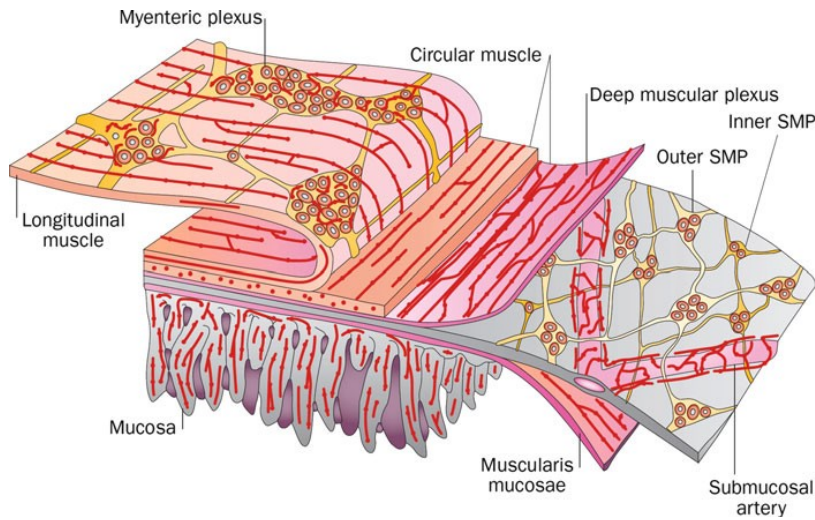
La maladie est mortelle sans traitement qui est chirurgical. L'évolution, après la chirurgie initiale, est associée à des complications et des conséquences fonctionnelles qui nécessitent un suivi rapproché à long terme.

1.2. Système nerveux entérique

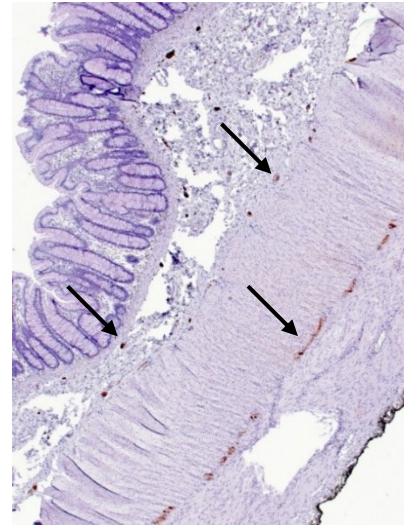
1.2.1. Composition du système nerveux entérique

Le SNE est une dépendance complexe du système nerveux périphérique. C'est en raison de cette complexité que l'on surnomme le SNE le deuxième cerveau. Le SNE est présent partout dans le tractus gastro-intestinal, de l'œsophage jusqu'au colon incluant la toute dernière partie, le rectum. Dans tout l'intestin le SNE est principalement représenté par des cellules gliales et des neurones, bien organisées dans des plexus de ganglions, qui sont situés dans la paroi de l'intestin: le plexus myentérique et le plexus sous-muqueux. Le plexus myentérique est situé entre la couche de muscle lisse circulaire et la couche de muscle lisse longitudinale. Le plexus sous-muqueux est situé dans la couche sous-muqueuse, entre la muqueuse et le muscle lisse de l'intestin (figure 1.1. A, B). Les cellules gliales et les neurones, ainsi que les plexus sont connectés par des fibres qui forment un réseau microscopique très complexe (figure 1.1. C) [5, 6]. Figure A présente l'anatomie de la paroi de l'intestin avec les deux plexus ganglionnaires, le plexus myentérique et sous-muqueux (adaptée de Furness JB, 2012 et Faure C et collègues, 2017). Figure B montre la structure microscopique de la paroi de l'intestin, en utilisant la coloration histochimique de Calretinin. Calretinin est un marqueur présent dans les ganglions, neurones, glia et fibres des neurones et aide à démontrer la présence des plexus ganglionnaires (flèche noire) (adaptée de Righini-Grunder et collègues, 2017). Figure C est un image immunofluorescence et montre les plexus myentériques à gauche et le plexus sous-muqueux à droite d'un rat, avec leur filet de relation et connexions.

A



B.



C.

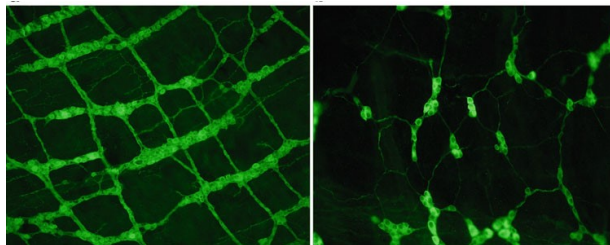


Figure 1.1. A, B et C: Structure du système nerveux entérique

1.2.2. Les fonctions du système nerveux entérique

Le SNE est composé des plusieurs types de neurones avec des fonctions différentes. On peut les classer dans les types suivants : neurones excitateurs, neurones inhibiteurs, neurones sensoriels et neurones moteurs [5, 7]. Le SNE n'est pas seulement responsable de contrôler la motricité intestinale, mais il contrôle également de multiples autres fonctions : le SNE joue un rôle important dans la régulation de la sécrétion des hormones intestinales et de l'homéostasie

incluant la circulation du sang, ainsi que dans l'absorption et la digestion des macro- et micronutriments et dans le péristaltisme de l'intestin [5].

1.2.3. Embryopathogénèse du système nerveux entérique

Les neurones et cellules gliales du système nerveux entérique dérivent du segment vagal de la crête neurale. La HSCR est donc considéré comme une neurocristopathie [8]. Chez l'homme, les CCN pénètrent dans le futur système gastro-intestinal (*foregut*) à la semaine 4 et migrent de façon cranio-caudale pour atteindre la dernière partie du futur côlon (*hindgut*) à la semaine 7 de vie [9]. En présence de facteurs qui perturbent la prolifération, la migration et la pénétration des CCN dans le futur tractus digestif, une aganglionnose intestinale peut résulter [10]. Cette aganglionnose est présente à partir du rectum jusqu'à un niveau défini selon la longueur de HSCR, plus proximal de l'intestin. Entre le segment aganglionnaire et le segment ganglionnaire de l'intestin il existe une zone de transition, qui est définie par : 1. l'apparition des cellules ganglionnaires, 2. le changement de la densité des cellules ganglionnaires, 3. le changement de l'innervation extrinsèque et 4. le changement de l'expression des marqueurs neuronaux comme la calretinin [11, 12]. La zone de transition est illustrée dans la figure 1.2.

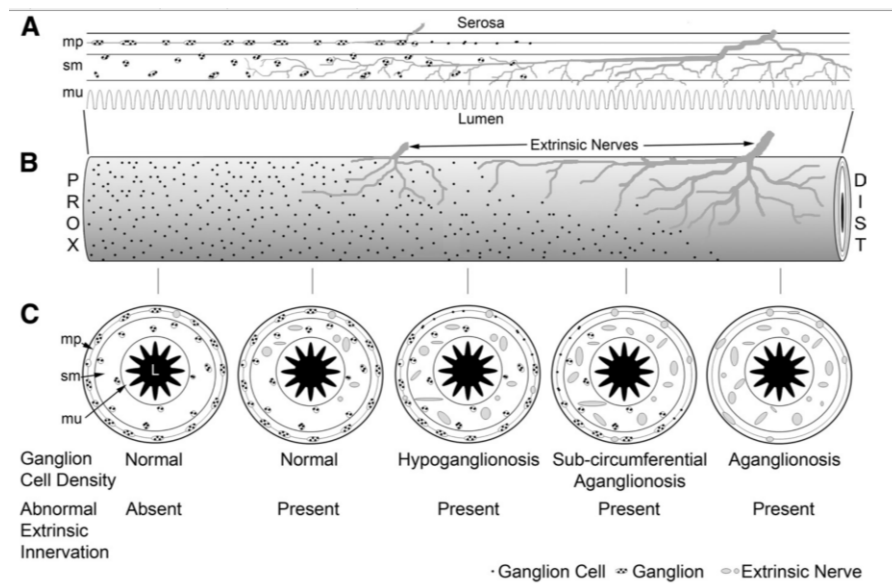


Figure 1.2. Illustration de la zone de transition

La zone de transition est la zone entre le segment aganglionnaire et le segment ganglionnaire de l'intestin. L'apparition des cellules ganglionnaires de distal vers proximal, ainsi qu'une augmentation de la densité des cellules ganglionnaires et de la présence de l'innervation extrinsèque vers la proximité sont expliqués par cette figure (adaptée de Kapur RP et Kennedy AJ, 2012).

L'absence des cellules ganglionnaires dans les plexus myentériques (plexus de Auerbach) et dans les plexus sous-muqueux (plexus de Meissner) est à l'origine d'une absence d'inhibition du muscle lisse intestinal responsable d'une contraction intestinale tonique. Celle-ci va être à l'origine d'une obstruction fonctionnelle. Ce mécanisme explique en majeure partie les symptômes cliniques des patients atteints de la HSCR.

1.3. Les gènes et voies de signalisation impliqués dans la HSCR

1.3.1. La voie de signalisation GDNF/RET et EDN3/EDNRB

Les gènes les plus connus et impliqués dans la HSCR encodent des acteurs des deux voies de signalisation suivantes : ligand GDNF/récepteur RET et ligand EDN3/récepteur EDNRB [13]. *RET* est le gène le plus associé avec la HSCR. Le rôle des voies de signalisation GDNF/RET et EDN3/EDNRB dans la formation du SNE est bien conservé dans l'évolution et les études sur les modèles animaux ont révélé que les deux voies de signalisation influencent profondément toutes les étapes-clés du développement du SNE comme la prolifération, la survie, la différenciation et, plus particulièrement, la migration.

1.3.2. Gènes autres que *RET* et *EDNRB* impliqués dans la HSCR

Outre le gène *RET*, beaucoup d'autres loci de gènes ont été décrits associés avec l'aganglionnose intestinale ou l'hypoganglionnose [13]. La cause génétique de plus de la moitié des cas observés cliniquement restait inconnue jusqu'à il y a peu [14]. Une étude récente de Tilghman et collègues publiée en 2019 a montré que dans 72.1% des cas (étude sur 190 patients) au moins un facteur génétique associé à la HSCR était identifié [15]. Récemment Tang et collègues ont étudié l'exome entier d'une cohorte de 443 patients avec forme courte de HSCR,

en comparaison avec des contrôles [16]. Ils n'ont pas seulement pu attester que le *RET* et le *EDNRB* sont les gènes principaux impliqués dans la pathogénèse de HSCR, mais ils ont trouvé aussi une nouvelle voie de signalisation, soit le NRG-ERBB. En plus, des nouveaux gènes potentiellement impliqués dans la HSCR, tel que le *ITGB4*, *PTK2*, *BACE2*, *PLD1*, *CASQ2* étaient découverts par Tang et collègues [16, 17]. Par contre, il demeure un défi de mettre chaque nouveau gène décrit en relation causale avec le phénotype de HSCR, surtout en présence de plusieurs gènes, qui interagissent entre eux [17].

1.4. Présentation clinique

1.4.1. Symptômes et présentations cliniques associés à la HSCR

La plupart des enfants avec HSCR sont diagnostiqués pendant leur premier mois de vie car ils se présentent avec des signes d'obstruction intestinale tels que le passage retardé de méconium après 48 heures de vie (50%), une distension abdominale (57-97%) et des vomissements bilieux (19-37%) [1]. 5% des patients se présentent avec une perforation de l'intestin [18]. En présence d'une perforation du colon proximal au rectosigmoïde, une forme longue de la HSCR doit être soupçonnée. Mais une perforation intestinale peut se présenter aussi plus distale, au niveau du segment aganglionnaire de l'intestin. Il est notable, qu'environ 10% des perforations intestinales à l'âge néonatal sont expliqués par la présence de la HSCR [19]. Plus tard dans la vie, les problèmes liés aux troubles de défécation se présentent ou persistent principalement sous forme de constipation chronique grave. Les enfants atteints de HSCR peuvent également présenter une entérocolite associée à la HSCR (HAEC) avec un taux de mortalité élevé. Une HAEC peut se présenter cliniquement avec une distension abdominale, la diarrhée parfois sanglante, des coliques abdominales, la fièvre ou même en forme d'une septicémie [20]. L'incidence d'une HAEC est rapportée de 17% à 50% parmi nous et autres dans la littérature [21-23].

1.4.2. Les sous-types de HSCR

Les sous-types de HSCR correspondent à l'étendue de l'aganglionnose intestinale. Chez environ 80% des individus, l'aganglionnose est limitée au rectosigmoïde (segment court). 12% à 22%

des patients se présentent avec la forme longue de la maladie (proximal au sigmoïde). L'aganglionnose colique totale se trouve dans 4-13% des cas et rarement cette pathologie s'étend au niveau du grêle (3-5%) [1].

1.4.3. Anomalies et syndromes génétiques associées à la HSCR

On estime qu'environ 20 à 30% des cas de HSCR présentent d'autres anomalies associées. 12% ont des anomalies chromosomiques, dont le syndrome de Down (trisomie 21). Les malformations les plus fréquemment associées à la HSCR sont les malformations cardiaques congénitales, les anomalies rénales et des voies urinaires, les malformations squelettiques et les problèmes du système nerveux sensoriel. Des pathologies ophtalmologiques, en particulier des anomalies réfractives de l'œil sont possibles. Plus de 30 syndromes génétiques sont reconnus associés à HSCR [1, 2, 24].

1.5. Diagnostic

1.5.1. Biopsie du rectum

Le diagnostic de certitude est posé par la biopsie profonde de la paroi intestinale au niveau du rectum, à 2 cm de la ligne dentelée pour confirmer l'absence des cellules ganglionnaires au niveau des plexus myentériques et sous-muqueux [25] . Dans le premier cm proximal de la ligne dentelée il existe une zone, qui est physiologiquement aganglionnaire ou hypoganglionnaire [26]. Il est donc important de ne pas prendre les biopsies dans cette zone pour éviter un faux diagnostic de la HSCR. Il existe deux types de techniques : la biopsie par aspiration de la paroi de l'intestin et la biopsie chirurgicale transmurale de la paroi de l'intestin. La deuxième technique doit être sous anesthésie et nécessite une suture chirurgicale après l'intervention.

1.5.2. Manométrie anorectale

La manométrie anorectale évalue la présence du réflexe recto-anal inhibiteur (RRAI). Une sonde rectale à l'extrémité de laquelle se trouve un ballonnet est introduite dans le rectum et le ballonnet est gonflé. Lorsque le ballonnet est gonflé, il simule la présence de selles dans le

rectum. En présence du SNE fonctionnel, le sphincter interne se relâche et un RRAI est mis en évidence. L'absence de réflexe recto-anal inhibiteur fait suspecter la HSCR. La sensibilité est de 94% et la spécificité de 91% chez les enfants au-delà de l'âge néonatal [25]. Cet examen n'est pas concluant pour les nouveau-nés en raison de l'immaturation physiologique du sphincter interne et externe recto-anal. Dans ce groupe d'âge, la spécificité de la manométrie rectale est de 95 %, mais sa sensibilité n'est que de 25 %, pouvant entraîner des faux-négatifs.

1.5.3. Lavement opaque

Cet examen radiologique aide à démontrer la zone de transition, qui est la zone entre le segment aganglionnaire et le segment ganglionnaire. Une dilatation de l'intestin peut être observée en amont du segment aganglionnaire. Cet aspect n'est cependant ni assez spécifique (50-80%), ni assez sensible (70%) pour confirmer la HSCR et ne remplace pas la biopsie [25].

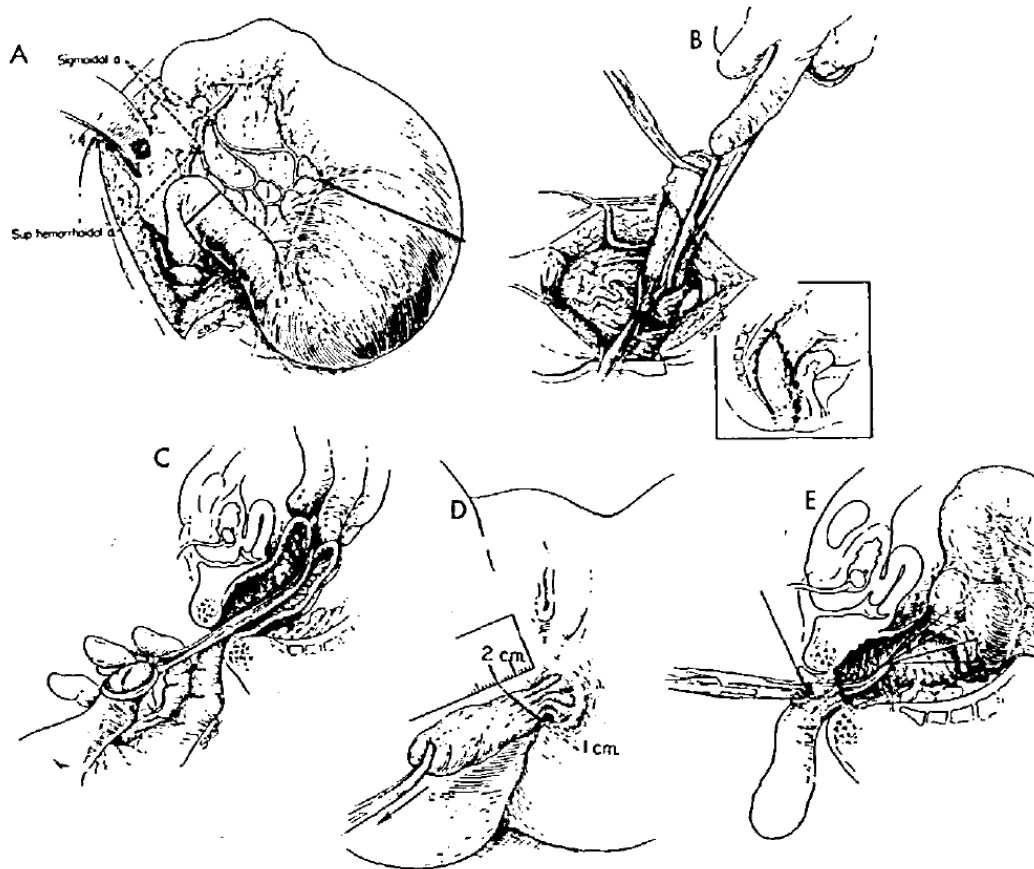
1.6. Traitement

Le traitement est la résection chirurgicale du segment aganglionnaire et l'abaissement intestinal avec une anastomose de l'intestin sain proximal à l'anus. Les procédures de base les plus courantes sont les techniques endorectales de Swenson, Duhamel et Soave, parfois avec modifications, exécutées sous forme de procédures de 2 à 3 étapes (avec colostomie) ou de procédures à une étape (abaissement avec anastomose primaire). Les interventions sont accomplies par laparotomie, laparoscopie ou par approche transanale [1, 27]. En outre, ils existent nombreuses autres techniques chirurgicales ou modifications des procédures Swenson, Soave et Duhamel [28]. Plus récemment, beaucoup des chirurgiens utilisent une approche modifiée de la procédure de Soave pour pouvoir diminuer les risques de dommage chirurgical et aussi pour faciliter la technique chirurgicale.

1.6.1. La procédure de Swenson

La figure 1.3. montre la procédure de Swenson, qui est la procédure la plus ancienne, utilisée dans le traitement chirurgical pour la HSCR. Environ 1cm proximal à la ligne dentelée, le chirurgien fait une coupe transmurale de l'intestin. Après l'abaissement, l'intestin aganglionnaire va être totalement réséqué. Une anastomose primaire est effectuée si possible.

L'incidence des HAEC ou des obstructions intestinales peuvent être diminuée, si tout la partie aganglionnaire est réséquée. Par contre, le risque d'incontinence fécale et de sténose anale est plus élevée en comparaison avec la technique de Duhamel et un taux d'entérocolite plus élevé est décrit [26].



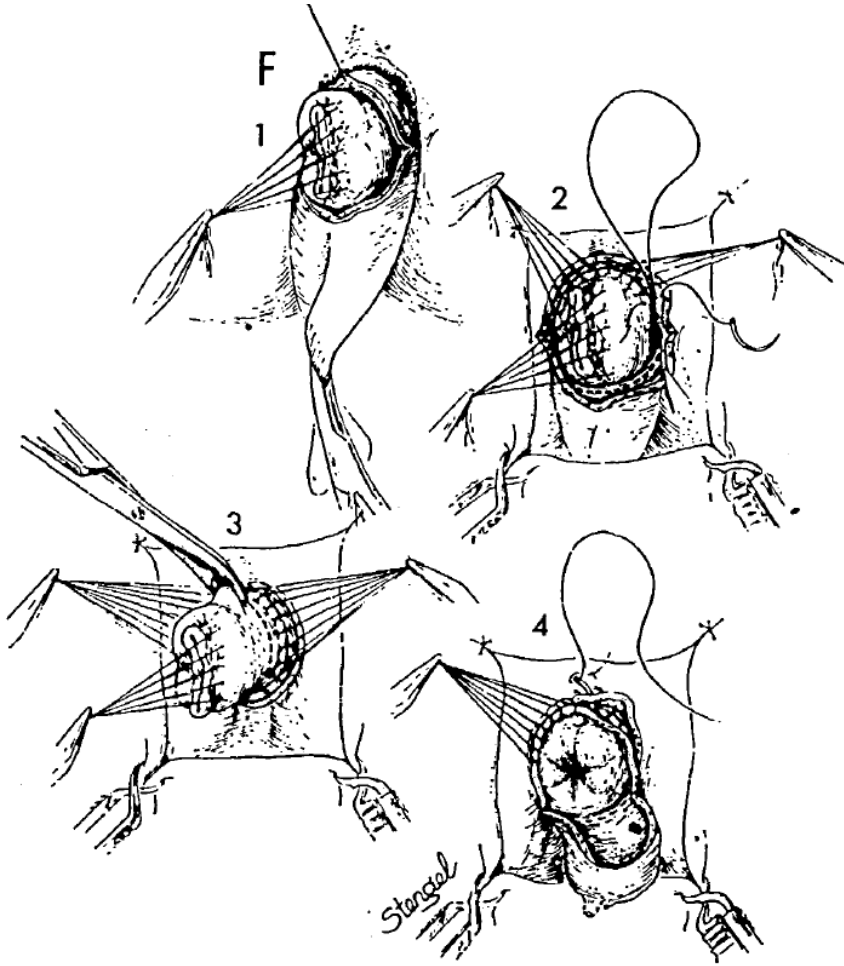


Figure 1.3. A-F. La procédure chirurgicale de Swenson

La procédure chirurgicale de Swenson est chronologiquement illustrée dans les images A à F. (Adapté de Sieber WK, 1986).

1.6.2. La procédure de Duhamel

La figure 1.4. montre la procédure de Duhamel. Une grande partie du rectum aganglionnaire est conservée et une anastomose postérieur-laterale entre le segment ganglionnaire et le rectum est fait. L'idée de cette procédure est de conserver le rectum comme réservoir et d'éviter des dommages chirurgicaux de l'anus et de son innervation. Par contre, en laissant une partie aganglionnaire, le risque d'une obstruction intestinale après la chirurgie ou d'une constipation est élevé, en comparaison avec les techniques de Swenson et Soave [26].

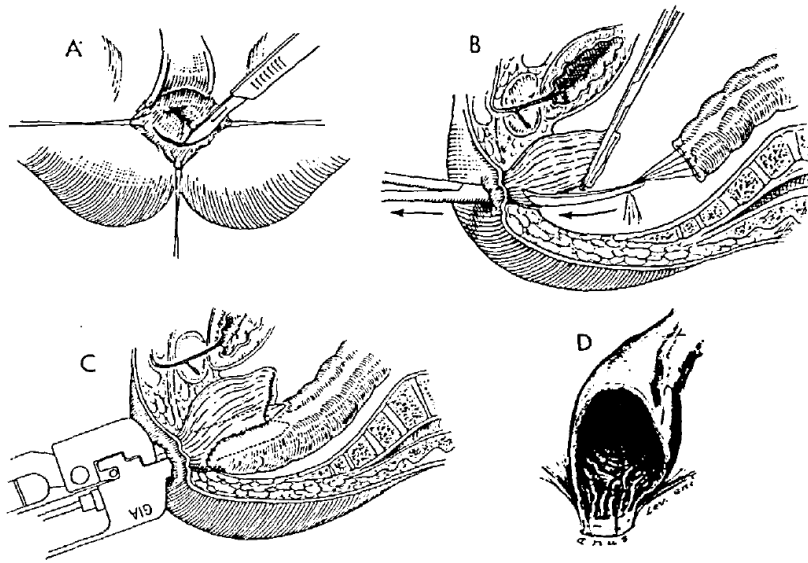


Figure 1.4. A-D. La procédure chirurgicale de Duhamel

La procédure chirurgicale de Duhamel avec la technique 'stapler' pour la construction chirurgicale de l'anastomose ; chronologiquement illustrée dans les images A à D. (Adapté de Sieber WK, 1986).

1.6.3. La procédure de Soave

La figure 1.5. montre la procédure de Soave. Cette procédure est la plus récente. Elle a pour objet d'enlever toute la partie aganglionnaire pour éviter des obstruction intestinales et HAEC après la chirurgie. Une dissection de la paroi intestinale se fait au niveau de la couche sous-muqueuse. Cette technique vise à la préservation de l'innervation du plexus sacré avec diminution des dommages chirurgicaux. Cependant, le risque d'une incontinence fécale après la chirurgie persiste. [26].

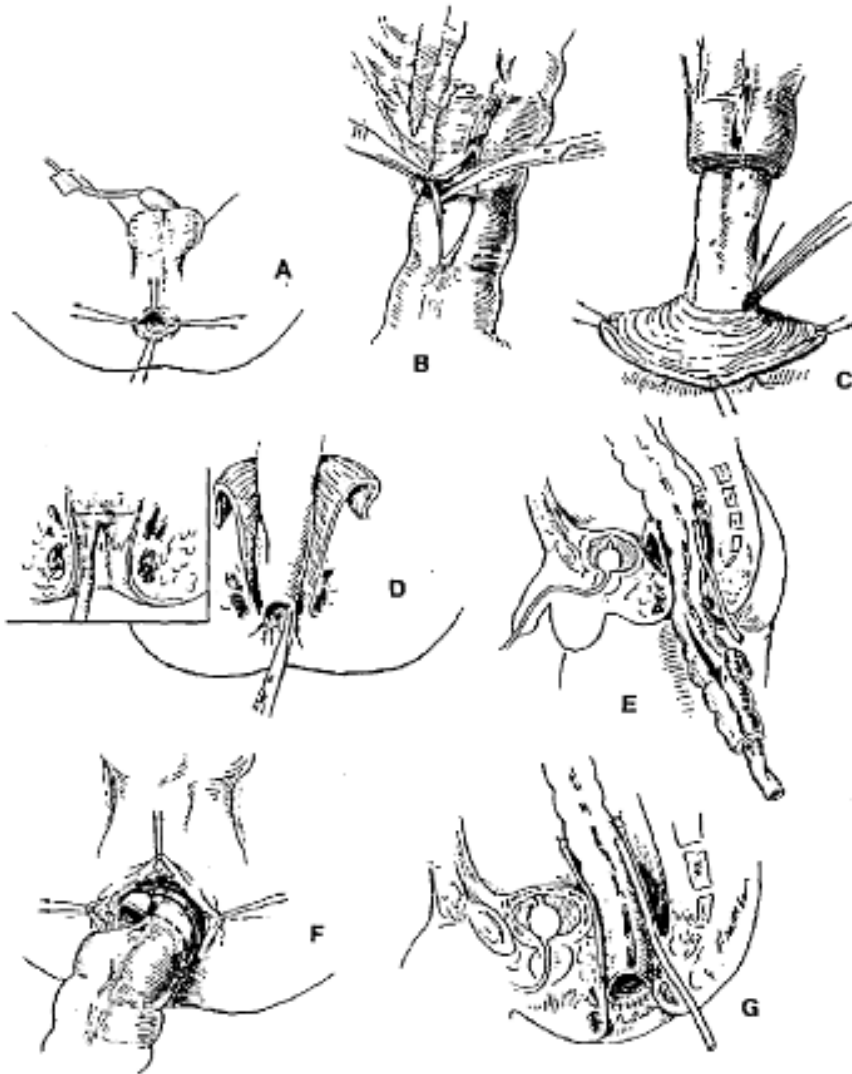


Figure 1.5. A-G. La procédure chirurgicale de Soave

La procédure chirurgicale de Soave est chronologiquement illustrée dans les images A à G. (Adapté de Sieber WK, 1986).

1.7. Évolution après la chirurgie

1.7.1. Complications après la chirurgie

Les complications se produisent dans le suivi à court mais également à long terme de HSCR. Les fuites et les sténoses anastomotiques peuvent survenir. La HAEC peut survenir après la

chirurgie avec une incidence jusqu'à 40%. Le taux de mortalité se situe entre 3-30% et est élevé malgré les procédures chirurgicales [27].

Selon les procédures chirurgicales, les complications possibles peuvent différer. Le taux de fuite anastomotiques et sténoses anastomotiques et anales est élevé en utilisant les techniques de Soave et Svenson en comparaison avec la procédure de Duhamel. Pour cette raison, des dilatations anales prophylactiques après la chirurgie sont parfois effectuées. Si les dilatations anales ont un impact négatif sur la QdV à long terme n'est pas connu. Mais une étude de Diseth et collègues en 1998 a montré un possible effet négatif sur la santé mentale en âge adolescent [29]. En utilisant la procédure de Duhamel, des symptômes d'obstruction sont plus fréquents à cause d'une persistance d'un segment aganglionnaire au niveau du rectum [26].

1.7.2. Résultats fonctionnels après la chirurgie

Dans le suivi à long terme, les dysfonctionnements de l'intestin tels que l'incontinence fécale, la diarrhée ou la constipation sont des complications bien connues de HSCR qui peuvent altérer la qualité de vie (QdV) causant des situations chroniques de stress. Wester et ses collègues résumant bien la littérature actuelle concernant le fonctionnement de l'intestin après l'enfance [30]. Selon leur revue de la littérature, il y a un large spectre rapporté concernant le fonctionnement de l'intestin. L'incidence de l'incontinence fécale varie entre 8% et 71% chez les adolescents et adultes. Les origines des dysfonctionnements de l'intestin sont multifactorielles. La technique chirurgicale joue un rôle important et il est bien connu que le dommage chirurgical au niveau du canal anal est compliqué par une incontinence fécale, parfois même permanente [30, 31]. Il y a plusieurs études qui ont décrit une expression anormale des neurotransmetteurs dans le segment ganglionnaire proximale de la zone de transition, tel que la surexpression de NO et la sous expression de la choline acetyltransférase, que pourrait expliquer une motricité de l'intestin anormale [32, 33]. Di Lorenzo et collègues ont décrit des différents types de la motricité de l'intestin chez 46 patients atteints de HSCR, qui ont souffert de l'incontinence fécale ou de la constipation [34]. Les contractions propagées de haute amplitude (HAPCs) étaient associées avec l'incontinence fécale, alors que les

contractions simultanées ou l'hypertension du sphincter recto anal interne étaient associés avec des symptômes de constipation ou de difficulté d'expulsion des selles, parfois en présence d'un aspect psychosomatique (la peur d'une défécation douloureuse).

1.7.3. Qualité de vie

Alors que les procédures chirurgicales pour traiter la HSCR se sont développées et améliorées progressivement, presque toutes les personnes atteintes de HSCR restent avec des fonctions de l'intestin altérés pendant toute leur vie, résultant parfois dans une QdV diminuée.

Presque tous les travaux portant sur l'étude de la QdV chez les patients HSCR ont rapporté un niveau inférieur de QdV physique, psychosocial et global chez les patients par rapport aux groupes témoins. Une bonne revue d'ensemble sur 22 études publiées est offerte par Hartman et al en 2010 [35]. Cette étude rapporte, qu'en général, les enfants de 4 à 11 ans atteints de HSCR ont déclaré une meilleure QdV que les adolescents atteints de HSCR, mais les adolescents ont signalé moins de problèmes de fonctionnement de l'intestin, spécialement de l'incontinence fécale, surtout au-dessus de l'âge de 15 ans [27]. Il convient de noter que le fonctionnement psychosocial chez les adolescents semble être plus faible aussi chez les personnes en bonne santé [36]. Cependant, seulement quelques-unes de ces études ont utilisé des questionnaires de QdV de symptômes validés spécifiques à la HSCR.

Pour l'évaluation spécifique de la QdV des patients HSCR, il n'existe qu'un seul questionnaire validé, développé en 2001 par Hanneman et collègues : le questionnaire de QdV pour les sujets présentant une maladie de Hirschsprung ou une malformation anorectale (HAQL) [37].

La forme 'enfant' et la forme 'parent' de ce questionnaire a été traduit en français avec adaptation et validation par Clermidi et collègues [38]. Quelques années plus tard, le même groupe a traduit en français, adapté et validé aussi les formes 'adolescents', 'parent', et 'adulte' du HAQL [39].

Cependant, mesurer la QdV spécifique liée à la maladie demeure un défi à cause de l'hétéromorphisme retrouvé dans la population de HSCR [27, 36-38, 40, 41].

1.8. Le cortisol comme hormone de stress

Chez les animaux et les humains, la réponse au stress implique l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Suite à la perception d'un stress, le CRF (corticotropin-releasing factor) est libéré au niveau de l'hypothalamus, qui conduit ensuite à la libération de l'ACTH (hormone adrénocorticotropique) de l'hypophyse, et par la suite, à la libération de glucocorticoïdes (cortisol chez l'homme) des glandes surrénales.

Les facteurs de stress permanents peuvent produire des états de stress chroniques. Ces situations peuvent mener à des problèmes de santé mentale en raison de la capacité des hormones de stress (en particulier le cortisol) à accéder au cerveau et influencer les fonctions cognitives. Plusieurs études montrent que les hormones de stress peuvent entraîner des déficiences dans l'attention et la mémoire, ainsi qu'influencer le contrôle des émotions. La production chronique de glucocorticoïdes a été associée à un risque accru pour le développement de troubles dépressifs et d'épuisement émotionnel. Une sécrétion accrue de cortisol a été signalée chez les adultes et les enfants/adolescents déprimés [42-44].

Récemment, une méthode non-invasive utilisant l'analyse de la concentration de cortisol dans les cheveux (CCC) a été testée pour sa capacité à fournir des mesures du stress chronique chez l'homme [45, 46]. L'aspect intéressant de ce bio spécimen est que les niveaux de cortisol s'accumulent dans les échantillons de cheveux, fournissant une mesure de l'accumulation d'hormones de stress au fil du temps chez l'homme. En analysant des échantillons de 3 cm de cheveux, il est possible d'évaluer l'exposition au stress chez l'homme au cours des 3 derniers mois. De cette façon, les cheveux deviennent un calendrier rétrospectif de la production d'hormones de stress sur une période de 3 mois, tandis que l'échantillon de salive fournit une seule mesure aiguë du stress chez l'homme. Noppe et ses collègues ont mesuré la CCC dans les cheveux chez 128 enfants en bonne santé âgés entre 4 et 14 ans [47]. Les enfants âgés de 4 à 7 ans avaient une CCC significativement plus faibles que les enfants de 8 à 14 ans. Il semble qu'il n'y ait pas de différence entre les enfants âgés de 8 à 14 ans et les adultes [48]. Ni la puberté ni le sexe ont influencé la CCC dans cette étude. Les caractéristiques de soins de cheveux, ainsi que la fréquence de lavage ou l'utilisation de produits chimiques et colorants ne

semblent pas avoir une influence sur la CCC au niveau de la partie la plus proche au cuir chevelu, mais peuvent influencer la partie des cheveux plus distal [46, 49, 50].

Bates et collègues ont présenté une revue de la littérature sur le stress chronique chez les enfants, mesuré par le taux de cortisol dans les cheveux. En conclusion, ils ont rapporté que la CCC était plus élevé chez les enfants exposés au stress chronique [51].

Les patients HSCR devraient être considérés comme population à risque pour le stress chronique, particulièrement en raison des problèmes de défécation et des autres complications dans le suivi à long terme. Actuellement, nous ne savons pas si les patients HSCR ont une CCC plus élevés.

Chapitre 2

Hypothèse

Notre hypothèse est qu'il existe plusieurs facteurs prédictifs de la qualité de vie (QdV) des patients âgés de 6 ans et plus et ayant été opérés pour une maladie de Hirschsprung. Parmi ces facteurs, le phénotype (le sexe, l'âge et poids à la naissance et au moment de la chirurgie, la longueur de l'aganglionose, le type de chirurgie, les complications après la chirurgie, les anomalies congénitales et la forme syndromique de HSCR), la présence d'incontinence fécale, le niveau de stress et la situation sociale sont ceux qui seront étudiés. La présence d'incontinence fécale est considérée d'être associée à un niveau de QdV inférieur chez les patients atteints de HSCR.

Chapitre 3

Objectifs

Cette étude inclut les objectifs suivants :

1. Description du phénotype d'une cohorte québécoise de HSCR, suivie entre 1990 et décembre 2017 à l'hôpital CHU Sainte-Justine.
2. Détermination de la QdV des patients HSCR âgés de 6 ans et plus et suivis au CHU Ste-Justine par un questionnaire sur la qualité de vie spécifiquement développé pour la HSCR et les malformations anorectales.
3. Détermination des facteurs prédictifs de la QdV chez les patients HSCR âgés de 6 ans et plus, que sont les suivants :
 - Phénotype: le longueur de l'aganglionose intestinale; l'âge à la naissance et au moment de la chirurgie; le poids à la naissance et au moment de la chirurgie; le type de chirurgie (procédure à une étape, procédure à deux étapes avec stomie); les complications après la chirurgie (fuite ou sténose anastomotique, entérocolite nécrosante, perforation de l'intestin); la réalisation des dilatations anales après la chirurgie; le besoin de chirurgies multiples à cause des complications associées à la première chirurgie ou associées à la HSCR; les malformations associées, incluant les formes syndromiques (syndrome de Down, syndrome d'Ondine, syndrome de Waardenburg, et autres).
 - Symptômes à long terme concernant la défécation (spécialement l'incontinence fécale).
 - L'état de stress chronique: Le niveau de cortisol dans les cheveux pendant les 3 derniers mois et les événements de stress pendant les 12 derniers mois chez les patients HSCR et les contrôles.
 - Le statut socio-économique des parents des patients et des contrôles.
4. Comparaison de la qualité de vie générale des patients HSCR avec des contrôles qui sont en bonne santé.

Chapitre 4

Méthodes

4.1. Design de l'étude

Étude prospective de cohorte et cas-contrôle, effectuée dans le centre universitaire CHU Sainte Justine, Université de Montréal.

Les patients atteints d'une maladie de HSCR et opérés ou suivis à l'hôpital Ste-Justine entre 1990 et 2017, étaient contactés par téléphone ou en personne lors d'un suivi médical en clinique externe de chirurgie ou de gastroentérologie au CHU Ste-Justine. En cas d'absence de réponse par téléphone, une lettre expliquant le projet de recherche était envoyée à l'adresse du domicile du patient. L'adresse du domicile était obtenue par le dossier médical de l'hôpital Sainte-Justine ou par le système DSQ (Dossier santé Québec). Deux semaines après avoir envoyé les lettres, un autre appel téléphonique était fait. En l'absence de réponse, une deuxième lettre de rappel était envoyée.

Pour l'échantillonnage des spécimens biologiques, une visite au domicile des participants était offerte en cas d'impossibilité de se déplacer à l'hôpital Sainte-Justine. Une seule visite était nécessaire : des questionnaires et le journal de bord pour les selles étaient à remplir dans les deux semaines avant la rencontre.

Un remboursement de 30 dollars canadiens était offert pour pouvoir payer le stationnement au CHU Sainte-Justine et le déplacement des participants et des parents.

Les contrôles étaient recrutés en clinique externe en orthopédie à l'hôpital Sainte-Justine, aléatoire et lors d'une visite régulière, suivant des règles strictes d'inclusion ou d'exclusion. Le but était de recruter et inclure 120 contrôles.

4.2. Patients et contrôles

Patients :

Critères d'inclusion : Opéré et/ou suivi à l'hôpital Ste-Justine pour HSCR entre 1990 et 2017 et consentement signé par les parents/la personne responsable et enfants si âgés 14 ans ou plus et pouvant comprendre et lire la langue française.

Critères d'exclusion : Consentement non signé.

Contrôles :

Critères d'inclusion : Âgés entre 6 et 20 ans et consentement signé par les parents/la personne responsable et enfants si âgés 14 ans ou plus et pouvant comprendre et lire la langue française.

Critères d'exclusion : Consentement non signé. Antécédents de condition chronique, par exemple une maladie inflammatoire de l'intestin, tumeur, asthme et diabète. Condition de santé sévère (hospitalisation, médicaments systémiques, chirurgie) pendant les 3 derniers mois.

4.3. Collection des données, outils et méthodes utilisés

Paramètres démographiques chez les patients HSCR:

Les dossiers médicaux pour tous les patients hospitalisés au CHU Ste-Justine avec HSCR ou suspicion de HSCR entre 1990 et 2017 ont été révisés (241 dossiers).

Questionnaire sur la qualité de vie chez les patients HSCR:

Le questionnaire sur la qualité de vie spécifique pour la HSCR et les malformations anorectales a été utilisé (*Hirschsprung and anorectal malformation quality of life questionnaire* : HAQL) [37-39]. La version traduite et validée en langue française a été choisie. Le questionnaire est structuré comme suit :

Forme pour les enfants (âge 8 à 11 ans) et forme pour parents (enfants âgés 6 à 11 ans) : 25 items, classés dans 7 sphères : Bien-être général, diarrhée et sentiment d'urgence, continence fécale diurne, continence fécale et fonctionnement social, continence urinaire, fonctionnement émotionnel et l'inconfort abdominal.

Forme pour les adolescents (âge 12 à 16 ans) et forme pour parents (adolescents âgés 12 à 16 ans) : 36 items, classé dans 7 sphères : Alimentation laxative, présence de diarrhée, continence

fécale, continence urinaire, fonctionnement social, fonctionnement émotionnel et image de soi et les symptômes physiques.

Forme pour les adultes (>17ans) : 39 items, classé dans 8 sphères: Alimentation laxative, présence de diarrhée, continence fécale, continence urinaire, fonctionnement social, fonctionnement émotionnel et image de soi, symptômes physiques et le fonctionnement sexuel.

Les questions se rapportent aux derniers 7 jours.

L'évaluation du questionnaire HAQL est basé sur un calcul de score :

- Dans chaque sphère, on fait la somme des codes de l'ensemble des items pour les individus ayant l'ensemble des réponses complétées. Le score est alors divisé par 3 fois le nombre d'items de la sphère puis est multiplié par 100. On arrondit le score à l'unité près. Les scores par sphères sont donc compris entre 0 et 100 après la transformation linéaire.
- Le score général est calculé comme la somme des scores de chaque sphère. Il n'est calculable que si tous les scores par sphère sont calculés.
- Dans chaque sphère, si moins de la moitié des items ne sont pas remplis (absence de réponse ou case « Ne souhaite pas répondre cochée », on impute les données manquantes par la valeur moyenne non arrondie des items de la même sphère répondus.
- Pour les sphères ayant au moins la moitié des items manquants, aucun score n'est calculé dans cette sphère.

Le plus haut le score, le mieux le niveau de fonctionnement des patients HSCR et leur QdV.

Questionnaire sur la situation sociale chez les patients HSCR et chez les contrôles :

Un questionnaire institutionnel en français descriptif pour analyser le niveau socio-économique est utilisé.

Questionnaire de Stress de Dubow modifié pour les patients HSCR et les contrôles :

Une version modifiée du questionnaire originaire de Dubow est utilisée pour documenter des événements importants dans la vie d'un enfant au cours de la dernière année. L'instrument contient 31 éléments couvrant des événements, y compris des changements dans la composition de la famille, des bouleversements dans les conditions de vie, la maladie ou la mort des personnes proches de l'enfant, la maladie ou les blessures subies par l'enfant, les changements scolaires, les problèmes juridiques dans la famille de l'enfant, l'exposition de l'enfant à la violence et les réalisations familiales. Le questionnaire constitue donc un bon instrument d'évaluation des situations de stress potentiels. Il s'agit d'un instrument pour les enregistrements d'événements de vie adapté pour les enfants d'âge préscolaire, primaire, l'école secondaire junior et les élèves d'âge secondaire/adolescents. Les événements peuvent se résumer de différentes manières, selon l'objectif de l'analyse. Par exemple, le nombre total d'événements de la vie peut être obtenu en résumant toutes les réponses. Alternativement, les éléments peuvent être résumés séparément pour les événements de la vie jugés positifs et négatifs, avec des éléments ambigus exclus. Plus le score est élevé, plus les événements de la vie ont été vécus au cours de la dernière année.

Questionnaire Peds QoL chez les patients HSCR et chez les contrôles :

Il s'agit d'un questionnaire, disponible et validé en Français pour évaluer la QdV relié à la santé globale. Il existe des formulaires pour les enfants âgés 5 à 7 ans, 8 à 12 ans et pour les adolescents de 13 à 18 ans et une forme pour les parents pour chaque groupe. En outre, une forme pour le parent des enfants de 2 à 4 ans est disponible. Le questionnaire contient 4 sphères (le fonctionnement physique, émotionnel, social et scolaire) L'évaluation est basée sur un calcul de score. Plus haut est le score, le mieux le niveau de fonctionnement et la QdV. Cela nous permet de comparer la QdV spécifique à la maladie avec la QdV globale.

Journal pour les selles chez les patients HSCR:

Un journal pour les selles (fréquence, fuite/incontinence, aspect) à remplir de façon prospective pendant 2 semaines avant la rencontre était demandé aux patients. Pour évaluer l'aspect des selles, le score de Bristol était utilisé [52, 53].

4.4. Échantillonnage des spécimens biologiques chez les patients HSCR et chez les contrôles

Cheveux : Si les cheveux étaient d'une longueur d'au moins 3 cm, une mèche des cheveux était coupée directement sur le cuir chevelu au niveau occipital de la tête.

L'extraction de cortisol dans les cheveux était mesurée en utilisant la technique d'extraction selon Davenport et Kirschbaum et collègues [45, 46]. Pour mesurer la concentration de cortisol, un test immuno-enzymatique (ELISA; ALPCO®) a été utilisé. La sensibilité de ce test est à 1.0 ng/ml. Des contrôles internes étaient utilisés pendant chaque extraction de cortisol pour assurer la validité du test et contrôler pour la variation intra et inter-essai.

4.5. Analyses statistiques

L'analyse de données a été faite au CHU Sainte-Justine en collaboration avec le Dr Amre. Les données descriptives ont été exprimées par des moyennes (écart standard) pour les données normalement distribuées (25e-75e percentile) et par médianes (interquartiles Q1 et Q3) pour les données non-normalement distribuées. Les comparaisons entre les patients et les témoins ont été effectuées en utilisant le test de Student et le test de Wilcoxon log ranksum ou Anova pour comparer les moyennes et les médianes respectivement et le test chi carré a été utilisé pour les données de comptage/variables catégoriques. Le résultat principal à l'étude était la QdV, mesurée par le questionnaire HAQL qui note la QdV sur une échelle linéaire (score 0-100), avec un score plus élevé indiquant un meilleur QdV. L'intérêt était d'examiner les prédicteurs de QdV. Après vérification des hypothèses de normalité, l'analyse initiale consistait à comparer la QdV moyen dans des groupes de prédicteurs catégoriques (p. ex. type de chirurgie, incontinence fécale (oui/non) etc.) à l'aide du test de Wilcoxon log ranksum et Student. Les données QdV ont ensuite été analysées en installant des modèles de régression linéaire (avec QdV comme produit final) pour étudier les associations avec certains facteurs prédictifs en prenant compte des facteurs de confusion potentiels (p. ex. temps de suivi, sexe, etc.). Pour les variables non distribuées symétriques, une transformation logarithmique a été effectuée. Des coefficients de régression et des intervalles de confiance à 95% ont été estimés. Une valeur $p < 0,05$ a été considérée statistiquement significative.

Pour les prédicteurs continus, les hypothèses de linéarité ont été vérifiées à l'aide des méthodes décrites par Hosmer et Lemeshow (1989).

Pour examiner la concordance et la corrélation entre les rapports des patients et leurs parents de la QdV spécifique à la maladie HSCR (les moyennes des scores globales), les tests de Lin et de Bland-Altman ont été utilisés.

Une analyse additionnelle a été faite pour étudier des associations potentielles entre la présence d'une incontinence fécale/fuites (journal pour les selles) et les sphères du questionnaire HAQL, reliés à l'incontinence fécale.

Le test de corrélation Spearman a été utilisé pour comparer les CCC entre HSCR et contrôles. Les programmes STATA (version 10.1) et SAS (version 9.3, SAS Institute, Cary, NC) ont été utilisés.

4.6. Éthique

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique à l'hôpital Sainte Justine (CHUSJ#4172).

Chapitre 5

Article

Long-term outcome of quality of life and bowel function in patients with Hirschsprung disease; a prospective cohort and case-control study

Righini-Grunder F^{1,2}, LeNguyen A^{1,3}, Mamoun N¹, Soret R^{4,5}, Aspirot A³, Amre D¹, Pilon N^{4,5,6} and Faure C^{1,5,6}

¹Division of pediatric gastroenterology and research center, university hospital Sainte Justine, Montréal, Canada

²Division of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition, children's hospital, Lucerne, Switzerland

³Division of pediatric surgery, university hospital Sainte Justine, Montréal, Canada

⁴Molecular Genetics of Development Laboratory, Department of Biological Sciences, Université du Québec à Montréal, Montréal H2X 3Y7,, Québec, Canada

⁵Centre d'excellence en recherche sur les maladies orphelines – Fondation Courtois (CERMO-FC), Université du Québec à Montréal, Montréal H2X 3Y7, Québec, Canada.⁶Département de pédiatrie, Université de Montréal, Montréal H3T 1C5, Québec, Canada

Corresponding authors:

Franziska Righini Grunder, MD and Christophe Faure, MD

Division of Pediatric Gastroenterology, Sainte-Justine Hospital

3715 Côte Sainte Catherine, H3T1C5, Montreal, Qc, Canada

Word count abstract: 231

Word count manuscript: 5600

Author Contribution:

Study concept and design: Righini Grunder, Pilon, Faure

Data acquisition: Righini Grunder, LeNguyen, Mamoun

Data analyses: Righini Grunder, Amre, Faure

Drafting of the manuscript: Righini Grunder

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: All authors

Statistical analysis: Amre, Righini Grunder

Administrative, technical and material support: Righini Grunder, Faure

Study supervisor: Faure, Pilon

Source of funding: None

Conflict of interest disclosures: The authors have no conflict of interest.

Abstract

Introduction

Multimorbidity and bowel dysfunction are affecting patients with Hirschsprung disease (HSCR) on long-term follow, having an important impact on quality of life (QoL). The primary aim of this study was to analyze disease-specific QoL with determination of its predictive factors in a French-Canadian cohort of HSCR patients.

Methods

Prospective cohort and case-control study. The questionnaires 'HAQL' (disease-specific QoL questionnaire), 'PedsQL' (global health related QoL), 'Stressful life events', a questionnaire about the socio-economic state and a stool diary were requested to fill in. Hair cortisol concentration (HCC) (measure of chronic stress) was measured using an enzyme-linked immunosorbent assay kit (ELISA).

Results

72 patients (52 males, 72%) and 117 controls (76 males, 65%) were analyzed. Median [IQR1, IQR3] age at study inclusion was 12.1 years [8,17.5] in patients and 12.6 years [10.2,15.1] in controls. General health related QoL was comparable between patients and controls, especially no significant difference of quality of life levels was seen neither in children, nor in adolescents. In the patient's group children (8 to 11 years), reported lower disease-specific QoL than adolescents (12 to 16 years) (mean scores 539.3/700 vs. 622.6/700; $p=0.002$). The dimension 'Fecal continence during daytime' was the most affected one in children, as it was 'Physical function' in adolescents. Prevalence of fecal incontinence/soiling was 85% in children, 40% in adolescents and 12% in adults. On linear regression analysis, presence of fecal incontinence during night (coefficient= -0.11, $p=0.03$ was associated with poorer disease specific QoL in children and adolescents. No association was seen between presence of fecal soiling/incontinence and HCC or chronic stress situation ($p=0.88$). On multivariable analysis, with the global score of disease specific QoL as outcome and frequency of fecal incontinence/soiling as main predictor, higher school levels of mothers showed a tendency to a higher disease specific QoL in children 8 to 11 years old (coefficient=0.15, $p=0.05$) and a higher disease specific QoL was associated with older age coefficient=0.1, $p=0.04$).

Conclusion

Fecal incontinence and soiling are important phenomena during long term follow up in HSCR. Disease-specific QoL investigation is mandatory in HSCR patients, to evaluate the burden of disease adequately, especially in presence of bowel dysfunction. Chronic stress and social situation seem not to influence disease-specific QoL significantly.

Keywords: Hirschsprung disease, quality of life, HAQL, fecal incontinence, hair cortisol concentration, chronic stress

Introduction

Hirschsprung disease (HSCR) is a congenital disorder of the enteric nervous system (ENS). This disorder is characterized by the complete absence of ganglion cells in the submucosal and myenteric plexus of the rectum and a variable continuous segment of proximal bowel, secondary to failure of migration, proliferation and/or differentiation of neural crest cells during early development. Incidence of HSCR is 1:5000 live births with an approximately 4:1 male to female ratio [1, 2].

It is estimated that about 30% of HSCR cases have other associated anomalies. Up to 12% have chromosomal anomalies, including trisomy 21 [2-4]. *RET* is the main gene associated with HSCR, but many other gene loci have been described in association with intestinal aganglionosis or hypoganglionosis [5, 6].

Treatment is surgical resection of the aganglionic segment and anal pull-through surgery with reconnection of the proximal bowel to the anus, performed as 2 to 3 step procedures (with colostomy) or single-stage-pull-through procedures. The interventions are accomplished by laparotomy or with laparoscopic assistance [7].

In the long-term follow-up, bowel disfunctions such as fecal incontinence, are often present in HSCR due to surgical damage of the anus and to impaired function of the internal anorectal sphincter and have a negative impact on the quality of life (QoL). Most of the studies with endpoint QoL in HSCR patients found a lower level of psychosocial QoL. Some studies have reported worse physical, emotional, sexual and overall QoL in HSCR, compared to healthy individuals [7-12]. Fecal incontinence was reported as the main factor affecting the QoL negatively in all these studies. Generally, children with HSCR report better QoL than adolescents, but adolescents report less fecal problems, especially those above age 15 [7]. It should be noted that psychosocial QoL in adolescents seems to be poorer also in healthy individuals [13].

For disease specific evaluation of QoL in HSCR, there exists one validated questionnaire, developed in 2001 by Hanneman: the Hirschsprung's disease and Anorectal malformation QoL questionnaire (HAQL) [14]. This questionnaire was translated and validated in French for the children and parent form and a few years later also for the adolescents, parent and adult form [15, 16]. There are a very few translated and validated HAQL questionnaires for other languages

available [17, 18]. Grano et al showed, that fecal incontinence had a significant influence on several QoL areas in children and adolescents and in adults. Furthermore, they reported, that urinary incontinence predicted sexual functioning in adults [19, 20]. Drissi et al. published an article on adult QoL by using the HAQL questionnaire, reporting only a marginally impaired QoL [21]. However, measuring QoL in HSCR remains a challenge.

Enduring stressors, such as fecal incontinence, might produce states of chronic stress by increased production of stress hormones. That might lead to mental health problems and influence QoL negatively. Several studies show that stress hormones can lead to impairment in attention, memory, emotional and psychological regulation in children and adults [22-31].

A noninvasive method to provide information about chronic stress in humans is measuring the concentration of the stress hormone cortisol in the hair [32, 33]. The interesting aspect of this biospecimen is that cortisol levels is accumulating in hair samples over time, representing a retrospective calendar of chronic stress [34, 35]. Hair care characteristics as washing frequency or use of hair products and hair color did not influence the cortisol concentrations neither, when measuring hair cortisol levels only in the very proximal part close to the scalp [33, 36].

HSCR patients should be considered a population at risk for chronic stress due to fecal incontinence with a consecutive impairment of QoL. Whether they have higher levels of hair cortisol concentrations is currently not known.

The primary aim of the study was to investigate the disease specific QoL and the bowel function during long-term follow up of a French-Canadian cohort of patients with HSCR.

The secondary study objectives were as follow:

- 1) Determine general QoL, using the validated questionnaire PedsQL™ 4.0, in comparison to healthy controls in children and adolescents aged 5 years or older.
- 2) Identify potential predictors of QoL for patients with HSCR (fecal continence, socioeconomic state, presence of chronic stress, demographic factors and patients' characteristics).
- 3) Describe the phenotype of HSCR patients in this French-Canadian cohort.

We hypothesized that, in patients > 6-year old who underwent pull-through surgery for HSCR, persistent symptoms (fecal incontinence or soiling) predict a worse QoL.

Methods

Study design

This is a prospective cohort and case-control study, conducted at the tertiary care center of Sainte-Justine Hospital in Montreal, Canada. HSCR patients, who underwent pull-through surgery at the Sainte-Justine university hospital between January 1994 and December 2017 were included in the study.

Patients contact data were obtained from the medical charts or the provincial medical health care system of Québec, Canada (DSQ).

Patients and/or their families were approached during outpatients' visits or contacted by phone. If there was no response, an explicative letter concerning the research project was sent to their homes and a follow-up phone call was made 2 weeks later. A last reminder in letter form was sent at patients' home if there was still no response.

Controls of 5 years and older were recruited from the outpatients' clinic of the orthopedic department at the study hospital in an aleatory manner during a regular visit, when fulfilling the inclusion criteria.

The characteristics and demographic data of both patients and controls were obtained by studying the medical charts. Questionnaires and stool diary were requested to fill in during 2 weeks prior to the meeting. One single visit was needed for participation in this study. Home visits were offered in case of impossibility of displacement to the Sainte-Justine hospital. A hair sample was obtained during the visit, if the hair had a minimal length of 3 cm.

Patients

Parents of patients younger than 5 years of age were asked to fill in a stool diary during 1 to 2 weeks. Parents of patients and patients aged 8 years or older were requested to fill in a stool diary during 1 to 2 weeks and to fill in the below mentioned questionnaires HAQL, PedsQL™ 4.0 (general health related QoL) and social situation. Young adults of age >17 years were requested to fill in the stool diary, the disease specific questionnaire HAQL and the questionnaire about the social situation. A hair sample was requested from children aged 5 years or older. Exclusion criteria: French language written and spoken not comprehensible and/or informed consent not signed.

Controls

Controls and their parents were asked to fill in the below mentioned questionnaires PedsQL™ 4.0 (general health related QoL) and social situation. A hair sample was requested.

Inclusion criteria: Age 5 years or older, French language written and spoken comprehensible and informed consent signed.

Exclusion criteria: 1) Presence of a medical history of chronic conditions, such as inflammatory bowel disease, asthma, diabetes, oncological diseases and others.

2) Existing severe medical condition during the 3 months prior to study inclusion (trauma, requesting hospitalization, surgery, systemic corticosteroids, systemic antibiotics).

Questionnaires

To compare general health related QoL of HSCR patients with controls, the validated French version of the PedsQL™ 4.0 questionnaire was requested to fill in by children, adolescents and their parents [37-40]. This questionnaire is composed of 23 items, divided in 4 dimensions: Physical, emotional, social and school functioning. The items are scored using a 5-point Likert scale from 0 (not at all) to 5 (almost always). After reversed scoring and linear transformation of each dimension on a scale from 0 to 100, a global score was computed by summing the scores of all the items over the number of items answered on all the scales. A higher score is referring to a better health related QoL.

The validated French form of the HAQL disease specific QoL questionnaire, was used [15, 16]. In the child form and its parental form, 25 items are grouped in the following 7 dimensions: General well-being, Diarrhea and feeling of urge, Abdominal discomfort, Fecal continence and social functioning, Diurnal fecal continence/soiling, Urinary continence, Emotional functioning. In the adolescent form and its parental form, 36 items are grouped in the following 7 dimensions: Laxative diet, Presence of diarrhea, Fecal continence, Urinary continence, Social functioning, Emotional functioning and body image, Physical symptoms. The adult form is composed of 39 items, grouped in the same dimensions as for adolescents, with an additional dimension (Sexual functioning). For each item, the patients or their parents, reported the frequency of occurrence during the last 7 days. Scores were from 0 (never) to 4 (always). After linear transformation of each dimension on a scale from 0 to 100, a global score was computed. A higher score is referring to a better QoL.

An institutional sociodemographic questionnaire, including parental information about educational qualifications, revenues and family/residence situation, was used in patients and controls.

A modified version of the Dubow questionnaire about child life events scale was used to detect potential stressful events during the last 12 months [41, 42]. The instrument contains 31 items covering events including changes in family composition, upheavals in living arrangements, sickness or death of people close to the child, sickness or injury experienced by the child, school changes, legal problems in the child's family, the child's exposure to violence, and family accomplishments and is therefore a good instrument for evaluating potential stress factors. The respondent answers yes/no to whether each event occurred, as the scoring between 1 (minimal stressful event) to 10 (maximal stressful event). The total number of life events can be obtained by summing all responses. The higher the score, the more stressful life events experienced in the past year.

Stool diary

A diary with information about stool frequency, consistency and presence of incontinence/soiling was asked to fill in by patients or their parents during 14 days prior to the visit.

Hair cortisol sampling

A hair sample (length of 3 cm representing the previous 3-month period, assuming a hair growth of 1cm per month) was obtained from the posterior vertex of the skull, as close as possible to the scalp. After extraction of hair cortisol following a strict protocol, cortisol measure was performed by using a saliva enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit from ALPCO® with a sensitivity of 1.0ng/ml [32, 33, 43]. A quality-control hair sample and internal controls were used in every extraction to ensure the validity of the extraction and the intra- and inter-assay variation. The final hair cortisol concentration was presented as pg/mg hair.

Statistical analysis

All data was entered into Excel files. Prior to formal statistical analysis, data were checked for quality control. Missing data, incorrect responses, coding errors were checked and corrected where possible.

Demographics and patients' characteristics were summarized via frequencies (%) for qualitative variables and as median [interquartile Q1, Q3] for continuous variables.

General health related QoL, PedsQL questionnaire analysis:

Scores acquired using the PedsQL™ 4.0 questionnaire were compared between patients (cases) and controls. Comparisons were made for each dimension using the proxy data for children 5 to 7 years, and subject and proxy data for children and adolescents between 8 and 18 years. Univariate analysis first using either T-tests or Wilcoxon ranksum tests was carried out. Subsequently the data was pooled across age-groups and a logistic regression model was fit to the data with case-control status as the outcome and total score as the covariate of interest. The total score was categorized into tertiles. Age was included in the model to control for potential confounding. Odds ratios (OR) and 95% CI were estimated.

Disease specific QoL, HAQL questionnaire analysis:

The likert-scale responses were transformed using the methods suggested by Hanneman, Clermidi and Baayen and as mentioned above in the method section [14-16]. In brief, responses were presented as mean values (SD) after linear transformation of each dimension on a scale from 0 to 100.

For each dimension and the global score, medians and interquartile ranges were determined for each age group (child, adolescent, adult). Group comparisons for quantitative outcomes were carried out using either the Wilcoxon rank sum test or the Student t test depending on the distribution of the outcome.

The following potential predictors were analyzed in patients: Gender, gestational age and age at surgery, weight at birth and surgery, type of HSCR, associated malformations, type and numbers of surgery, presence of complication after surgery (including anastomotic leak, stricture, intestinal obstruction, HSCR associated Enterocolitis, bowel perforation), frequency of anal dilations after surgery, frequency and level of stressful events during the last year, hair cortisol, social situation (school level of mother and father, salary of parents, matrimonial state of parents, numbers of relocation, number of persons living at home, number of rooms at home, chronic disease of another family member), fecal continence data from the stool diary (presence and frequency of soiling or fecal incontinence).

In order to study potential predictors of HAQL, the data acquired from the child and the adolescent were combined. A linear regression model was fit to the data. As both the outcome

(global score) and many quantitative predictors were not normally distributed, they were log-transformed. The association between each predictor and global score was first evaluated in a univariate analysis. Subsequently, a multivariable model was fit to the data including all predictors clinically relevant or that showed association at $p \leq 0.20$ in univariate analysis. Beta-coefficients along with associated 95% confidence intervals (95% CI) were estimated. P-values of < 0.05 were set to declare statistical significance.

Additional analysis examined concordance between patient and proxy questionnaire data (global scores) using Lin's concordance correlation coefficient and the Bland-Altman test for agreement.

In a sub-analysis, association between data acquired from the stool diary and fecal incontinence related dimensions in the HAQL were compared. T-tests, Wilcoxon rank-sum and/or Anova were used where appropriate.

Hair cortisol analysis and analysis of stressful events

To compare hair cortisol levels (pg/mg hair) of patients and controls, a Spearman correlation test was used, after elimination of extreme cortisol values > 400 ng/ml. Values of hair cortisol were log-transformed due to non normal distribution. To compare hair cortisol levels among patients with or without fecal soiling/incontinence, the Wilcoxon ranksum test was applied. Stressful events registered using the modified Dubow questionnaire were compared to hair cortisol levels.

Two-sided p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Data were analyzed using STATA (version 10.1) and SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC).

The study was approved by the local Ethics Committee (CHUSJ #4172).

Results

189 medical charts of patients with HSCR were reviewed. 9 patients died during early follow up and 4 patients were followed at another health care center and were therefore excluded. The remaining 176 patients fulfilled the inclusion criteria and were contacted. The Flow chart with response rate and included patients is depicted in Figure 1.

In the final study, 101 patients were included (77 males and 34 females). Median age at study inclusion was 8.5 years [3.1,13.8]. For the QoL analysis, there were 72 patients (52 males and 20 females), median age 12.1 years [8,17.5] at study inclusion. Age and gender were comparable in patients and controls. Demographics and characteristics of included HSCR patients are shown in Table 1.

In the control group, 120 subjects were initially included. After critical revision of, three controls had to be excluded, due to not signed in the informed consent. 117 patients (76 males and 41 females) were included. Median age at study inclusion was 12.6 years [10.2,15.1].

Long-term bowel function: fecal soiling and incontinence in patients with HSCR

In patients with age four years and older, 62 out of 73 eligible patients completed the diary (85%), median age at inclusion was 12.1 years [8,17.4]. Detailed data, separated per age group, is presented in Table 2. Until the age of 12 years, $\geq 85\%$ patients with completed stool diaries reported fecal soiling or incontinence events at least once per week. 40% of adolescents and 12% of young adults 17 to 30 years old reported fecal soiling or incontinence events, at least once a week.

Disease specific quality of life using the HAQL questionnaire in patients with HSCR

Out of 72 patients, 46 patients (13 children 8 to 11 years old, 15 adolescents 12 to 16 years old and 18 young adults) and 41 parents (25 parents of children 6 to 11 years old and 16 parents of adolescents 12 to 16 years old) completed the HAQL questionnaire on disease specific quality of life. Two children, one adolescent and one young adult with colostomy or ileostomy were analyzed separately (results not shown).

The scores of all dimensions and the global scores (summary of all dimensions) are shown in Table 3a-c and graphically represented in Figure 2.

The dimension 'Fecal continence during daytime' was the most affected one in children and parental reports (mean score values 52.6 ± 25.3 and 45.6 ± 26.1), followed by the dimensions 'Abdominal discomfort' (66.7 ± 19.2 and 74.2 ± 27.3), 'General well-being' (71.2 ± 21.4 and 63.6 ± 31.6), and 'Diarrhea and feeling of urge' (74.4 ± 18.9 and 60.9 ± 30.8). The dimensions 'Emotional functioning' and 'Social functioning' were only marginally impaired with mean values >80 and 'Urinary continence' was nearly not affected with a mean value nearby 100.

In adolescents and their parental reports, the dimension 'Physical functioning' was the most affected one (74.2 ± 16.1 and 76 ± 19.3), followed by 'Presence of diarrhea' (81.3 ± 21.3 and 78.8 ± 24), 'Fecal continence' (84.6 ± 16.9 and 76.3 ± 20.4), and 'Emotional functioning' and 'Body Image' (90.6 ± 5.4 and 88.7 ± 14.9). The dimensions 'Urinary continence' (100 ± 0 and 100 ± 0) and 'Social functioning' (98.5 ± 5.7 and 97 ± 8.9) were not or only marginally affected. In young adults, the dimension 'Physical functioning' was also the most affected one (67.1 ± 17.8), whereby all the other dimension with a mean value score >85 were only somewhat affected.

On univariate analysis, comparing global scores between children 6 to 11 year-old and adolescents 12 to 16 year-old, children reported a significant lower QoL than adolescents (Mean scores 539.3 ± 66.5 vs 622.6 ± 54.6 ; $p=0.002$) and parents of children reported also a significant lower QoL than parents of adolescents (513 ± 129.2 vs 603.5 ± 73.9 , $p=0.048$).

Looking at the concordance between child and parental report, a poor correlation was seen (pearson's $r=0.07$, $p=0.82$; figure 3a). When comparing each dimension separately, no correlations were seen neither for 'Abdominal discomfort' (pearson's $r=0.39$, $p=0.21$), 'General well-being' (pearson's $r=-0.35$, $p=0.25$), 'Emotional functioning' (pearson's $r=0.34$, $p=0.26$) and 'Diarrhea and feeling of urge' (pearson's $r=0.26$, $p=0.39$). A good internal consistency was seen for the dimensions 'Urinary continence' (pearson's $r=0.97$, $p<0.001$), 'Fecal continence and soiling with social functioning' (pearson's $r=0.83$, $p<0.001$) and 'Diurnal fecal continence/soiling' (pearson's $r=0.56$, $p=0.048$).

The overall concordance between adolescents and their parents reporting was good with a significant positive correlation (pearson's $r=0.63$, $p=0.038$; figure 3b).

General health related QoL of patients and controls using the PedsQL™ 4.0 questionnaire

50 patients (patients and/or parental reports) and 109 controls (subjects and/or parental reports) filled in the questionnaire about general health related QoL. Mean values of the dimensions 'physical functioning', 'emotional functioning', 'social functioning' and 'school functioning' and mean values of global scores of patients and controls are shown in table 4a-e.

On univariate analysis, no significant difference was seen when comparing the scores of each dimension between patients and controls (details shown in table 4a-e).

A logistic regression model was fit with tertiles (Q1, Q2, Q3) of the global score of general health related QoL as the predictor and age at inclusion as covariate. No significant difference of quality of life levels between patients and controls was seen neither in children, nor in adolescents (Children: Q2 vs Q1: OR 3.68 [95%CI 0.91,14.87], $p=0.07$ and Q3 vs Q1: OR 1.93 [95%CI 0.45,8.18], $p=0.55$; Adolescents: Q2 vs Q1: OR 0.99 [95%CI 0.28,3.52], $p=0.99$ and Q3 vs Q1: OR 0.81 [95%CI 0.19,3.45], $p=0.37$).

Potential factors associated with disease specific quality of life in patients with HSCR

On simple linear regression analysis, presence of fecal incontinence during night (coefficient=-0.11, $p=0.03$) was associated with poorer disease specific QoL in children and adolescents. Furthermore, frequency of soiling and fecal incontinence events showed a tendency for an inverse association with disease specific QoL (coefficient= -0.04, $p=0.06$). This finding was observed also from the proxy's report of adolescents, meaning that a higher frequency of soiling or fecal incontinence was associated significantly with a poorer disease specific QoL ($r= -0.07$, $p=0.04$). In children, the presence of malformations or anomalies, was significantly associated with lower QoL ($p=0.024$). No significant association was found in the child proxy group. The social situation in patients was comparable with that of controls (supplementary material, table 5a-b). On univariate analysis, no significant association between the social situation and the disease specific QoL was seen.

On multivariable analysis, with the global score of disease specific QoL as outcome and frequency of fecal incontinence/soiling as main predictor, adjusted for age, fecal incontinence during night, gross salary of parents and parental school level, no significant association could be found between frequency of fecal incontinence/soiling and outcome (supplementary material, table 6). We used then a reduced model, frequency of fecal incontinence/soiling as main predictor and the global score of disease specific QoL as outcome adjusted for age at study

inclusion and gender. For children with age 8 to 11 years, higher school levels of mothers showed a tendency to a higher disease specific QoL (coefficient=0.15, $p=0.05$) and older children had a higher disease specific QoL (coefficient=0.1, $p=0.04$). In adolescents from age 12 to 16 years, males had a slightly better disease specific QoL compared to females (coefficient=0.17, $p=0.047$). Neither in children nor in adolescents, frequency of fecal incontinence or soiling were significantly associated with poorer disease specific QoL (coefficient=-0.13, $p=0.16$ and coefficient=0.003, $p=0.97$).

Measure of chronic stress: Hair cortisol concentration and stressful life events in patients with HSCR and controls

In 39 HSCR patients (23 males; 58%) and 79 controls (41 males; 53%), a hair sample was available. Median age at time of hair sampling was 12.4[8.3, 18.3] and 12.9[10.2,15.2] years respectively ($p>0.05$).

Hair cortisol concentration was 59.6 pg/mg [25,128.6] in HSCR and 47.6 pg/mg [15.3,91.1] in controls ($p=0.5$). A significant higher cortisol level was seen in all subjects grouped together (patients and controls) aged 12 years and older, compared with subjects younger than 12 years($p=0.004$).

No association between type of HSCR (short vs longer/total colonic forms) and hair cortisol concentration was found in patients ($p>0.05$) (Figure 4). No association was seen between presence of fecal soiling/incontinence and hair cortisol concentration in patients (Figure 5).

Questionnaires about stressful life events (modified Dubow questionnaire) were obtained from 35 patients and from 70 controls. A total number of 55 and 106 stressful events were detected in HSCR and controls, respectively ($p>0.05$). No correlation between stressful events and hair cortisol concentration was found in patients ($r=0.19$, $p>0.35$).

Discussion

This is the first prospective study using the French form of the HAQL questionnaire to describe disease specific QoL in children and adolescents with HSCR. This follows the validation papers from Clermidi and Baayen et al. [15, 16]. For young adults, only Drissi et al reported QoL outcomes using the French form of the HAQL [21].

In this study we present the data of 101 patients belonging to a French-Canadian HSCR population, compared to 117 healthy controls. We aimed to assess disease specific QoL from childhood to adulthood, using the HAQL questionnaire. Disease specific QoL was significantly impaired in children 8 to 11 years, (global score 539.3 ± 66.5 out of 700), with ‘Fecal continence during daytime’ as the most affected dimension (mean score 52.6 ± 25.3 out of 100). In adolescents 12 to 17 years and young adults, disease specific QoL was only marginally affected (global scores 622.6 ± 54.6 out of 700 and 708 ± 66.2 out of 800). No difference of general health related QoL, social situation and chronic stress levels were seen, comparing patients to healthy controls.

Using a prospectively filled-in diary, we found a very high prevalence of fecal incontinence or soiling among children from 8 to 12 years and still a prevalence of 40% during adolescence. In the literature, a wide range of fecal incontinence or soiling is reported with a frequency $>50\%$ [44]. However, detailed information in childhood is sparse. Diseth et al mentioned about 36% and Bai 45% of impaired continence in adolescents [44]. Both studies, as most of the published data, only used questionnaires with retrospective reporting system. Nearly no data with prospective reports about fecal continence is available. Catto-Smith is one of the very few ones, using a prospective stool diary to report bowel functioning on long-term follow up, reporting a fecal incontinence/soiling rate of 63.5% [45].

The diminution of frequency of fecal incontinence and soiling over childhood to adulthood we reported, was observed also by the group of Neuvonen et al. [12]. A recent multicenter study in the northern European countries reported also similar findings as we did [46].

Frequency of fecal incontinence or soiling in real life might be quite higher than reported in previous studies, especially in children from 6 to 12 years of age, which is reflected by our results of the disease specific QoL in this group of age. The dimension ‘Fecal continence during daytime’ was the most affected one in children from 6 to 12 years with a mean score <50 out of

100, resulting in a significant lower level of disease specific QoL than in older patients. Proxies of children reported the same observations concerning fecal incontinence and soiling.

It is not surprisingly, that children are suffering frequently from fecal incontinence, due to primary defects of the innervation and function of the internal anal sphincter and due to secondary defects resulting from surgery [47-49]. After surgery, a rectal reservoir is mostly absent and the anal sphincter pressure is not high enough to resist the arriving high contraction waves [50, 51]. There is evidence, that even in the proximal ganglionic segment, considered as healthy bowel, an abnormal neurotransmitter expression is present, such as overexpression of NO [52, 53]. This particularity may explain at least a part of persistent bowel dysfunction. Bowel function may improve over time, which might explain the reduction of fecal incontinence over time. However, evidence in humans is lacking.

Despite a reported frequency of still about 40% of fecal soiling or incontinence in adolescents (using the prospective stool diary), the disease specific QoL was impaired only marginally for the dimensions concerning fecal continence, with a significant better disease specific QoL level than in children (Mean scores 622.6 vs 539.3; $p=0.002$). The most affected dimension in adolescents was the 'Physical functioning' and not as expected the dimension 'Fecal continence'. Comparison to previous literature is difficult, as we are the first group, to report results from a direct comparison of children to adolescents using the HAQL questionnaire. Grano et al compared HAQL from children to adults, reporting a lower QoL in adults than in children [17]. In our study, young adults report a good level of disease specific QoL. Similar to adolescents, the 'Physical functioning' was the most affected dimension. This data is comparable with literature [21].

Interestingly, the social and the emotional functioning in children and adolescents were only marginally affected. Our data is congruent to published data from Clermidi and Baayen et al, supporting the validity of our data [15, 16]. Concordance of reported data between children, adolescents and their proxies reports was given, except for the child dimensions 'Abdominal discomfort' (pearson's $r=0.39$, $p=0.21$), 'General well-being' (pearson's $r=-0.35$, $p=0.25$), 'Emotional functioning' (pearson's $r=0.34$, $p=0.26$) and 'Diarrhea and feeling of urge' (pearson's $r=0.26$, $p=0.39$). This data gives some evidence, that a given situation is not experienced in the same way by children and their proxies and is illustrating the importance to interview and evaluate children and their proxies individually.

Looking at the general health related QoL, we found no difference between patients and controls (Table 4a-e). Published data about general QoL in HSCR is discussed controversially and difficult to interpret due to different reporting systems and questionnaires. Wester et al summarized outcomes including QoL in their recently published review [54]. Most of cited studies, including a review from Hartman et al, reported impaired QoL in HSCR, compared to controls [8]. Especially psychosocial and physical dimensions of QoL seems to be more affected in patients than controls. Presence of fecal incontinence was demonstrated to be associated not only with poorer disease specific QoL but also with general health related poorer QoL. The reason, why in our cohort no difference between patients and controls was seen, remained unexplained. However, our results without detection of any differences between patients and controls when considering global health related QoL, are urging the importance of disease specific QoL evaluation tools. In particular, the dimensions about fecal continence are too specific and are therefore not represented adequately by the general health related QoL.

On univariate analysis, the presence of fecal incontinence during night in children and adolescents was significantly negatively associated with QoL outcome (coefficient= -0.11, p=0.03). Frequency of soiling and fecal incontinence events showed a tendency for an inverse association with QoL in children and adolescents (coefficient= -0.04, p=0.06) and a significant association when the proxy's report of adolescents was analyzed ($r = -0.07$, p=0.04). This data is supporting our hypothesis, that persistent symptoms (fecal incontinence or soiling) are predicting a worse QoL.

However, the further multivariable regression analysis to distinguish potential predictors for disease specific QoL in patients did not reveal clear risk factors. Especially presence and frequency of fecal soiling or incontinence did not turn out to be associated significantly with the QoL outcome, neither in children, nor in adolescents. We think that there is an underestimation due to low number of patients per age group, not allowing to conclude definitively by our regression models.

Adolescent males had a slightly better QoL compared to females (coefficient=0.17, p=0.047), which is in congruence to reported literature [13].

Until now, not much data about social situation of parents with children affected from HSCR is available. It is therefore very interesting, that in children, higher school levels of mothers showed a tendency to a better disease specific QoL (coefficient=0.15, p=0.05).

Due to published data from Diseth et al., reporting that inflicting pain to their child by anal dilatations or lavages was the most difficult situation experienced by parents, we investigated also for anal dilatations after surgery as a potential factor influencing QoL negatively [55]. Though our analysis did not reveal any significant association, we think that this invasive procedure might impact QoL negatively in the short time follow up. Our data is reflecting only the long term follow up.

Hair cortisol concentration was comparable in HSCR (59.6 pg/mg hair [25,128.6]) and controls (47.6 [15.3,91.1]) ($p=0.5$). No significant association was found between level of hair cortisol and presence of fecal incontinence or soiling. This result allows the postulation that fecal incontinence and soiling seems not to produce significant chronic stress levels and therefore no higher cortisol concentrations over time. However, we excluded extreme cortisol values $>400\text{ng/ml}$ from analysis and excluded therefore patients with potentially higher stress levels. Due to our quality-control hair sample and internal controls used in every extraction, we can ensure the validity of the extraction and the intra- and inter-assay variation. A significant higher cortisol level was seen in all subjects (patients and controls grouped together) aged 12 years and older, compared to those younger than 12 years ($p=0.004$), which is congruent to published data [34]. Recent data suggested that socioeconomic disadvantage is associated with greater accumulation of cortisol in the hair [56]. Our data did not show any differences of socioeconomic status, one of the explanations, why hair cortisol concentration was comparable in patients and controls. The additional questionnaire depicting stressful life events did not show any differences between patients and controls neither and no correlation was found between stressful events and hair cortisol concentration. However, we only had hair samples from 39 patients and 79 healthy controls available.

Our results highlight the urgent need of a professional bowel management within the scope of an interdisciplinary follow-up, including not only surgeons, gastroenterologist, but also specialized nurses, psychologists, social workers and physiotherapists. Physiotherapists should not only be involved for pelvic floor training and Biofeedback, but also to improve the physical functioning in adolescents and adults. Psychologists should evaluate the child and the parental situation separately and provide personalized therapy.

This study has strengths and limitations. The complex study design in form of a prospective and controlled study is the main force of this work. Especially the application of disease specific QoL questionnaire and general health related QoL questionnaire allowed to compare better with controls. We also investigated for the social situation and chronic stress. This is the first study, determining chronic stress levels not only by questionnaires but by measuring hair cortisol levels in HSCR patients. Another strength of this study is the prospective stool diary filled in during two weeks.

One limitation is that the response rate at 57% was low. The principal reason was the difficulty to contact older patients not being followed any more at any medical care center and therefore without contact information available, which was the case in almost 30% of eligible patients. Long travel distances of more than one hour away from the hospital or lack of time were the principal reasons why another 16% did not participate at the study. The low patient number per age group made it difficult to perform a multivariable regression analysis including all of the clinically important factors.

Even if controls did not have relevant medical history, this group might not be representative 100% of the general population, because the recruitment took place at a tertiary care center.

Conclusion

HSCR is a complex disease with impaired bowel function up to the adolescence or even persisting in adulthood. Disease specific QoL is influenced by fecal incontinence, however, adequate evaluation to weight the importance of this factor, remains difficult.

References

1. Bergeron, K.F., D.W. Silversides, and N. Pilon, *The developmental genetics of Hirschsprung's disease*. Clin Genet, 2013. 83(1): p. 15-22.
2. Heuckeroth, R., *Hirschsprung disease*. In: Faure C, Di Lorenzo C, Thapar N, eds. *Pediatric Neurogastroenterology*. New York Springer. 2017;291-302.
3. Pini Prato, A., et al., *A prospective observational study of associated anomalies in Hirschsprung's disease*. Orphanet J Rare Dis, 2013. 8: p. 184.
4. Best, K.E., et al., *Hirschsprung's disease prevalence in Europe: a register based study*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2014. 100(9): p. 695-702.
5. Amiel, J., et al., *Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review*. J Med Genet, 2008. 45(1): p. 1-14.
6. Tilghman, J.M., et al., *Molecular Genetic Anatomy and Risk Profile of Hirschsprung's Disease*. N Engl J Med, 2019. 380(15): p. 1421-1432.
7. Engum, S.A. and J.L. Grosfeld, *Long-term results of treatment of Hirschsprung's disease*. Semin Pediatr Surg, 2004. 13(4): p. 273-85.
8. Hartman, E.E., et al., *Quality of life and disease-specific functioning of patients with anorectal malformations or Hirschsprung's disease: a review*. Arch Dis Child, 2010. 96(4): p. 398-406.
9. Collins, L., et al., *Quality of life outcomes in children with Hirschsprung disease*. J Pediatr Surg, 2017. 52(12): p. 2006-2010.
10. Lane, V.A., et al., *Determinants of quality of life in children with colorectal diseases*. J Pediatr Surg, 2016. 51(11): p. 1843-1850.
11. Nah, S.A., et al., *Anorectal malformation & Hirschsprung's disease: A cross-sectional comparison of quality of life and bowel function to healthy controls*. J Pediatr Surg, 2018. 53(8): p. 1550-1554.
12. Neuvonen, M.I., et al., *Bowel Function and Quality of Life After Transanal Endorectal Pull-through for Hirschsprung Disease: Controlled Outcomes up to Adulthood*. Ann Surg, 2017. 265(3): p. 622-629.

13. Hartman, E.E., et al., *Factors affecting quality of life of children and adolescents with anorectal malformations or Hirschsprung disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2008. 47(4): p. 463-71.
14. Hanneman, M.J., et al., *Quality of life in patients with anorectal malformation or Hirschsprung's disease: development of a disease-specific questionnaire*. Dis Colon Rectum, 2001. 44(11): p. 1650-60.
15. Clermidi, P., et al., *The challenge of measuring quality of life in children with Hirschsprung's disease or anorectal malformation*. J Pediatr Surg, 2013. 48(10): p. 2118-27.
16. Baayen, C., et al., *Validation of the French versions of the Hirschsprung's disease and Anorectal malformations Quality of Life (HAQL) questionnaires for adolescents and adults*. Health Qual Life Outcomes, 2017. 15(1): p. 24.
17. Grano, C., et al., *Disease-specific quality of life in children and adults with anorectal malformations*. Pediatr Surg Int, 2010. 26(2): p. 151-155.
18. Wigander, H., et al., *Translation and cultural adaptation of the Hirschsprung's Disease/Anorectal Malformation Quality of life Questionnaire (HAQL) into Swedish*. Pediatr Surg Int, 2014. 30(4): p. 401-6.
19. Grano, C., et al., *Long-term disease-specific quality of life in adult anorectal malformation patients*. J Pediatr Surg, 2011. 46(4): p. 691-8.
20. Grano, C., et al., *Long-term disease-specific quality of life in children and adolescent patients with ARM*. J Pediatr Surg, 2012. 47(7): p. 1317-22.
21. Drissi, F., et al., *Long-term Outcome of Hirschsprung Disease: Impact on Quality of Life and Social Condition at Adult Age*. Dis Colon Rectum, 2019. 62(6): p. 727-732.
22. Lupien, S.J., C.J. Gillin, and R.L. Hauger, *Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids: a dose-response study in humans*. Behav Neurosci, 1999. 113(3): p. 420-30.
23. Golier, J.A., et al., *Memory performance in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder*. Am J Psychiatry, 2002. 159(10): p. 1682-8.
24. Lupien, S.J., et al., *Hormetic influence of glucocorticoids on human memory*. Nonlinearity Biol Toxicol Med, 2005. 3(1): p. 23-56.

25. Maheu, F.S., et al., *Differential effects of adrenergic and corticosteroid hormonal systems on human short- and long-term declarative memory for emotionally arousing material*. Behav Neurosci, 2004. 118(2): p. 420-8.
26. Maheu, F.S., R. Joober, and S.J. Lupien, *Declarative memory after stress in humans: differential involvement of the beta-adrenergic and corticosteroid systems*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90(3): p. 1697-704.
27. Maheu, F.S. and S.J. Lupien, [*Memory in the grip of emotions and stress: a necessarily harmful impact?*]. Med Sci (Paris), 2003. 19(1): p. 118-24.
28. Lupien, S.J., et al., *Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition*. Nat Rev Neurosci, 2009. 10(6): p. 434-45.
29. Burke, H.M., et al., *Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis*. Psychoneuroendocrinology, 2005. 30(9): p. 846-56.
30. Lopez-Duran, N.L., M. Kovacs, and C.J. George, *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in depressed children and adolescents: a meta-analysis*. Psychoneuroendocrinology, 2009. 34(9): p. 1272-83.
31. Sapolsky, R.M., L.C. Krey, and B.S. McEwen, *The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis*. Endocr Rev, 1986. 7(3): p. 284-301.
32. Davenport, M.D., et al., *Analysis of endogenous cortisol concentrations in the hair of rhesus macaques*. Gen Comp Endocrinol, 2006. 147(3): p. 255-61.
33. Kirschbaum, C., et al., *Hair as a retrospective calendar of cortisol production- Increased cortisol incorporation into hair in the third trimester of pregnancy*. Psychoneuroendocrinology, 2009. 34(1): p. 32-7.
34. Noppe, G., et al., *Validation and reference ranges of hair cortisol measurement in healthy children*. Horm Res Paediatr, 2014. 82(2): p. 97-102.
35. Manenschijn, L., et al., *Evaluation of a method to measure long term cortisol levels*. Steroids, 2011. 76(10-11): p. 1032-6.
36. Hamel, A.F., et al., *Effects of shampoo and water washing on hair cortisol concentrations*. Clin Chim Acta, 2011. 412(3-4): p. 382-5.
37. Varni, J.W., M. Seid, and C.A. Rode, *The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory*. Med Care, 1999. 37(2): p. 126-39.

38. Varni, J.W., M. Seid, and P.S. Kurtin, *PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations*. Med Care, 2001. 39(8): p. 800-12.
39. Varni, J.W., et al., *The PedsQL 4.0 Generic Core Scales: sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making*. J Behav Med, 2002. 25(2): p. 175-93.
40. Varni, J.W., et al., *The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity*. Ambul Pediatr, 2003. 3(6): p. 329-41.
41. Dubow, E.F. and J. Tisak, *The relation between stressful life events and adjustment in elementary school children: the role of social support and social problem-solving skills*. Child Dev, 1989. 60(6): p. 1412-23.
42. Dubow, E.F., et al., *A two-year longitudinal study of stressful life events, social support, and social problem-solving skills: contributions to children's behavioral and academic adjustment*. Child Dev, 1991. 62(3): p. 583-99.
43. Gray, N.A., et al., *Determinants of hair cortisol concentration in children: A systematic review*. Psychoneuroendocrinology, 2018. 87: p. 204-214.
44. Rintala, R.J. and M.P. Pakarinen, *Long-term outcomes of Hirschsprung's disease*. Semin Pediatr Surg, 2012. 21(4): p. 336-43.
45. Catto-Smith, A.G., M. Trajanovska, and R.G. Taylor, *Long-term continence after surgery for Hirschsprung's disease*. J Gastroenterol Hepatol, 2007. 22(12): p. 2273-82.
46. Bjornland, K., et al., *A Nordic multicenter survey of long-term bowel function after transanal endorectal pull-through in 200 patients with rectosigmoid Hirschsprung disease*. J Pediatr Surg, 2017. 52(9): p. 1458-1464.
47. Heikkinen, M., R. Rintala, and P. Luukkonen, *Long-term anal sphincter performance after surgery for Hirschsprung's disease*. J Pediatr Surg, 1997. 32(10): p. 1443-6.
48. Bischoff, A., et al., *Damaged anal canal as a cause of fecal incontinence after surgical repair for Hirschsprung disease - a preventable and under-reported complication*. J Pediatr Surg, 2017. 52(4): p. 549-553.
49. De La Torre, L. and L.A. Wehrli, *Error traps and culture of safety in Hirschsprung disease*. Semin Pediatr Surg, 2019. 28(3): p. 151-159.

50. Kaul, A., et al., *Colonic hyperactivity results in frequent fecal soiling in a subset of children after surgery for Hirschsprung disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011. 52(4): p. 433-6.
51. Di Lorenzo, C., et al., *Colonic motility after surgery for Hirschsprung's disease*. Am J Gastroenterol, 2000. 95(7): p. 1759-64.
52. Coyle, D., et al., *Altered neurotransmitter expression profile in the ganglionic bowel in Hirschsprung's disease*. J Pediatr Surg, 2016. 51(5): p. 762-9.
53. Cheng, L.S., et al., *Bowel dysfunction following pullthrough surgery is associated with an overabundance of nitrergic neurons in Hirschsprung disease*. J Pediatr Surg, 2016. 51(11): p. 1834-1838.
54. Wester, T. and A.L. Granstrom, *Hirschsprung disease-Bowel function beyond childhood*. Semin Pediatr Surg, 2017. 26(5): p. 322-327.
55. Diseth, T.H., T. Egeland, and R. Emblem, *Effects of anal invasive treatment and incontinence on mental health and psychosocial functioning of adolescents with Hirschsprung's disease and low anorectal anomalies*. J Pediatr Surg, 1998. 33(3): p. 468-75.
56. Ursache, A., et al., *Socioeconomic status, hair cortisol and internalizing symptoms in parents and children*. Psychoneuroendocrinology, 2017. 78: p. 142-150.

Figure legends

Figure 1. Flow chart with response rate of Hirschsprung patients and their families. Eligible patients and their families were contacted by phone or during outpatient visits. If no response, an explicative letter about the research project with contact information was sent out with a recall 2 weeks later. If no response, a reminder letter was sent out. For the quality of life outcome analysis, only patients aged 5 years and older were included.

Figure 2a-d. Disease-specific QoL reported by children, adolescents and their parents. Graphically illustration of each dimension and of global scores.

Figure 3a. A poor correlation was seen, looking at the concordance between global scores of child and parental report (pearson's $r=0.07$, $p=0.82$).

Figure 3b. The overall concordance between adolescents and their parents reporting was good with a significant positive correlation (pearson's $r=0.63$, $p=0.038$).

Figure 4. No association between type of HSCR (short vs longer/total colonic forms) and hair cortisol concentration was found.

Figure 5. No association was seen between absence (=2) or presence of fecal soiling/incontinence (=1) and hair cortisol concentration in HSCR patients.

Tables

Table 1. Demographics and characteristics of Hirschsprung patients

	101 HSCR patients	72 HSCR patients ≥ 5 years of age, included in the QoL study
Gender		
Males	77 (76%)	52 (72%)
Females	24 (24%)	20 (28%)
Age at study inclusion, years	8.5 [3.1,13.8]	12.1 [8,17.5]
Age, weeks		
At diagnosis	1 [0.6,11.4]	1.4 [0.6,14]
At first surgery	7 [3,15]	7 [2,15]
Weight, kg		
At birth	3.4 [3.1,3.8]	3.4 [3.2,3.9]
At diagnosis	3.6 [3.2,4.5]	3.8 [3.2,5.2]
At first surgery	5.1 [3.6,6.3]	5 [3.6,6.4]
Type of Hirschsprung		
Not available	2 (2%)	1 (1%)
Rectosigmoid	79 (78%)	56 (78%)
Colonic distal to right flexure	11 (11%)	9 (13%)
Total colonic	5 (5%)	3 (4%)
Small bowel involvement	4 (4%)	3 (4%)
Associated malformations		
Overall	36 (36%)	26 (36%)
Multiple malformations	19 (19%)	15 (21%)
Syndromic forms	13 (13%)	8 (11%)
Trisomy 21	5 (5%)	4 (6%)
Surgery		
Not available	1 (1%)	1 (1%)
One step procedure	71 (71%)	48 (67%)
Two step procedure with stomy	29 (29%)	23 (32%)
Additional intestinal surgeries (due to complications)	23 (23%)	19 (26%)
Complications after surgery		
Not available	4 (4%)	4 (6%)

Anastomotic leak	10 (10%)	6 (8%)
Anastomotic stricture	34 (34%)	24 (33%)
Enterocolitis	22 (22%)	17 (24%)
Intestinal obstruction	44 (44%)	29 (40%)
Surgical treatment after surgery		
Not available	26 (26%)	8 (11%)
Anal dilation	58 (57%)	49 (68%)

Overall 101 HSCR patients were included. From this group, 72 patients (71%) with age 5 years and older, were included in the quality of life outcome study.

Data is represented as frequency (%) for qualitative variables and as median (interquartile Q1, Q3) for continuous variables.

Anal dilations were performed on a routine basis after surgery with prophylactic intention to avoid anastomotic strictures until 2010 and based on surgeon's indication after 2010.

HSCR=Hirschsprung disease; QoL= Quality of life.

Table 2. Data from the prospective stool diary per age group.

	Children <4 years old, n=28	Children ≥4 and <8 years old, n=19	Children ≥8 and <12 years old, n=23	Adolescents ≥12 and <17 years old, n=12	Young adults ≥17years old, n=19
Nb of stool diary available	8(29)	15(79)	20(87)	10(83)	17(89)
Length of diary					
1 week	1(12)	0(0)	5(25)	2(20)	4(24)
2 weeks	7(88)	15(100)	15(75)	8(80)	13(76)
Presence of soiling or fecal incontinence					
During daytime	7(88)	14(93)	14(70)	2(20)	1(6)
During night	6(75)	9(60)	14(70)	2(20)	1(6)
Frequency of soiling or fecal incontinence					
Never	0(0)	1(7)	3(15)	6(60)	15(88)
1x/week	0(0)	2(13)	0(0)	2(20)	0(0)
>1x/week	2(25)	6(40)	5(25)	1(10)	2(12)
Everyday	5(63)	6(40)	12(60)	1(10)	0(0)

Data is presented as frequency (%); up to age 12 years, 85% or more of patients with completed stool diaries reported fecal soiling or incontinence at least once per week. Adolescents and young adults reported fecal soiling or incontinence at least once per week in 40% and 22% respectively.

Table 3a-c. Disease specific related Quality of life in patients with Hirschsprung disease, reported by the HAQL questionnaire.

Table 3a. Children's 8 to 11 years old and proxy reports of children 6 to 11 years old				
	Child 8 to 11 years		Parental report of children 6 to 11 years	
	Nb of observations	Mean score [SD; min/max]	Nb of observations	Mean score [SD; min/max]
General well-being	13	71.2 [21.4; 25/100]	21	63.6 [31.6; 0/100]
Diarrhea and feeling of urge	13	74.4 [18.9; 4.4/100]	24	60.9 [30.8; 0/100]
Abdominal discomfort	13	66.7 [19.2; 3.3/100]	20	74.2 [27.3; 16.7/100]
Fecal continence and soiling with social functioning	13	89.7 [17.6; 40/100]	21	86.5 [19.9; 33.3/100]
Diurnal fecal continence/soiling	13	52.6 [25.3; 8.3/100]	22	45.6 [26.1; 0/83.3]
Urinary continence	13	96.8 [9.3; 66.7/100]	23	97.3 [9; 58.3/100]
Emotional functioning	13	88 [16; 55.6/100]	19	81.9 [27; 11.1/100]
Global score	13	539.3 [66.5; 29.4/655.6]	17	514 [129.2; 269.4/658.3]

Table 3b. Adolescents and proxy reports 12 to 16 years old

	Adolescents 12 to 16 years		Parental report of adolescents 12 to 16 years	
	Nb of observations	Mean score [SD; min/max]	Nb of observations	Mean score [SD; min/max]
Laxative diet	14	94 [10.6; 66.7/100]	15	95.6 [9.9;66.7/100]
Presence of diarrhea	15	81.3 [21.2; 16.7/100]	13	78.8 [24;16.7/100]
Fecal continence	15	84.6 [16.9; 41.7/100]	13	76.3 [20.4;41.7/100]
Urinary continence	15	100 [0; 100/100]	14	100 [0;100/100]
Social functioning	15	98.5 [5.7; 78/100]	15	97 [8.9;66.7/100]
Emotional functioning and body Image	15	90.6 [5.4; 81.5/100]	15	88.7 [14.9;48/100]
Physical symptoms	15	74.2 [16,1; 37.5/91.7]	12	76 [19.3;33.3/95.8]
Global score	14	622.6 [54.6; 500.9/687.5]	11	603.5 [73.9;487/695.8]

Table 3c. Adults reports ≥ 17 years old		
	Adults ≥ 17 years	
	Nb of observations	Mean score [SD; min/max]
Laxative diet	18	91.7 [19.2; 33.3/100]
Presence of diarrhea	18	87.0 [12.2; 58.3/100]
Fecal continence	18	94.1 [10.9; 55.6/100]
Urinary continence	18	93.1 [18.4; 25/100]
Social functioning	18	90.1 [19.8; 22.2/100]
Emotional functioning and body Image	18	85.2 [20; 20/100]
Physical symptoms	18	67.1 [17.8; 37.5/91.7]
Sexual functioning	16	94.8 [11.7; 66.7/100]
Global score	16	708 [66.2; 547.5/780.3]

Table 3a-c. Data is represented as frequency (numbers of observations) and as mean scores [SD; min/max].

After linear transformation of each dimension on a scale from 0 to 100, a global score was computed. A higher score is referring to a better quality of life.

Nb=numbers, SD= standard deviation, min=minimal score, max=maximal score.

Table 4a-e. General health related Quality of life in patients and healthy controls, reported by the PedsQL™ 4.0 questionnaire.

Table 4a. Proxy reports from toddlers 5 to 7 years old					
	Patients		Healthy controls		
	Nb of observations	Mean score [SD; min/max]	Nb of observations	Mean score [SD; min/max]	P value
Physical functioning	14	83.7 [18.8; 40.6/100]	15	89.8 [12.4; 65.6/100]	0.41
Emotional functioning	14	74.1 [17.3; 50/100]	15	80.8 [22.6; 50/100]	0.39
Social functioning	14	77.7 [21.5; 37.5/100]	15	90.8 [12; 62.5/100]	0.1
School functioning	13	72.9 [17.1; 50/100]	15	83.3 [15; 50/100]	0.1
Global score	14	77.1 [14; 48.4/95.6]	15	85.7 [7.6; 73.9/100]	0.09

Table 4b. Children's report 8 to 12 years old

	Patients		Healthy controls		P value
	Nb of observations	Mean score [SD; min/max]	Nb of observations	Mean score [SD; min/max]	
Physical functioning	19	92.3 [10.9; 62.5/100]	43	83.8 [19; 31.3/100]	0.07
Emotional functioning	19	77.9 [16.6; 55/100]	43	76.5 [18.2; 15/100]	0.96
Social functioning	19	87.6 [17; 45/100]	43	88 [14.6; 50/100]	0.97
School functioning	19	82.4 [11; 55/100]	43	77 [13.8; 35/100]	0.16
Global score	19	86 [8.8; 68.5/98.5]	43	81.6 [13.2; 44.6/100]	0.27

Table 4c. Proxy reports from children 8 to 12 years old

	Patients		Healthy controls		P value
	Nb of observations	Mean score [SD; min/max]	Nb of observations	Mean score [SD; min/max]	
Physical functioning	19	90.3 [11.9; 65.6/100]	41	81.4 [24.5; 12.5/100]	0.28
Emotional functioning	19	73.4 [20.1; 35/100]	41	70 [20.5; 20/100]	0.5
Social functioning	19	81.1 [21.6; 35/100]	41	86 [16.9; 30/100]	0.61
School functioning	19	78.6 [15.7; 40/100]	41	75.2 [15.8; 40/100]	0.54
Global score	19	82.1 [13.4; 60.9/98.9]	41	78.6 [15.4; 42.4/100]	0.47

Table 4d. Adolescents reports 13 to 18 years old

	Patients		Healthy controls		P value
	Nb of observations	Mean score [SD; min/max]	Nb of observations	Mean score [SD; min/max]	
Physical functioning	17	89 [12.7; 59.4/100]	51	80.9 [22.3; 6.3/100]	0.35
Emotional functioning	17	70 [25.7; 20/100]	51	77.9 [20; 30/100]	0.32
Social functioning	17	85.5 [17.2; 43.8/100]	51	91.1 [12.2; 60/100]	0.29
School functioning	17	69.7 [22.4; 25/100]	51	78.6 [16.5; 30/100]	0.15
Global score	17	79.9 [13; 48.9/94.6]	51	82 [13.4; 46.7/100]	0.48

Table 4e. Proxy reports from adolescents 13 to 18 years old

	Patients		Healthy controls		P value
	Nb of observations	Mean score [SD; min/max]	Nb of observations	Mean score [SD; min/max]	
Physical functioning	13	83.4 [19.2; 56.3/100]	47	79.9 [24.8; 12.5/100]	0.96
Emotional functioning	13	71.9 [22.3; 40/100]	47	78.5 [19.1; 20/100]	0.33
Social functioning	13	78.8 [23.5; 35/100]	47	91.1 [12.6; 50/100]	0.11
School functioning	13	72.7 [15.1; 50/90]	47	75.5 [18.1; 25/100]	0.46
Global score	13	77.6 [14.3; 50/97.8]	47	81.1 [14.2; 31.5/100]	0.49

Table 4a-e. 23 items are grouped in the 4 dimensions physical, emotional, social and school functioning. The items were scored using a 5-point Likert scale from 0 (not at all) to 5 (almost always). After reversed scoring and linear transformation of each dimension on a scale from 0 to 100, data is represented as mean [SD; minimal/maximal] values. The sum of all items over the items answered on all the scales is represented as global score, also presented as mean value [SD; minimal/maximal]. A higher score is indicating a better health related quality of life. To compare patients with healthy controls, the Wilcoxon rank sum test was used. A p-value <0.05 is considered statistically significant.

Nb=numbers, SD= standard deviation, min=minimal score, max=maximal score

Supplementary table 5a-b. Social situation in patients and controls.

Supplementary table 5a. Social situation in patients and controls, toddlers and children								
	Children <4 years old		Children ≥4 and <8 years old			Children ≥8 and <12 years old		
	Patients	Controls	Patients	Controls	P value	Patients	Controls	P value
Social questionnaire available	8	0	16	16	0.49	20	41	1.0
School level								
Mother								
Pimary	0(0)		1(6)	0(0)		0(0)	0(0)	
Secondary	3(38)		3(19)	2(13)		5(25)	9(22)	
College	3(38)		6(38)	7(44)		6(30)	7(17)	
University	2(25)		5(31)	7(44)	0.84	8(40)	22(54)	0.43
Father								
Pimary	0(0)		0(0)	0(0)		0(0)	0(0)	
Secondary	5(63)		6(38)	5(31)		7(35)	14(34)	
College	2(25)		4(25)	2(13)		5(25)	6(15)	
University	1(13)		4(25)	9(56)	0.36	7(35)	16(39)	0.68
Matrimonial state								
Married	3(38)		5(31)	4(25)		9(45)	15(37)	
Divorced	0(0)		0(0)	0(0)		1(5)	6(15)	
Union	5(63)		6(38)	8(50)		5(25)	14(34)	
Separated	0(0)		4(25)	4(25)		5(25)	6(15)	
Re-married	0(0)		0(0)	0(0)		0(0)	0(0)	
Widowed	0(0)		0(0)	0(0)	0.9	0(0)	0(0)	0.51
Salary brutto^b	5[3,6]		6[4,8]	7[5,8]	0.6	7[6,8]	7[5,8]	0.8
House owner	1(13)		10(63)	11(69)	1.0	15(75)	30(73)	1.0
Nb of persons living at the same house	4.5[4,6]		4[4,5]	4[3,4]	0.22	4[3,4,5]	4[3,5]	0.45
Nb of rooms	5[4.3,6.3]		9[7,10]	6[4,10]	0.16	8.5[6.5,10]	7.5[5.5,10]	0.29
Nb of relocations	1[0,2]		1[0,1]	0[0,0]	0.68	0[0,2]	0[0,1]	0.2
Time living at the same place, years	1[1,1]		5[1.5,7]	4[2,8]	0.9	6[2,9]	9[4,11]	0.07

Chronic disease of other family member(s)	2(25)	0(0)	2(13)	0.48	3(15)	7(17)	1.0
--	-------	------	-------	------	-------	-------	-----

Data is presented as frequency (%) for qualitative variables and as median [interquartile Q1, Q3] for continuous variables; univariate analysis was performed using Pearson χ^2 or Wilcoxon ranksum test. A p-value <0.05 is considered statistically significant. No difference of social status was found in patients vs controls.

^b Salary brutto: 1=<10'000, 2=10'000-19'999, 3=20'000-29'999, 4=30'000-39'999, 5=40'000-49'999, 6=50'000-74'999, 7=75'000-99'999, 8=>100'000.

Nb=numbers.

Supplementary table 5b. Social situation in patients and controls, adolescents and young adults

	Adolescents ≥ 12 and < 17 years old			Young adults > 17 years old		
	Patients	Controls	P value	Patients	Controls	P value
Social questionnaire available	12	48	1.0	19	2	0.005
School level						
Mother						
Primary school	0(0)	0(0)		0(0)	0(0)	
Secondary school	3(25)	4(8)		5(26)	2(100)	
College	3(25)	15(31)		5(26)	0(0)	
University	5(42)	26(54)	0.28	9(47)	0(0)	0.15
Father						
Primary school	0(0)	0(0)		0(0)	0(0)	
Secondary school	4(33)	9(19)		5(26)	1(50)	
College	4(33)	11(23)		5(26)	0(0)	
University	4(33)	24(50)	0.4	9(47)	0(0)	0.55
Matrimonial state						
Married	6(50)	23(48)		7(37)	0(0)	
Divorced	0(0)	5(10)		1(5)	0(0)	
Union	5(42)	17(35)		4(21)	1(50)	
Separated	1(8)	3(6)		3(16)	1(50)	
Re-married	0(0)	0(0)		0(0)	0(0)	
Widowed	0(0)	0(0)	0.82	1(5)	0(0)	0.45
Salary brutto^b	8[7,8]	8[6,8]	0.56	7[6,8]	4.5[3,6]	0.12
House owner	10(83)	38(79)	1.0	15(79)	1(50)	0.22
Nb of persons living at the same house	4[3,5]	4[3,4]	0.3	3[3,4]	2.5[2,3]	0.08
Nb of rooms	8[7.3,10.5]	8[5.5,10]	0.41	10[8,11.5]	11.3[5.5,17]	0.95
Nb of relocations	0[0,0]	0[0,1]	0.05	0[0,1]	1[0,2]	0.69
Time living at the same place, years	9[7,15]	10[4,14.5]	0.9	12[5,21]	4.5[1,8]	0.29
Chronic disease of other family member(s)	2(17)	10(21)	1.0	4(21)	2(100)	0.07

Data is presented as frequency (%) for qualitative variables and as median [interquartile Q1, Q3] for continuous variables; univariate analysis was performed using Pearson χ^2 or Wilcoxon ranksum test. A p-value <0.05 is considered statistically significant. No difference of social status was found in patients vs controls.

^b Salary brutto: 1=<10'000, 2=10'000-19'999, 3=20'000-29'999, 4=30'000-39'999, 5=40'000-49'999, 6=50'000-74'999, 7=75'000-99'999, 8=>100'000.

Nb=numbers.

Supplementary table 6. Multivariable linear regression analysis of potential predictors of disease specific QoL in children and adolescents.

	Coefficient	Std. Err.	t	P value	[95% CI]
Age at study inclusion	0.37	0.13	2.77	0.01	[0.01,0.66]
Fecal incontinence during night	-0.11	0.65	-1.64	0.12	[-0.14,0.03]
Frequency of fecal incontinence or soiling	0.04	0.27	1.44	0.17	[-0.02,0.94]
Brutto salary of parents	0.02	0.18	1.4	0.18	[-0.01,0.06]
Parental school level					
College	-0.11	0.06	-1.92	0.07	[-0.23,0.01]
Secondary	0.002	0.06	0.04	0.97	[-0.12,0.13]

Multivariable regression analysis including covariates significant at $p < 0.20$ in the univariate analysis and/or clinically relevant variables. The outcome variable is the global score of the disease specific QoL, reported by the HAQL questionnaire. Adjusted for age at study inclusion. Children from 8 to 11 years and adolescents up to 16 years were included. Except age, none of the potential predictors are significantly associated with disease specific QoL. There are suggestions that mothers who attend college have lower HAQL global scores ($p=0.07$), as compared to those who attend secondary school.

Figures

Figure 1.

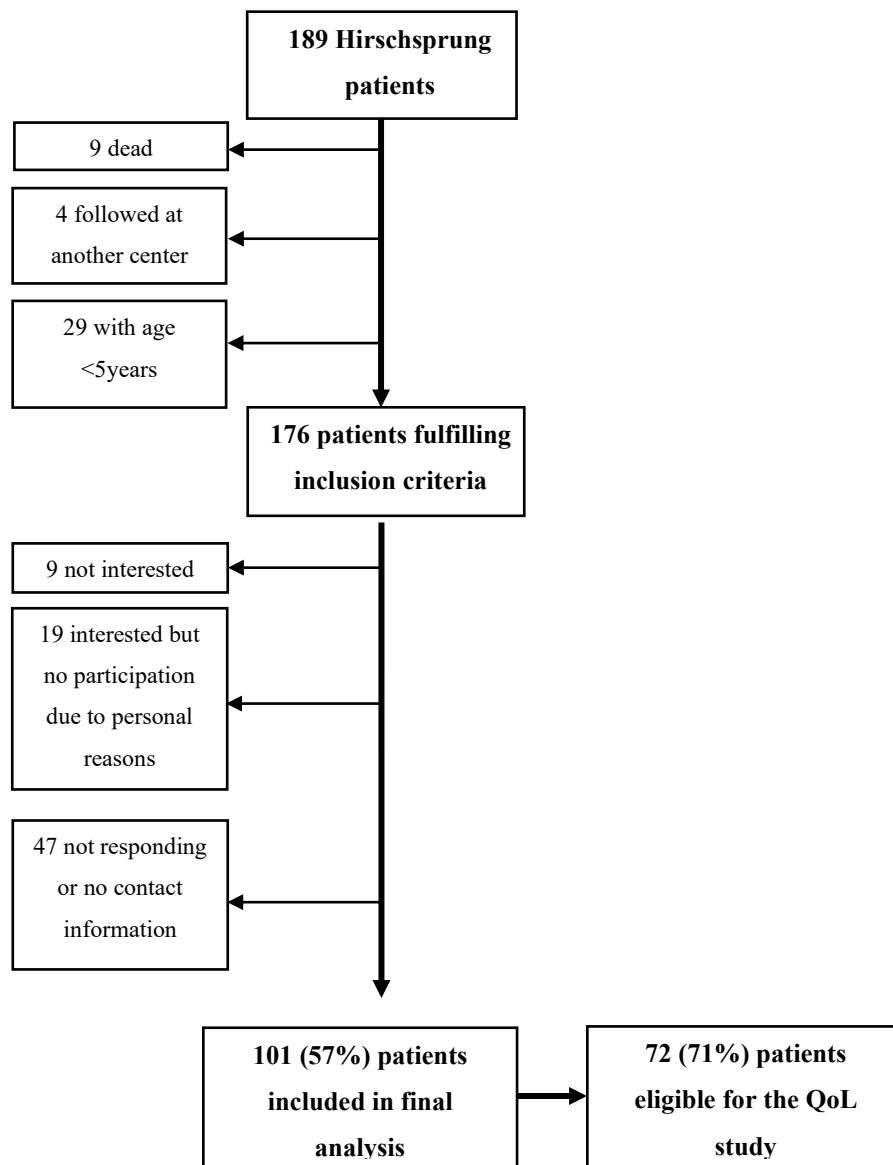


Figure 2a-d.

Figure 2a.

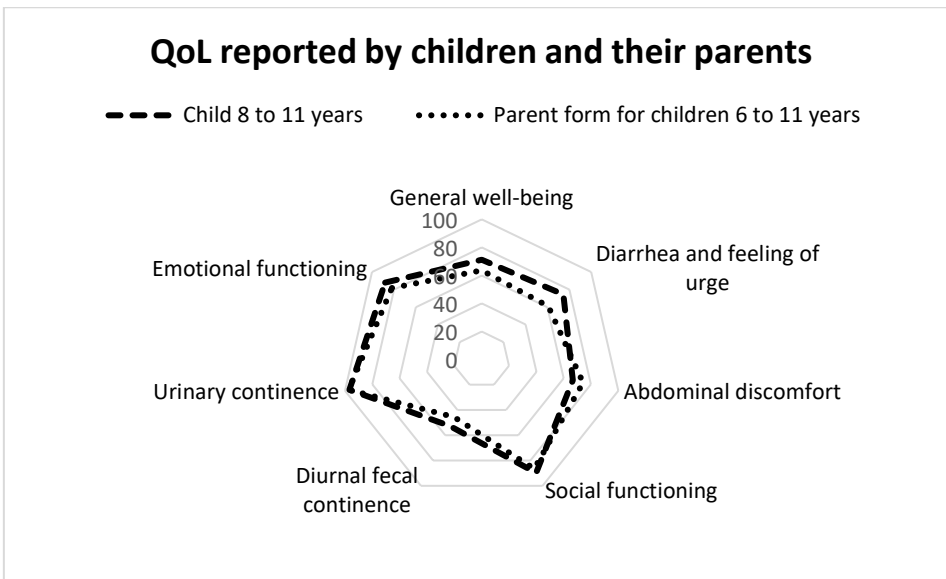


Figure 2b.

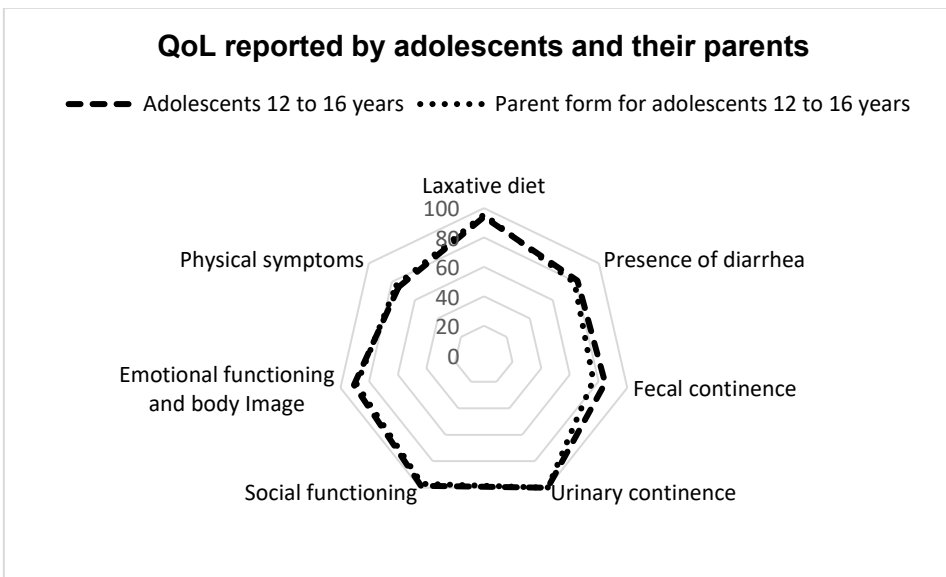


Figure 2c.

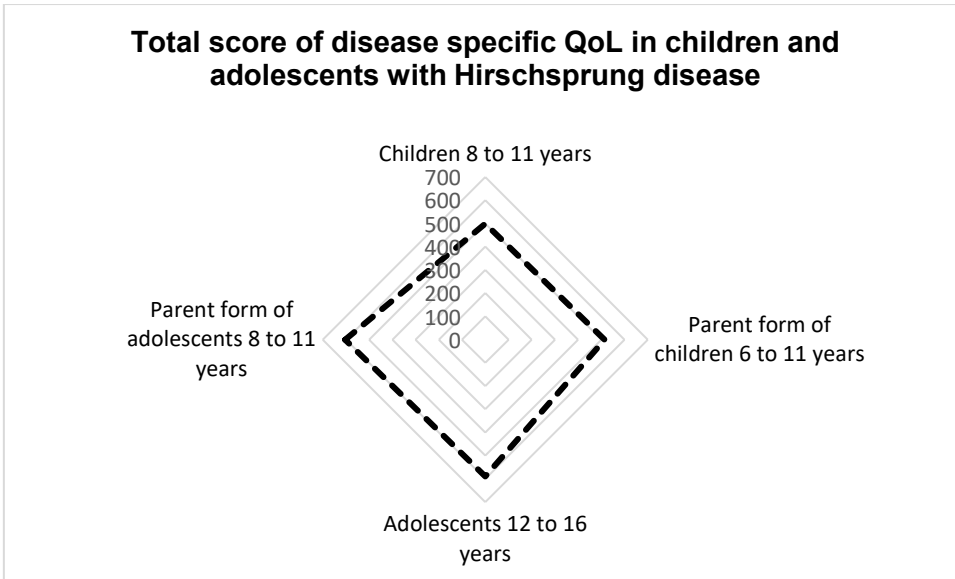


Figure 2d.

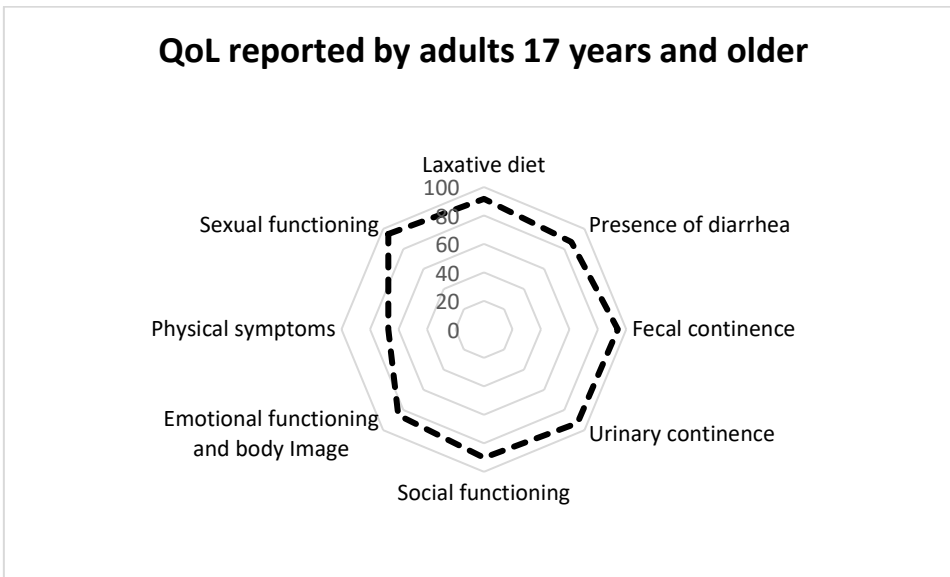


Figure 3a-b.

Figure 3a.

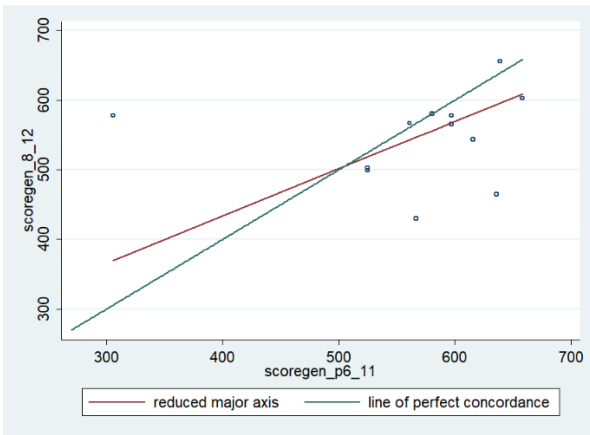


Figure 3b.

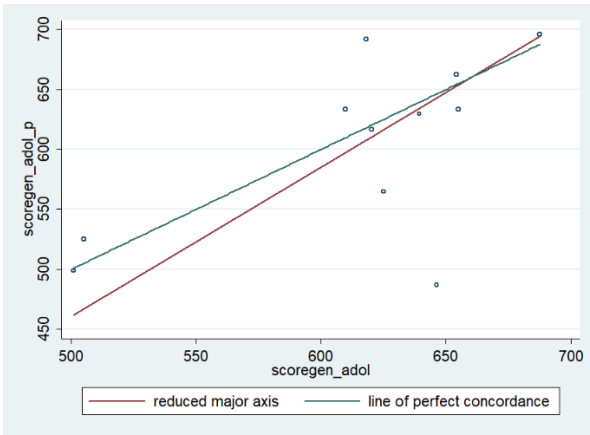


Figure 4.

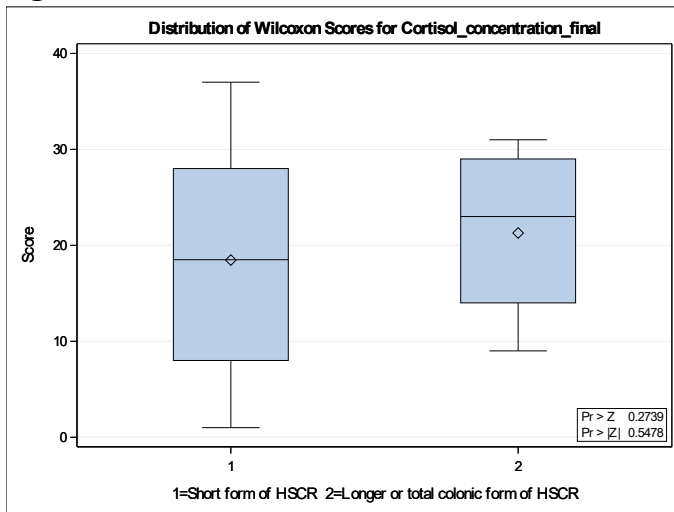
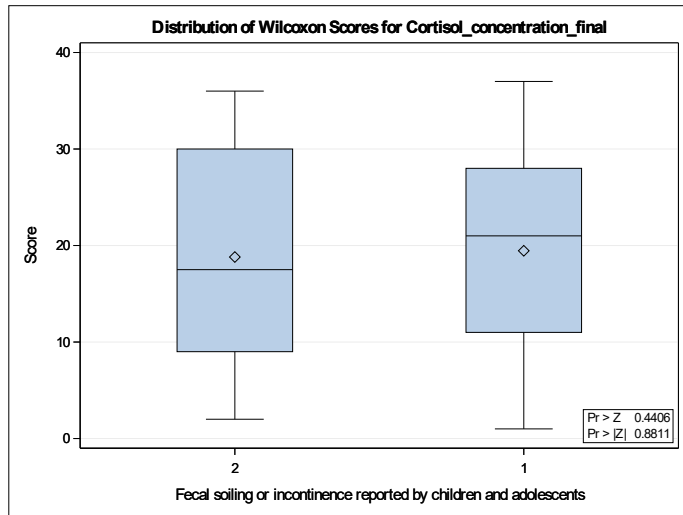


Figure 5.



Chapitre 6

Discussion

Ce travail rapporte les résultats d'une étude prospective sur l'évolution à long terme chez les patients opérés pour HSCR. L'objectif principal est l'évaluation de la QdV spécifique à la HSCR.

101 patients d'une cohorte québécoise et 117 contrôles étaient inclus dans l'étude.

En résumant brièvement nos résultats, nous avons pu constater les données principales suivantes :

1) La QdV spécifique à la HSCR a été affectée significativement par la présence de l'incontinence fécale chez les enfants âgés 8 à 11 ans, mais pas chez les adolescents âgés 12 à 17 ans, bien qu'une prévalence de fuites ou incontinence fécale chez les adolescents était élevée autour de 40%. 2) La prévalence de l'incontinence fécale était très élevée ($\geq 85\%$) chez les enfants âgées entre 4 et 8 ans. 3) Le niveau de QdV spécifique à la HSCR était meilleur chez les adolescents que chez les enfants (valeurs moyennes $622,6 \pm 54,6$ vs $539,3 \pm 66,5$; $p=0,002$). 4) Concernant la QdV liée à la santé globale, mesurée à l'aide du questionnaire PedsQL™ 4.0, nous n'avons trouvé aucune différence entre les patients et les contrôles. 5) Aucune différence entre patients et contrôles était vu au niveau de l'état de stress (questionnaire modifié de Dubow et la CCC), ainsi qu'au niveau du statut socio-économique.

Il n'existe pas d'étude, utilisant le questionnaire HAQL pour décrire la QdV spécifique à la maladie HSCR. En outre il s'agit de la première étude prospective utilisant la version française du questionnaire HAQL pour décrire la QdV spécifique à la maladie chez les enfants et les adolescents et jeunes adultes atteints de HSCR, après les études de validation de Clermidi et Baayen et collègues [38, 39]. Pour les jeunes adultes, seule l'étude de Drissi et collègues a rapporté des résultats de QdV en utilisant la version validée de 'HAQL' en langue française [54].

La comparaison directe de nos résultats du HAQL avec la littérature est difficile, parce que nous sommes le premier groupe à rapporter des résultats de comparaison directe entre les enfants et les adolescents en utilisant le questionnaire HAQL. Grano et collègues ont comparé la QdV des enfants aux adultes, rapportant une QdV plus faible chez les adultes que chez les enfants [55].

Chez les adolescents ainsi que chez les jeunes adultes, le fonctionnement physique était affecté par la HSCR ou ses conséquences. Ces données sont comparables à la littérature [54]. Le fonctionnement psychosocial et émotionnel chez les enfants et les adolescents n'a été que marginalement affecté. Nos données sont compatibles avec les données publiées de Clermidi et Baayen et collègues, soutenant la validité de nos données [38, 39].

Il est intéressant, qu'aucune différence de QdV liée à la santé générale n'ait été constatée entre patients et contrôles, surtout chez les enfants de 8 à 11 ans avec une QdV spécifique à la maladie affectée d'une manière importante. Nos données ne sont pas congruentes avec la littérature connue à date. Wester et collègues ont résumé dans leur revue les études principales publiées sur la QdV [30]. La plupart des études citées, y compris l'étude de Hartman et collègues, ont rapporté une QdV diminuée chez les patients atteints de maladie HSCR, comparé aux témoins sains [35]. La présence de l'incontinence fécale a été démontrée être associée à une QdV plus basse chez les patients.

Une explication pour nos résultats pourrait être, que le questionnaire PedsQL n'inclue pas l'aspect du dysfonctionnement de l'intestin, qui est en réalité un des paramètres les plus importants à évaluer chez les patients avec la HSCR. Chez les adolescents de 12 à 17 ans, une incontinence fécale ou fuites est présente dans 40% des cas, mais cela ne semble pas affecter la QdV significativement et pourrait expliquer une QdV globale égale chez les patients et les contrôles.

Le taux de participation à l'étude était surtout plus faible chez les adolescents, que laisse soupçonner de ne pas avoir un résultat représentatif pour toute la cohorte.

À l'aide d'un journal rempli de façon prospective dans le groupe des patients, nous avons constaté une prévalence très élevée d'incontinence fécale ou fuites chez les enfants de 8 à 11

ans, une prévalence de 40% chez les adolescents et de 12% chez les adultes. Dans la littérature, un large spectre de prévalence concernant l'incontinence fécale ou fuites est rapporté chez les enfants, autour de 50% [56]. Diseth et collègues ont mentionné une fréquence d'incontinence fécale de 36% et Bai et collègues de 45% chez les adolescents [56]. Les deux études, comme la plupart des données publiées, n'utilisaient que des questionnaires rétrospectifs rapportant le fonctionnement de l'intestin. Seuls Catto-Smith et ses collègues rapportent une étude utilisant un journal prospectif pour étudier le fonctionnement de l'intestin à long terme [57]. Dans leur étude, 84 patients atteints de maladie HSCR (âge moyen 12 ± 8 ans, range 1,9–41,9), étaient étudiés, dont 13% (11/84) avec une incontinence fécale importante pendant la journée et 17% (14/84) pendant la nuit. Des fuites de selles accidentelles étaient rapportées chez 63,5% des sujets. Les patients qui ont rapporté des fuites, étaient plus jeunes que ceux qui n'en rapportaient pas (âge moyen 11 ± 7 ans vs 16 ± 9 ans; $p < 0,01$). Nos résultats en comparaison avec ceux de Catto-Smith et collègues, montrent une prévalence d'incontinence fécale ou fuites encore plus élevée de 85%, même en excluant les plus petits moins de quatre ans dans nos analyses.

La diminution de la fréquence de l'incontinence fécale et fuites de l'enfance à l'âge adulte que nous avons constaté, a également été observée entre autres par le groupe de Catto-Smith et de Neuvonen et collègues [57, 58]. Une étude multicentrique récente des pays du nord de l'Europe a rapporté une prévalence des fuites de selles et incontinence fécale moins élevée (77% et 47%) [59].

Basé sur nos données, nous pensons que l'importance clinique de l'incontinence fécale et des fuites chez les patients atteints de la HSCR reste encore sous-estimée, particulièrement chez les enfants de 4 à 12 ans. Ceci est aussi reflété par nos résultats de l'analyse sur la QdV spécifique à la maladie : La dimension 'Continence fécale pendant la journée' a été la plus affectée chez les enfants de 6 à 11 ans avec un score moyen diminué de 50% du maximum.

Il n'est pas surprenant que les enfants atteints de la HSCR souffrent fréquemment d'incontinence fécale, en raison de défauts primaires à cause de l'innervation manquante et en conséquence d'une fonction du sphincter anal interne diminuée et en raison de défauts secondaires résultant de la chirurgie [31, 60, 61]. Après la chirurgie, un réservoir rectal est

absent et la pression anale de sphincter n'est pas assez haute pour résister aux fortes contractions arrivant de la partie proximale de l'intestin [34, 62]. Des données montrent que la motricité des segments proximaux de l'intestin (partie saine) et l'expression de neurotransmetteurs, p.ex. le NO, à ce niveau sont anormaux [32, 33]. Ceci peut expliquer le dysfonctionnement de l'intestin persistant à long-terme. Potentiellement, la fonction intestinale peut s'améliorer avec le temps, ce qui pourrait expliquer la réduction de l'incontinence fécale au fil du temps. Cependant, les preuves chez l'homme sont manquantes à date.

Nos résultats montrent l'importance de disposer des outils spécifiques pour évaluer la QdV liée à la maladie. En particulier, le fonctionnement social en présence d'une dysfonction de l'intestin n'est pas représenté adéquatement par les mesures de QdV sur la santé globale.

A la recherche des facteurs associés à un niveau plus bas de la QdV spécifique à la maladie, nous avons constaté comme résultat principal, que la présence de l'incontinence fécale nocturne chez les enfants âgés de 8 à 11 ans et chez les adolescents était associé significativement avec un niveau de QdV plus bas (coefficient=-0,11; p=0,03). Ce résultat parmi les autres résultats concernant le dysfonctionnement de l'intestin confirme notre hypothèse, que les symptômes cliniques persistantes (incontinence fécale et les fuites) sont des facteurs négatifs prédictifs de la QdV à long-terme.

Néanmoins, les analyses multivariées de régression n'ont pas pu détecter des facteurs prédictifs clairement associés à un niveau inférieur de la QdV spécifique de HSCR. Cet effet est probablement à expliquer par un nombre trop bas des sujets inclus par chaque groupe d'âge. Le rôle de la situation socio-économique des parents sur la QdV des patients HSCR n'est pas connu à date. Il est donc intéressant de constater que chez les patients de 8 à 11 ans, un niveau d'enseignement plus élevé chez les mères montrait une tendance vers un meilleur niveau de QdV spécifique à la maladie (coefficient=0,15; p=0,05).

Diseth et collègues ont rapporté, que la situation la plus difficile à vivre par les parents en cours de l'évolution de HSCR était celle de faire mal à leurs enfants par les dilatations anales ou des lavages anorectales [29]. Nous avons étudié la présence des dilatations anales après la

chirurgie comme facteur potentiel influençant la QdV négativement. Bien que notre analyse n'ait révélé aucune association significative, nous pensons que cette procédure invasive pourrait avoir un impact négatif sur QoL dans la suivie à court terme après la chirurgie.

Pour quantifier le stress chronique vécu par les enfants, nous avons mesuré la concentration de cortisol dans les cheveux (CCC) chez les patients atteints de HSCR et chez les contrôles. À notre connaissance, il n'existe pas d'études sur le CCC chez les patients atteints de HSCR. La CCC était comparable entre les HSCR et les contrôles (59,6 pg/mg cheveux [25-128,6] et 47,6 pg/mg cheveux [15.3-91,1]) ($p=0,5$). Aucune association significative n'a été trouvée ni entre le niveau de CCC et la présence de l'incontinence fécale ou fuites, ni entre le niveau de CCC et le niveau de QdV. Ce résultat permet la postulation que l'incontinence fécale ne semble pas produire un niveau de stress chronique significatif dans notre population HSCR. Cependant, nous avons exclu les valeurs extrêmes de cortisol de l'analyse et donc exclue potentiellement les patients présentant des niveaux de stress plus élevés. Une limitation de notre analyse est la petite taille d'échantillonnage chez les patients, ne permettant pas de détecter des associations significatives.

Un niveau significatif plus élevé de cortisol a été observé chez les sujets et contrôles âgés de 12 ans et plus en comparaison avec les enfant inférieur à 12 ans ($p=0,004$), ce qui est rapporté par Noppe et collègues, en mesurant le CCC dans une population de 128 enfants sains, âgée de 4 à 14 ans [47]. Des données récentes suggèrent qu'en présence d'une situation socio-économique difficile, l'accumulation de cortisol dans les cheveux soit plus élevée, témoigner le fardeau de stress chronique [63]. Nos données n'ont montré aucune différence de statut socio-économique entre les patients et les contrôles, que pourrait expliquer partiellement, pourquoi la CCC était comparable dans les patients et les contrôles. Le questionnaire additionnel dépeignant des événements stressants de vie n'a montré aucune différence entre des patients et des contrôles non plus et aucune corrélation n'a été trouvée entre des événements stressants et la concentration de cortisol de cheveux.

Une prise en charge professionnelle multidisciplinaire des patients atteints de HSCR semble nécessaire, en particulier pour la gestion de fonctionnement de l'intestin. Non seulement les

chirurgiens, les gastro-entérologues, mais aussi des infirmières spécialisées, psychologues, travailleurs sociaux et physiothérapeutes devraient être présents lors des cliniques multidisciplinaires. Les physiothérapeutes devraient non seulement être impliqués pour améliorer la fonction pelvienne et le biofeedback chez les enfants, mais aussi pour améliorer le fonctionnement physique chez les adolescents et les adultes. Les psychologues devraient évaluer séparément la situation de l'enfant et des parents pour pouvoir fournir une thérapie personnalisée.

Au CHU Sainte Justine, nous avons observé, qu'à côté d'une gestion de fonctionnement de l'intestin, le soutien psychologique des parents et des patients est très important. Grâce à notre étude, on a pu recruter des patients atteints de HSCR qui étaient perdus de vue, pour leur offrir une suivie adéquate en clinique multidisciplinaire au CHU Sainte Justine. Une étude de suivi est en cours, pour mieux comprendre si un suivi multidisciplinaire aide à améliorer la QdV chez les patients atteints de HSCR.

Cette étude présente des forces et des limitations.

La conception complexe de cette étude prospective contrôlée est la force principale de ce travail. En particulier, l'application du questionnaire HAQL sur la QdV spécifique à la maladie HSCR et la comparaison de la QdV santé globale entre cas et contrôles a permis de mieux démontrer les problèmes spécifiques chez les patients atteints de HSCR. Nous avons également étudié la situation sociale et le stress chronique dans cette population particulière, qu'est une nouveauté. Enfin, il s'agit de la première étude, déterminant le niveau de stress chronique non seulement par questionnaires, mais en mesurant les niveaux de CCC chez les patients Hirschsprung. Une autre grande force de cette étude est le journal de selles prospective, montrant mieux la réalité en question de la prévalence de l'incontinence fécale et des fuites.

Dans l'ensemble, cette étude analyse tous les facteurs importants potentiellement associés à la QdV chez les patients et les contrôles, avec l'attention particulière sur la QdV spécifique à la maladie de HSCR.

Cette étude a certaines limitations. Le taux de réponse de seulement 57% était faible. La raison principale était la difficulté de contacter les patients plus âgés, qui n'étaient plus suivis dans un centre hospitalier ou médicale. Aucune information de contact était disponible dans ce cas, même en utilisant le système de santé provinciale de tout le Québec, ce qui était le cas auprès de 30% des patients éligibles. Les longues distances pour le déplacement à l'hôpital ou le manque de temps étaient les principales raisons pour lesquelles 16% des patients éligibles n'ont pas participé à l'étude.

Le faible nombre de patients par groupe d'âge a rendu difficile la réalisation de l'analyse de régression multivariable pour pouvoir examiner tous les facteurs potentiellement prédictifs à la QdV.

Même si les contrôles n'avaient pas d'antécédents médicaux pertinents, ce groupe ne pourrait pas être représentatif de 100% de la population générale, parce que le recrutement a eu lieu dans un centre hospitalier tertiaire.

Chapitre 7

Conclusion

HSCR est une maladie complexe avec un dysfonctionnement de l'intestin présent jusqu'à l'adolescence ou même à l'âge adulte. L'incontinence fécale et les fuites sont des phénomènes bien connus et décrits, mais l'importance clinique reste probablement encore sous-estimée. La QdV spécifique à la maladie de HSCR est influencée d'une manière importante par le dysfonctionnement de l'intestin. L'étude de la QdV par un outil spécifique de la HSCR est nécessaire pour une évaluation adéquate de l'état psychosocial dans cette population avec un risque de dysfonctionnement de l'intestin à long terme.

Références bibliographiques

1. Heuckeroth, R., *Hirschsprung disease*. In: Faure C, Di Lorenzo C, Thapar N, eds. *Pediatric Neurogastroenterology*. New York Springer. 2017. p. 291-302.
2. Best, K.E., et al., *Hirschsprung's disease prevalence in Europe: a register based study*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2014. **100**(9): p. 695-702.
3. Hirschsprung, H., *Stuhltragheit Neugeborener in Folge von Dilatation und Hypertrophie des Colons*, in *Jhrb f Kinderh*. 1888. p. 1-7.
4. Skaba, R., *Historic milestones of Hirschsprung's disease (commemorating the 90th anniversary of Professor Harald Hirschsprung's death)*. J Pediatr Surg, 2007. **42**(1): p. 249-51.
5. Faure, C., Thapar N., Di Lorenzo C., *Introduction to gut motility*. In: Faure C, Di Lorenzo C, Thapar N, eds. *Pediatric Neurogastroenterology*. New York Springer. 2017. p. 3-8.
6. Furness, J.B., *The enteric nervous system and neurogastroenterology*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2012. **9**(5): p. 286-94.
7. Furness, J.B., *Types of neurons in the enteric nervous system*. J Auton Nerv Syst, 2000. **81**(1-3): p. 87-96.
8. Le Douarin, N.M. and M.A. Teillet, *The migration of neural crest cells to the wall of the digestive tract in avian embryo*. J Embryol Exp Morphol, 1973. **30**(1): p. 31-48.
9. Wallace, A.S. and A.J. Burns, *Development of the enteric nervous system, smooth muscle and interstitial cells of Cajal in the human gastrointestinal tract*. Cell Tissue Res, 2005. **319**(3): p. 367-82.
10. Kenny, S.E., P.K. Tam, and M. Garcia-Barcelo, *Hirschsprung's disease*. Semin Pediatr Surg, 2010. **19**(3): p. 194-200.
11. Kapur, R.P. and A.J. Kennedy, *Transitional zone pull through: surgical pathology considerations*. Semin Pediatr Surg, 2012. **21**(4): p. 291-301.
12. Righini Grunder, F., Dal Soglio, D. Faure, C. Patey, N., *Adequate determination of the transition zone in Hirschsprung disease and the role of calretinin staining in clinical practice*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018 **66**: p. 395. Supplement 2.

13. Bergeron, K.F., D.W. Silversides, and N. Pilon, *The developmental genetics of Hirschsprung's disease*. Clin Genet, 2013. **83**(1): p. 15-22.
14. Alves, M.M., et al., *Contribution of rare and common variants determine complex diseases-Hirschsprung disease as a model*. Dev Biol, 2013. **382**(1): p. 320-9.
15. Tilghman, J.M., et al., *Molecular Genetic Anatomy and Risk Profile of Hirschsprung's Disease*. N Engl J Med, 2019. **380**(15): p. 1421-1432.
16. Tang, C.S., et al., *Identification of Genes Associated With Hirschsprung Disease, Based on Whole-Genome Sequence Analysis, and Potential Effects on Enteric Nervous System Development*. Gastroenterology, 2018. **155**(6): p. 1908-1922.e5.
17. Tang, C.S., et al., *Uncovering the genetic lesions underlying the most severe form of Hirschsprung disease by whole-genome sequencing*. Eur J Hum Genet, 2018. **26**(6): p. 818-826.
18. Newman, B., A. Nussbaum, and J.A. Kirkpatrick, Jr., *Bowel perforation in Hirschsprung's disease*. AJR Am J Roentgenol, 1987. **148**(6): p. 1195-7.
19. Bell, M.J., *Perforation of the gastrointestinal tract and peritonitis in the neonate*. Surg Gynecol Obstet, 1985. **160**(1): p. 20-6.
20. Pastor, A.C., et al., *Development of a standardized definition for Hirschsprung's-associated enterocolitis: a Delphi analysis*. J Pediatr Surg, 2009. **44**(1): p. 251-6.
21. Frykman, P.K. and S.S. Short, *Hirschsprung-associated enterocolitis: prevention and therapy*. Semin Pediatr Surg, 2012. **21**(4): p. 328-35.
22. Vieten, D. and R. Spicer, *Enterocolitis complicating Hirschsprung's disease*. Semin Pediatr Surg, 2004. **13**(4): p. 263-72.
23. Le-Nguyen, A., et al., *Factors influencing the incidence of Hirschsprung associated enterocolitis (HAEC)*. J Pediatr Surg, 2019. **54**(5): p. 959-963.
24. Pini Prato, A., et al., *A prospective observational study of associated anomalies in Hirschsprung's disease*. Orphanet J Rare Dis, 2013. **8**: p. 184.
25. de Lorijn, F., et al., *Diagnostic tests in Hirschsprung disease: a systematic review*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2006. **42**(5): p. 496-505.
26. Skinner, M.A., *Hirschsprung's disease*. Curr Probl Surg, 1996. **33**(5): p. 389-460.

27. Engum, S.A. and J.L. Grosfeld, *Long-term results of treatment of Hirschsprung's disease*. Semin Pediatr Surg, 2004. **13**(4): p. 273-85.
28. Marquez, T.T., et al., *Comprehensive review of procedures for total colonic aganglionosis*. J Pediatr Surg, 2009. **44**(1): p. 257-65; discussion 265.
29. Diseth, T.H., T. Egeland, and R. Emblem, *Effects of anal invasive treatment and incontinence on mental health and psychosocial functioning of adolescents with Hirschsprung's disease and low anorectal anomalies*. J Pediatr Surg, 1998. **33**(3): p. 468-75.
30. Wester, T. and A.L. Granstrom, *Hirschsprung disease-Bowel function beyond childhood*. Semin Pediatr Surg, 2017. **26**(5): p. 322-327.
31. Bischoff, A., et al., *Damaged anal canal as a cause of fecal incontinence after surgical repair for Hirschsprung disease - a preventable and under-reported complication*. J Pediatr Surg, 2017. **52**(4): p. 549-553.
32. Coyle, D., et al., *Altered neurotransmitter expression profile in the ganglionic bowel in Hirschsprung's disease*. J Pediatr Surg, 2016. **51**(5): p. 762-9.
33. Cheng, L.S., et al., *Bowel dysfunction following pullthrough surgery is associated with an overabundance of nitrergic neurons in Hirschsprung disease*. J Pediatr Surg, 2016. **51**(11): p. 1834-1838.
34. Di Lorenzo, C., et al., *Colonic motility after surgery for Hirschsprung's disease*. Am J Gastroenterol, 2000. **95**(7): p. 1759-64.
35. Hartman, E.E., et al., *Quality of life and disease-specific functioning of patients with anorectal malformations or Hirschsprung's disease: a review*. Arch Dis Child, 2010. **96**(4): p. 398-406.
36. Hartman, E.E., et al., *Factors affecting quality of life of children and adolescents with anorectal malformations or Hirschsprung disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2008. **47**(4): p. 463-71.
37. Hanneman, M.J., et al., *Quality of life in patients with anorectal malformation or Hirschsprung's disease: development of a disease-specific questionnaire*. Dis Colon Rectum, 2001. **44**(11): p. 1650-60.

38. Clermidi, P., et al., *The challenge of measuring quality of life in children with Hirschsprung's disease or anorectal malformation*. J Pediatr Surg, 2013. **48**(10): p. 2118-27.
39. Baayen, C., et al., *Validation of the French versions of the Hirschsprung's disease and Anorectal malformations Quality of Life (HAQL) questionnaires for adolescents and adults*. Health Qual Life Outcomes, 2017. **15**(1): p. 24.
40. Hartman, E.E., et al., *Explaining change in quality of life of children and adolescents with anorectal malformations or Hirschsprung disease*. Pediatrics, 2007. **119**(2): p. e374-83.
41. Yanchar, N.L. and P. Soucy, *Long-term outcome after Hirschsprung's disease: patients' perspectives*. J Pediatr Surg, 1999. **34**(7): p. 1152-60.
42. Burke, H.M., et al., *Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis*. Psychoneuroendocrinology, 2005. **30**(9): p. 846-56.
43. Lopez-Duran, N.L., M. Kovacs, and C.J. George, *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in depressed children and adolescents: a meta-analysis*. Psychoneuroendocrinology, 2009. **34**(9): p. 1272-83.
44. Sapolsky, R.M., L.C. Krey, and B.S. McEwen, *The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis*. Endocr Rev, 1986. **7**(3): p. 284-301.
45. Davenport, M.D., et al., *Analysis of endogenous cortisol concentrations in the hair of rhesus macaques*. Gen Comp Endocrinol, 2006. **147**(3): p. 255-61.
46. Kirschbaum, C., et al., *Hair as a retrospective calendar of cortisol production-Increased cortisol incorporation into hair in the third trimester of pregnancy*. Psychoneuroendocrinology, 2009. **34**(1): p. 32-7.
47. Noppe, G., et al., *Validation and reference ranges of hair cortisol measurement in healthy children*. Horm Res Paediatr, 2014. **82**(2): p. 97-102.
48. Manenschijn, L., et al., *Evaluation of a method to measure long term cortisol levels*. Steroids, 2011. **76**(10-11): p. 1032-6.
49. Hamel, A.F., et al., *Effects of shampoo and water washing on hair cortisol concentrations*. Clin Chim Acta, 2011. **412**(3-4): p. 382-5.

50. Gray, N.A., et al., *Determinants of hair cortisol concentration in children: A systematic review*. Psychoneuroendocrinology, 2018. **87**: p. 204-214.
51. Bates, R., P. Salsberry, and J. Ford, *Measuring Stress in Young Children Using Hair Cortisol: The State of the Science*. Biol Res Nurs, 2017. **19**(5): p. 499-510.
52. Heaton, K.W., et al., *Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study*. Gut, 1992. **33**(6): p. 818-24.
53. Heaton, K.W. and L.J. O'Donnell, *An office guide to whole-gut transit time. Patients' recollection of their stool form*. J Clin Gastroenterol, 1994. **19**(1): p. 28-30.
54. Drissi, F., et al., *Long-term Outcome of Hirschsprung Disease: Impact on Quality of Life and Social Condition at Adult Age*. Dis Colon Rectum, 2019. **62**(6): p. 727-732.
55. Grano, C., et al., *Disease-specific quality of life in children and adults with anorectal malformations*. Pediatr Surg Int, 2010. **26**(2): p. 151-155.
56. Rintala, R.J. and M.P. Pakarinen, *Long-term outcomes of Hirschsprung's disease*. Semin Pediatr Surg, 2012. **21**(4): p. 336-43.
57. Catto-Smith, A.G., M. Trajanovska, and R.G. Taylor, *Long-term continence after surgery for Hirschsprung's disease*. J Gastroenterol Hepatol, 2007. **22**(12): p. 2273-82.
58. Neuvonen, M.I., et al., *Bowel Function and Quality of Life After Transanal Endorectal Pull-through for Hirschsprung Disease: Controlled Outcomes up to Adulthood*. Ann Surg, 2017. **265**(3): p. 622-629.
59. Bjornland, K., et al., *A Nordic multicenter survey of long-term bowel function after transanal endorectal pull-through in 200 patients with rectosigmoid Hirschsprung disease*. J Pediatr Surg, 2017. **52**(9): p. 1458-1464.
60. Heikkinen, M., R. Rintala, and P. Luukkonen, *Long-term anal sphincter performance after surgery for Hirschsprung's disease*. J Pediatr Surg, 1997. **32**(10): p. 1443-6.
61. De La Torre, L. and L.A. Wehrli, *Error traps and culture of safety in Hirschsprung disease*. Semin Pediatr Surg, 2019. **28**(3): p. 151-159.
62. Kaul, A., et al., *Colonic hyperactivity results in frequent fecal soiling in a subset of children after surgery for Hirschsprung disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011. **52**(4): p. 433-6.

63. Ursache, A., et al., *Socioeconomic status, hair cortisol and internalizing symptoms in parents and children*. *Psychoneuroendocrinology*, 2017. **78**: p. 142-150.