

Université de Montréal

Prématurité et désordres de la connexion intestin-cerveau : une étude cas-témoins

*Prévalence et facteurs de risque des désordres de la connexion intestin-cerveau dans une
cohorte d'adultes nés prématurés : une étude cas-témoins*

Par

Olivier Courbette

Faculté de médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de maîtrise

Es Sciences Biomédicales, option recherche clinique appliquée

Mai 2023

© Courbette, 2023

Université de Montréal

Unité académique : Faculté de Médecine

Ce mémoire intitulé

Prématurité et désordres de la connexion intestin-cerveau : une étude cas-témoins

***Prévalence et facteurs de risque des désordres de la connexion intestin-cerveau dans une
cohorte d'adultes nés prématurés : une étude cas-témoins***

Présenté par

Olivier Courbette

A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes

Sophie Tremblay

Président-rapporteur

Christophe Faure

Directeur de recherche

Sacha Sidani

Membre du jury

Résumé

Introduction. Les désordres de la connexion intestin-cerveau (DCIC) sont une association de symptômes digestifs récurrents et chroniques. Les évènements traumatiques précoces seraient un facteur déclenchant. Nous avons testé l'hypothèse selon laquelle la prématurité et les facteurs néonataux influencent le développement des DCIC. L'influence des facteurs socio-démographiques ou psychosociaux a aussi été évaluée.

Patients et Méthodes. Une étude cas-témoins a été menée au CHU Sainte Justine à Montréal (Québec, Canada) de juillet 2019 à juillet 2021. Les cas (adultes nés avant 29 semaines d'aménorrhée) ont été recrutés dans la cohorte HAPI (*Health of Adults Born Preterm Investigation*). Les contrôles sont issus de la population générale. Les participants ont complété le questionnaire de diagnostic Rome IV. Les cas ont complété des questionnaires de dépression et d'anxiété (PROMIS-29, GAD-7, PHQ-9).

Résultats. 79 cas (âge médian : 27 ans (24;29), sex ratio H/F: 0.4) et 124 contrôles (âge médian : 33 ans (27;50), sex ratio H/F: 0.9) ont été recrutés. Les prévalences des désordres fonctionnels gastroduodénaux et intestinaux étaient significativement plus élevées dans le groupe des cas féminins comparé aux contrôles féminins, respectivement $p=0.017$ et $p=0.015$. La probabilité d'avoir au moins un désordre fonctionnel intestinal ou une constipation fonctionnelle était plus élevée dans ce dernier groupe ($p=0.015$ et $p=0.02$). Certains facteurs de risque de développer des DCIC sont directement liés à la prématurité (chorioamniotite, hémorragie intra-ventriculaire) ou à une conséquence de la prématurité (anxiété, dépression, capacités sociales).

Conclusion. Il s'agit de la première étude contrôlée qui rapporte la prévalence des DCIC dans une population d'adultes nés prématurés. Nous confirmons que la prématurité est un facteur de risque de développement du DCIC au cours de la vie.

Mots-clés : Prématurité, axe cerveau-intestin, douleurs fonctionnelles, constipation, côlon irritable, anxiété, dépression, évènement traumatique précoce de vie.

Abstract

Background. Disorders of brain-gut interaction (DBGI) are defined as a variable combination of chronic or recurrent gastrointestinal symptoms. Early-life stress have been implicated as possible contributing factor. We tested the hypothesis that prematurity and neonatal factors influence the development of DBGI in adults. We also evaluated if sociodemographic or psychosocial factors are associated with the development of a DBGI.

Methods. A case-control study was carried out at the Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine in Montreal (Quebec, Canada) from July 2019 to July 2021. The cases (adults born with severe or extremely severe prematurity born less than 29 weeks of gestation) were recruited from the Health of Adults Born Preterm Investigation (HAPI) cohort. Control subjects were recruited from the general population. All participants completed the Rome IV diagnostic questionnaire online. Cases completed anxiety and depression questionnaires (PROMIS-29, GAD-7, PHQ-9). Neonatal data and sociodemographic status were collected.

Key Results. We enrolled 79 cases (median age: 27 years old (24;29), sex ratio M/F: 0.4) and 124 controls (median age: 33 years old (27;50), sex ratio M/F: 0.9). Prevalence of functional gastroduodenal disorders and functional bowel disorders were significantly higher in women in the case group (respectively $p=0.017$ and $p=0.015$). There was also a higher probability of having one functional bowel disorder ($p=0.015$) and functional constipation ($p=0.02$) than in the female control group. Some of the risk factors are directly linked to prematurity (chorioamnionitis, intraventricular hemorrhage) or linked to a consequence of prematurity (anxiety, depression and social abilities).

Conclusion. This is the first prospective controlled study reporting the prevalence of DBGI in a cohort of well-characterized adult-born premature. We confirm that prematurity is a risk factor for developing a DBGI.

Keywords: Prematurity, DBGI, FGID, constipation, IBS, anxiety, depression, early-life event.

Table des matières

Résumé	5
Abstract	7
Table des matières	9
Liste des tableaux	11
Liste des figures	13
Liste des sigles et abréviations	15
Remerciements	19
Chapitre 1 – Introduction	21
Chapitre 2 – Recension des écrits	24
Chapitre 3 – Méthodologie	31
Construit	31
Sélection <i>des cas</i>	31
<i>Sélection des contrôles</i>	31
<i>Réalisation du questionnaire</i>	31
<i>Complétion du questionnaire</i>	33
<i>Données complémentaires collectées dans le groupe des adultes nés prématurés</i>	34
<i>Éthique</i>	34
<i>Analyses statistiques</i>	34
Chapitre 4 – Article	36
<i>Introduction</i>	36
Subjects and Methods	37
Results	40

Discussion42

Conclusion45

References :.....46

Chapitre 6 – Conclusion.....57

Références bibliographiques.....67

Annexes77

Liste des tableaux

Tableau 1. – Characteristics of the adults born preterm (MD: missing data; WG: weeks of gestation; US: ultrasound).	58
Tableau 2. – General characteristics of the adults born preterm (MD: missing data).	59
Tableau 3. – Prevalence of Disorders of Gut-Brain interaction (DGBI) in the adults born preterm and control groups.	60
Tableau 4. – Prevalence of Disorders of Gut-Brain interaction (DGBI) in the adults born preterm and control groups according to sex.	61
Tableau 5. – Risk factors with betas, Odds ratios and p-value for several diagnoses of Disorders of Gut-Brain interaction (DGBI) in the adults born preterm.	63
Tableau 6. – Risk factors with betas, relatives risks and p-value for Postprandial Distress Syndrome in the adults born preterm.	64

Liste des figures

- Figure 1. – Flow chart showing case population from initial sample to final.65
- Figure 2. – Flow chart showing control population from initial sample to final. Online panel has been proposed with the help of Leger Opinion (LEO).66

Liste des sigles et abréviations

BDNF : brain-derived neurotrophic factor

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CRH : *corticotropin-releasing-hormone*

CRF : *corticotropin-releasing-factor*

DCIC : désordres de la connexion intestin-cerveau

DFGI : désordres fonctionnels gastro-intestinaux

DGBI : *disorders of gut-brain interaction*

FGID : *functional gastro-intestinal disorders*

GAD : *generalized anxiety disorder*

HAPI : *health of adults born preterm investigation*

HPS : hypothalamo-pituitaire surrénalien

IBS : *irritable bowel syndrome*

MD : *missing data*

NGF : *Nerve growth factor*

PHQ : *patient health questionnaire*

PROMIS : *patient-reported outcomes measurement information system*

SA : semaine d'aménorrhée

SLC6A4 : *solute carrier family 6 member 4*

US : *ultrasound*

WG : *weeks of gestation*

A mon mari,

A mes parents, mes sœurs,

A C R-C qui vient d'arriver,

A Christophe et Sophie sans qui cela n'aurait pas pu être possible

Remerciements

Je remercie grandement l'université de Montréal ainsi que la faculté de médecine pour m'avoir offert la possibilité de participer à ce programme et de réaliser ce travail de recherche.

Je remercie le centre de recherche du CHU Sainte Justine pour m'avoir accepté en son sein et pour tous les enseignements reçus. Ce fut une expérience très enrichissante. Merci au comité d'attribution des bourses de m'avoir octroyé une bourse d'étude pendant cette période dont j'ai tiré grandement profit.

Je remercie également le département de gastro-entérologie de l'enfant du CHU Sainte Justine et l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale de ce département. Merci à vous d'avoir fait de cette expérience un souvenir inoubliable.

Je remercie Le Dr Sophie Tremblay, présidente du jury et le Dr Sacha Sidani, membre du jury d'avoir accepté d'évaluer mon travail. Votre aide et vos appréciations me sont très précieuses.

Pour finir, je tiens à remercier tout particulièrement le Dr Christophe Faure pour la qualité de son enseignement et de son soutien sans faille, pour sa patience, ses encouragements et ses qualités humaines.

Chapitre 1 – Introduction

Les désordres de la connexion intestin-cerveau (DCIC) connus précédemment sous le nom de désordres fonctionnels gastro-intestinaux (DFGI) sont définis comme une combinaison de symptômes digestifs chroniques ou récurrents. Ces symptômes peuvent atteindre toutes les parties du tractus digestif et peuvent survenir à tout âge. Ils sont caractérisés par l'absence d'anomalie anatomique, biochimique ou structurelle sous jacente¹. Ces désordres digestifs représentent un enjeu de santé publique; ils altèrent la qualité de vie des personnes qui en souffrent et engendrent une augmentation des coûts de santé (visites médicales, soins, arrêts de travail)^{2,3}. De plus ces symptômes peuvent représenter un certain défi diagnostique et thérapeutique pour les cliniciens qui prennent en charge ces patients avec parfois des délais diagnostiques longs ou une certaine errance médicale des patients. Ces désordres sont fréquents. La prévalence de ces troubles est estimée à 28.6%–31.7% de la population adulte aux États-Unis, au Canada et au Royaume Uni⁴. Elle est estimée à 40% pour la population adulte mondiale⁵.

Le mécanisme physiopathologique de ces troubles est partiellement défini à l'heure actuelle. Les DCIC seraient le résultat de la combinaison de facteurs génétiques, biologiques, psychologiques, environnementaux et sociaux. Parmi ces derniers, les événements traumatiques précoces de vie, somatiques ou psychologiques, pourraient être des facteurs responsables⁶⁻¹². Des études animales ont démontré que la période néonatale est caractérisée par une très grande vulnérabilité au stress (irritation colique¹³, séparation maternelle¹⁴) qui pourrait induire une hypersensibilité viscérale à l'âge adulte. Chez les humains, des études viennent étayer cette hypothèse en mettant de l'avant le rôle causal des aspirations gastriques répétées ou de la chirurgie pour sténose du pylore^{6,8,9} dans le développement ultérieur de désordres de l'axe intestin-cerveau.

Les nouveau-nés prématurés sont exposés à de multiples procédures diagnostiques ou thérapeutiques pouvant être vécues comme stressantes ou douloureuses, au sein de l'unité de néonatalogie¹⁵. Durant un séjour en unité de soins intensifs de néonatalogie, un nouveau-né est exposé à de nombreuses procédures dues aux soins qu'il requière¹⁶. Ces expériences associées à

la séparation maternelle pourraient être considérées comme des événements traumatiques précoces de vie. Le stress intense ressenti pendant une période critique du développement cérébral chez le nouveau-né a des effets immédiats et à long terme sur l'évolution physiologique, comportementale et développementale du sujet¹⁷⁻²¹. Au total, la prématurité et ses conséquences apparaissent comme un stress précoce intense qui pourrait entraîner le développement de désordres de l'axe cerveau-intestin à l'âge adulte. Cependant, les précédentes études évaluant le lien entre prématurité et DCIC chez le nourrisson²², l'enfant et l'adolescent²³ et à l'âge adulte^{7,24} ont démontré des résultats contradictoires.

Nos objectifs sont d'augmenter les connaissances médicales dans le domaine des troubles fonctionnels digestifs et d'étayer d'autres pistes étiologiques. Dans cette étude, nous allons tester l'hypothèse suivante : la prématurité et ses facteurs néonataux influencent le développement des DCIC à l'âge adulte. C'est une étude cas-témoins dont l'objectif principal est de déterminer la prévalence des désordres de l'axe cerveau-intestin dans une population bien définie d'adultes nés extrême prématurés (< 29 SA) et de la comparer à celle d'adultes nés à terme. Nous évaluerons également dans le groupe des adultes nés prématurés, les facteurs sociodémographiques, psychosociaux ou relatifs à la période néonatale qui influent sur le développement des désordres fonctionnels digestifs.

Répartition des tâches entre auteurs :

- Dr Courbette : conception du design de l'étude (en partenariat avec le Dr Faure), rédaction du protocole, soumission au comité d'éthique, conception et validation du questionnaire, recueil, stockage et traitement des données. Réalisation du travail statistique, analyse des résultats et rédaction de l'article scientifique (en collaboration avec le Dr Faure).
- Dr Girard Bock : Mise en lien du projet avec les participants de la cohorte HAPI. Recueil, stockage et traitement des données. Relecture et conseils sur l'article scientifique.
- Mme Cloutier : Mise en lien du projet avec les participants de la cohorte HAPI. Mise à disposition des coordonnées participants de la cohorte HAPI. Veille à la réalisation des questionnaires. Recueil et stockage des données. Relecture et conseils sur l'article scientifique.
- Dr Luu : Mise en lien du projet avec les participants de la cohorte HAPI. Mise à disposition des coordonnées participants de la cohorte HAPI. Mise à disposition des données concernant la période néonatale des participants. Recueil et stockage des données. Relecture et conseils sur l'article scientifique.
- Dr Nuyt : Mise en lien du projet avec les participants de la cohorte HAPI. Mise à disposition des coordonnées participants de la cohorte HAPI. Mise à disposition des données concernant la période néonatale des participants. Recueil et stockage des données. Relecture et conseils sur l'article scientifique.
- Dr Faure : conception du design de l'étude (en partenariat avec le Dr Courbette) et de la démarche scientifique, aide à la rédaction du protocole, aide à la conception du questionnaire, analyse des résultats et rédaction de l'article scientifique (en collaboration avec le Dr Courbette).

Chapitre 2 – Recension des écrits

Les symptômes les plus courants attribués au tube digestif sont la douleur, la diarrhée, la constipation, le ballonnement, les troubles de la satiété, la pesanteur gastrique, les nausées et les vomissements. Ces symptômes font partie des premiers motifs de consultation en clinique de gastro-entérologie. Certains peuvent être des symptômes associés à une pathologie organique comme un ulcère peptique, une maladie coéliqua ou une maladie inflammatoire du tube digestif. Cependant, chez un grand nombre de patients les explorations à la recherche de troubles organiques sont négatives. On parle alors de désordres fonctionnels gastro-intestinaux ou de désordres de la connexion intestin-cerveau. Cette dernière appellation est un meilleur reflet du substrat physiopathologique²⁵ et des connaissances que nous avons actuellement sur ce groupe de pathologies. Ces désordres tels que le syndrome du côlon irritable, la dyspepsie fonctionnelle ou la constipation fonctionnelle comptent pour un tiers des consultations de gastro-entérologie²⁶. Environ la moitié de la population générale aura des symptômes compatibles avec un DCIC à un instant donné⁴ et plusieurs diagnostics peuvent fréquemment être fait chez un même sujet²⁷. Plus des deux tiers des patients nouvellement diagnostiqués ont eu une visite médicale dans la dernière année, 40% d'entre eux ont un traitement médicamenteux régulier et environ un tiers auront eu déjà recours à une chirurgie potentielle inutile telle qu'une hystérectomie ou une cholécystectomie²⁷. Ces DCIC sont diagnostiqués selon des critères standardisés et classés selon leur niveau d'atteinte dans le tube digestif. Ces critères de Rome IV sont recommandés par la *Rome Foundation*. La prise en charge actuelle la plus répandue est le traitement ciblé sur les symptômes digestifs et psycho-sociaux. L'identification d'éventuels facteurs étiologiques sous-jacents est rarement réalisée en pratique. Ces désordres induisent des coûts importants pour la société étant donné l'aspect chronique de ces troubles, les nombreuses interventions et explorations qu'ils induisent. L'impact de ces troubles sur la qualité de vie des patients et leur capacité à maintenir un bon niveau de bien-être malgré les symptômes pèse également sur les budgets de santé.

Un diagnostic de DCIC impacte de manière importante la qualité de vie du patient. En plus des symptômes digestifs et de la douleur éventuelle, un sentiment de stigmatisation et

d'incompréhension est souvent associé à l'annonce du diagnostic²⁸. Ces désordres n'ayant pas de substrat organique démontré, certains praticiens ont tendance à négliger les patients atteints et présenter une attitude négative²⁹. Ces patients sont aussi très souvent perçus comme ayant des troubles psychiatriques³⁰. L'ensemble de ces attitudes négatives peut avoir un impact physique et émotionnel sur le patient³¹ qui perçoit un sentiment de honte et de stigmatisation. Ces sensations peuvent même inhiber la capacité des patients à exprimer leurs symptômes et sensations à leur praticien et à minimiser leurs symptômes. Certains patients, ayant perçu le diagnostic comme l'annonce de troubles psychologiques, peuvent refuser les interventions médicamenteuses visant à traiter les symptômes, refusant ainsi une amélioration potentielle de leur qualité de vie. Certains patients peuvent au contraire augmenter leurs recours aux soins médicaux à la recherche de réponses. Il en découle une persistance de l'altération de la qualité de vie^{31,32}. L'ensemble de ces processus peut induire un rejet du diagnostic par le patient, pensant que celui-ci signe l'abandon du praticien à rechercher la réelle cause supposée à ces troubles. Un chevauchement des diagnostics de DCIC est retrouvé de plus en plus fréquemment chez les patients et des études récentes ont démontré une association entre l'augmentation du chevauchement des DCIC et l'aggravation de la qualité de vie^{27,33}. De plus, l'anxiété et la dépression ont été associés au DCIC³⁴. La moitié des patients atteints de DCIC ne vont pas en informer leurs familles et amis, de peur de se sentir incompris ou remis en doute³⁵. De plus certains praticiens peuvent se sentir mal à l'aise avec le diagnostic émis, malgré l'utilisation des critères de Rome bien définis. En effet ces désordres sont difficiles à traiter et nécessite un monitoring des symptômes rapprochés et des visites fréquentes. Cette facette de la pathologie peut amener de la frustration de la part des patients qui rapportent peu d'amélioration de leurs symptômes et une certaine lassitude de la part des médecins.

Cependant, au fur et à mesure que les connaissances ont progressé, les DCIC ont évolué d'un diagnostic d'exclusion en l'absence de pathologie organique vers un diagnostic positif de dysfonction gastrointestinale et neuro-gastrointestinale. Comme souligné dans le Rome IV, les DCIC sont une combinaison de trouble de motilité, altération du microbiote, d'une fonction immune et muqueuse perturbée, d'une hypersensibilité viscérale et d'un traitement neurologique des stimuli défaillants³⁶.

Que pouvons-nous faire pour améliorer la perception de ces désordres et des patients qui en souffrent ? Nous souhaitons répondre à cette question en explorant un axe du mécanisme pathologique sous-jacent. Une démarche compréhensive du substrat biopsychosocial et des enjeux du système nerveux central est nécessaire pour évaluer efficacement et prendre en charge ces troubles complexes. Cette démarche apportera une réponse supplémentaire aux patients et aux praticiens. Cela permettra également de proposer éventuellement d'autres alternatives thérapeutiques ciblées.

Les enfants nés prématurés (avant 37 semaines d'aménorrhée) sont soumis dès leur naissance, et pendant plusieurs semaines, à des situations stressantes et/ou douloureuses répétées dues aux soins qu'ils requièrent (sonde gastrique, aide respiratoire, ponctions vasculaires). De plus, ces nouveau-nés ont un faible poids de naissance et sont séparés de façon prolongée de leur mère dans les premières semaines de vie du fait de l'hospitalisation. Le déroulement et la durée du séjour dans l'unité des soins intensifs néonataux sont parmi les facteurs qui influencent le plus le devenir neurodéveloppemental de l'enfant prématuré. De plus, ce sont des facteurs modifiables qui se déroulent lors d'une période critique de neurodéveloppement^{62,63}. Des expériences de vie cumulatives stressantes, très précoces dans la vie, incluant des procédures douloureuses répétées, pendant une période critique du neurodéveloppement représentent l'un des problèmes majeurs des soins intensifs néonataux. La prématurité et ses conséquences sur la période néonatale est reconnue comme un stress intense précoce⁶⁴⁻⁷⁰. Ce dernier pourrait être un facteur favorisant le développement de DCIC à l'âge adulte. À notre connaissance, il n'y a que très peu d'études à ce jour qui aient évalué spécifiquement l'influence de la prématurité dans le développement des DCIC chez l'adulte. Parmi ces dernières, aucune n'a évalué les DCIC dans leur globalité.

Les événements traumatiques précoces de vie et les situations de stress néonatal sont des facteurs environnementaux clés qui influencent à la fois le cerveau et le tube digestif. Ils exercent une influence sur le développement neuronal, comportemental et psychologique de l'enfant. Les effets de ces événements peuvent avoir des effets à long terme dans des domaines variés^{20,21}. En effet, les expériences et vécus d'un individu vont moduler son comportement et sa psychologie durant toute son existence via le processus de plasticité neuronale^{37,38}. La période néonatale et

les premières années de l'enfance sont des étapes où le taux de repousse synaptique est le plus élevée et où s'effectuent les mécanismes de plasticité cérébrale. Durant cette période, certaines expériences peuvent avoir des effets à long terme sur le développement^{39,40} et modifier durablement certaines réponses de l'individu aux stimuli extérieurs. Des études précliniques réalisées chez des rongeurs ont démontré le rôle des événements traumatiques précoces de vie dans le développement des DCIC. En effet, Al Chaer et al, dans une étude réalisée sur des rats adultes, ont évalué la présence d'un DCIC (tests comportementaux et analyse électrophysiologique) dans une population de rats qui avaient subi une irritation colique répétée mécanique ou chimique à différentes périodes de développement (période néonatale, adolescence et âge adulte). Les résultats de cette étude indiquent que des manœuvres transitoires d'irritation colique pendant la période néonatale peuvent en effet produire une hypersensibilité viscérale chronique qui persiste à l'âge adulte¹³. Liu *et al*, dans une autre étude ont étudié une population de rats au cours de la période néonatale et à l'âge adulte en comparant un groupe qui a reçu en période néonatale un irritant chimique gastrique par voie orale pendant 6 jours à une population contrôle. Des tests comportementaux, viscéro-moteurs et de conduction nerveuse ont démontré que l'irritation gastrique en période néonatale entraîne une hypersensibilité chronique gastrique et une dysfonction motrice gastrique dans la population de rats adultes⁴¹. En ce qui concerne la séparation de la mère et du nouveau-né, deux études animales ont démontré le lien avec les DCIC à l'âge adulte. Coutinho *et al* ont séparé les nouveau-nés de leur mère pendant 180 minutes de J2 à J14 et les ont comparés à l'âge adulte à une population contrôle. Ils ont démontré que le groupe de rats séparés ont significativement une plus grande tendance à développer une hypersensibilité viscérale, des processus d'analgésie diminués et une motricité colique augmentée en réponse à un stress psychologique aigu. Ces processus peuvent reproduire les symptômes du syndrome de l'intestin irritable⁴². Dans une seconde étude réalisée par Barreau *et al*, les nouveau-nés ont été séparés de leurs mères entre le 2^{ème} jour et le 14^{ème} jour de vie. Ils ont ensuite été comparés à un groupe contrôle. La privation de la mère dans cette étude a entraîné une augmentation significative de la perméabilité colique associée à une translocation bactérienne dans les ganglions mésentériques, la rate et le foie. Ces modifications étaient associées à des lésions macroscopiques et à une augmentation d'activité

de la myéloperoxydase colique, une augmentation de la densité des mastocytes dans la muqueuse et une augmentation de l'expression de l'ARN messager des cytokines. L'administration intra-colique d'un irritant pour la muqueuse a induit de manière significative une plus grande réaction inflammatoire chez les animaux séparés. Ces résultats contribuent à associer un stress tel que la déprivation maternelle à la survenue de DCIC plus tard dans la vie¹⁴. Smith *et al* ont évalué les effets à long terme des manœuvres d'aspiration oro-gastrique répétées en période néonatale chez le rat en plus du rôle de CRF1 dans le développement de la nociception exacerbée. Ce modèle animal a démontré la présence d'une hyperalgie somatique et viscérale chronique chez les rats adultes ayant été soumis à des aspirations oro-gastriques répétées pendant les 10 premiers jours de la période néonatale. Dans cette étude, les changements dans la perception viscérale de la douleur peuvent être évités par une administration préalable d'antagoniste au récepteur de CRF1, l'antalarmin, avant les manœuvres d'aspiration répétées en période néonatale⁴³.

Chez l'humain, la présence d'un stress psychosocial (abus, abandon, sévices, guerre) dans l'enfance est un des facteurs reconnus comme favorisant la survenue de DCIC chez l'adulte^{44,45}. D'autres études ont également identifié des facteurs de risques en période néonatale ou dans les premiers mois de la vie tels que le faible poids de naissance (<1500g)⁹, l'aspiration par une sonde nasogastrique à la naissance⁸ et la chirurgie pour une sténose du pylore⁶ qui peuvent favoriser le développement ultérieur des DCIC. D'autres études ont identifié les expériences négatives de l'enfance, les évènements traumatiques précoces de vie et le désordre de stress post traumatique comme des facteurs de risque du syndrome du côlon irritable⁴⁶⁻⁴⁹. La détresse psychologique et une histoire ancienne d'abus ont également été associés avec la constipation sévère⁵⁰.

La période néonatale est une période particulièrement sensible. Durant cette période se déroulent le processus de maturation sensorielle⁵¹ et des mécanismes de gestion de la douleur⁵². Des modifications permanentes de ces processus peuvent survenir de manière consécutive au stress. Le mécanisme implique une activation anormale de l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien (HPS) avec une dérégulation spécifique de sécrétion de la CRH^{51,53} liées à des modifications épigénétiques⁵⁴. Au niveau digestif, celles-ci sont à l'origine d'une altération de la barrière intestinale^{53,55} avec activation inappropriée des mastocytes⁴³ et la sécrétion anormale de « *Nerve*

Growth Factor »⁵³. L'altération du microbiote durant la période néonatale peut aussi modifier la réponse au stress via l'axe HPS à l'âge adulte^{55,56}. Le système nerveux central et le tube digestif communiquent de manière permanente et bilatérale. Les principales voies de communication du cerveau vers le tube digestif sont le système nerveux autonome, l'axe HPS et l'axe sympathico-surrénalien (qui module le système sympathique). Les deux structures sous-corticales majeures à l'initiative de cette communication sont l'hypothalamus et l'amygdale cérébrale. L'ensemble de ces communications vont venir moduler le microbiote et le système immunitaire digestif. Les composants du microbiote et le tube digestif interagissent également avec le système nerveux central via la circulation sanguine (cellules immunitaires et cellules endocrines) et via le système nerveux. Le système digestif peut interagir de cette manière sur les processus d'affect, la motivation, les fonctions cognitives supérieures et les mécanismes de prise de décision. Des signaux répétés émis par le microbiote pourraient également modifier certaines fonctions cognitives à long terme via des mécanismes épigénétiques⁵⁷. Il a été démontré chez l'humain que les adultes atteints de DCIC ayant subi un traumatisme de vie dans l'enfance présentent une réponse anormale de l'axe HPS⁵⁸. Au total, les études animales et humaines ont démontré que certains types de stress peuvent augmenter la sensibilité à la douleur et altérer la réactivité de l'axe HPS et du système nerveux autonome. Ce dernier influe sur la perméabilité intestinale, la motilité et la sécrétion digestive⁵⁹. Plusieurs études montrent que les mécanismes qui sous-tendent les effets à long terme des traumatismes précoces de vie résultent de modifications épigénétiques⁶⁰ portant sur les gènes du récepteur des glucocorticoïdes, du BDNF et de SLC6A4 (transporteur de la sérotonine)⁶¹

Dans cette étude, nous proposons une réflexion sur le lien entre les événements traumatiques précoces de vie et le développement ultérieur de DCIC à l'âge adulte. Nous allons évaluer la prévalence des DCIC dans une population d'adultes nés prématurés et la comparer à celle obtenue dans une population d'adultes nés à terme. Nous analyserons les résultats du questionnaire Rome IV associés aux résultats de questionnaires psychosociaux entre les deux groupes. Les données socio-démographiques et d'habitude de vie ont été collectées ainsi que les données relatives à l'hospitalisation en néonatalogie. L'évaluation de facteurs de risque parmi ces

derniers éléments sera réalisée pour identifier la présence ou non d'éléments déclenchants potentiels au cours de la période néonatale.

Chapitre 3 – Méthodologie

Construit

Une étude cas-contrôle a été réalisée au Centre Hospitalier Universitaire Sainte Justine à Montréal (Québec, Canada) de juillet 2019 à juillet 2021. Les cas et les contrôles ont été recrutés durant la même période et sur le même territoire géographique pour assurer une bonne homogénéité culturelle et de coutumes.

Sélection *des cas*

Les cas ont été recrutés dans la cohorte historique *Health of Adults Born Preterm Investigation* (HAPI), décrite en détails dans des études antérieures^{71,72}. Les sujets sont des adultes âgés de 18 à 31 ans au moment de l'étude et sont tous nés avec une prématurité sévère ou extrême (à ≤ 29 SA) entre 1987 et 2000 dans la province de Québec (Canada). Nous avons extrait de la base de données HAPI les coordonnées des sujets participant au suivi à long terme. Tous les participants de cette cohorte HAPI ont été évalués pour inclusion dans l'étude. Nous avons exclu les participants qui avaient des déficits cognitifs ou intellectuels sévères qui rendaient impossible la réalisation du questionnaire, ainsi que les patients qui présentaient une condition digestive diagnostiquée chronique ou une condition digestive aigüe (dernières 4 semaines).

Sélection *des contrôles*

Les contrôles ont été recrutés sur un panel représentatif de la population générale (LEGER Opinion, LEO) dans la population adulte de la province du Québec (Canada) durant la même période que les cas. Nous avons exclu les participants qui avaient des déficits cognitifs ou intellectuels sévères qui rendaient impossible la réalisation du questionnaire, les participants qui étaient nés prématurés (<37 SA), ainsi que les participants qui présentaient une condition digestive diagnostiquée chronique ou une condition digestive aigüe (dernières 4 semaines).

Réalisation du questionnaire

Un questionnaire en ligne a été conçu via la plateforme en ligne Survey Monkey® qui reprend les items du questionnaire Rome IV^{4,5} à l'identique, et qui inclue également les iconographies associées au questionnaire (questionnaire protégé par un copyright. Il est possible d'en obtenir

un exemplaire en français en adressant une demande sur le site de *Rome Foundation*). Des questions de répétition et d'attention ont également été ajoutées au questionnaire pour assurer la qualité des données. Des sauts de questions selon le questionnaire Rome IV ont été mis en place pour permettre une plus grande fluidité de complétion du questionnaire par le participant. De plus, le questionnaire a été construit de manière qu'aucune question ne puisse être évitée ou omise. D'autres questionnaires ont été ajoutés au Rome IV : questionnaires de santé GAD-7, PHQ-9, PROMIS 29 et questionnaires socio-démographiques. Les participants prématurés de l'étude ont complété le questionnaire de qualité de vie PROMIS 29 V2.0^{73,74}. Cette échelle a été validée en Français dans une population adulte. PROMIS-29 est une échelle d'auto-évaluation des symptômes qui explore quatre items pour sept domaines de PROMIS (fonction physique, dépression, anxiété, fatigue, perturbation du sommeil, habilité à participer à la vie et aux activités sociales, douleur) et un item d'intensité de douleur. Chaque item comprend une question avec 5 réponses possibles (valeur de 1 à 5), à l'exception de l'item de l'intensité de la douleur qui comprend 11 réponses possibles (valeurs de 0 à 10). Un score total brut est calculé pour chaque domaine. Ce score est la somme des réponses obtenues à chaque item du domaine. On obtient donc 7 scores de domaine au total chacun allant de 4 à 20. Plus le score est élevé, meilleure est la fonction et moins bon est le symptôme. Une évaluation spécifique de l'anxiété et de la dépression a également été réalisée via le questionnaire GAD-7^{75,76} et le questionnaire PHQ-9^{77,78} disponibles et validés en français.

Un lien internet a été créé pour servir de point d'accès au questionnaire pour les participants. Les participants ont été invités par courriel pour participer à l'étude avec un lien renvoyant vers le questionnaire à compléter en ligne. Des messages de relance ont été programmés pour assurer un bon recrutement. Une fois le questionnaire complété par le participant, un système a été mis en place pour que le sujet ne puisse pas y avoir accès une seconde fois ou modifier ses réponses. La plateforme Survey Monkey® permet d'avoir accès en temps réel au nombre de participants au sondage. Elle permet également de télécharger les réponses au questionnaire automatiquement sous la forme d'un tableau Excel® sous une forme prédéfinie en aval. Chaque réponse au questionnaire est liée à l'adresse courriel correspondant au participant à l'étude.

Complétion du questionnaire

Nous avons demandé à tous les participants de compléter le questionnaire de diagnostic Rome IV^{4,5} qui évalue les symptômes gastro-intestinaux et permet de diagnostiquer des DCIC selon les critères de Rome IV. Un lien internet vers un sondage en ligne a été envoyé à tous les participants. Le consentement à la participation à l'étude a été recueillis en amont du formulaire. Une fois le consentement obtenu, les participants ont été invités à remplir le questionnaire directement. Le questionnaire au complet a une durée estimée de 30 à 45 minutes. Le questionnaire Rome IV seul peut prendre de 15 à 30 minutes selon les réponses du participant.

Plusieurs méthodes ont été utilisées pour garantir l'exactitude des données collectées: Pour diminuer un biais de sélection, le sondage a été décrit aux participants comme un questionnaire de santé générale, sans mention de symptôme digestif ou de pathologie gastro-intestinale. Le sondage est sécurisé et fermé, seulement accessible au panel de participants qui ont été invités à participer. Trois tests d'attention sous forme de questions à choix multiples ont été inclus dans le questionnaire. Ces tests ressemblent aux autres questions mais il en est attendu une réponse précise. Une réponse inexacte à chacune de ces questions renvoie directement à la fin du questionnaire sans remplissage complet du questionnaire. Trois items du questionnaire Rome IV sont répétés à différents endroits dans le questionnaire. Les données des participants qui n'ont pas de réponse comparable sur au moins deux questions répétées ont été retirées de l'analyse statistique.

Les expériences douloureuses de la période néonatale modifient les voies de régulation de la douleur de manière permanente. Dans le cadre de cette étude, nous avons évalué spécifiquement la présence de symptômes douloureux digestifs chroniques chez les participants. La présence d'un trouble associé à des douleurs digestives chroniques est définie par au minimum un diagnostic comportant une composante douloureuse selon les critères du questionnaire Rome IV. La liste des DCIC douloureux inclut la douleur thoracique fonctionnelle, le pyrosis fonctionnel, l'hypersensibilité au reflux, le syndrome douloureux épigastrique, le syndrome de l'intestin irritable, le sous-classe « douleur abdominale » du désordre abdominal fonctionnel non spécifique, la douleur anorectale fonctionnelle et la proctalgie fonctionnelle⁷⁹.

Données complémentaires collectées dans le groupe des adultes nés prématurés

Les données descriptives relatives au séjour hospitalier en néonatalogie des participants ont été collectées dans la base de données de la cohorte HAPI. Ces données comprennent l'âge gestationnel, l'usage de corticoïdes en anténatal, une naissance par césarienne, la présence d'une chorioamniotite, le poids de naissance, la durée de la ventilation invasive, la durée de la nutrition parentérale, la persistance d'une oxygène-dépendance à 36 semaines d'aménorrhée, la durée de l'hospitalisation en néonatalogie, un sepsis, une entérocolite ulcéro-nécrosante, une chorioamniotite, une corticothérapie postnatale, une hémorragie intraventriculaire et une intervention chirurgicale pendant la période néonatale.

L'âge, le sexe, le mode de vie (consommation d'alcool, tabagisme, consommation de drogue), traitement par probiotiques, trouble de déficit d'attention et d'hyperactivité, traitement antidépresseur et catégorie socio-professionnelle du participant et de ses parents ont été recueillis dans le groupe des adultes nés prématurés.

Éthique

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique du Centre Hospitalier Universitaire Sainte Justine (numéro 2019-1949). Tous les participants ont donné leur consentement par écrit.

Analyses statistiques

Les variables continues ont été présentées sous forme de moyennes avec déviation standard ou sous forme de médianes avec interquartiles. Les variables catégorielles ont été exprimées en nombre/pourcentage (%). Les comparaisons entre les variables continues ont été réalisées avec le test de Mann-Whitney, ANOVA unidirectionnelle ou un test de Kruskal-Wallis. Les variables catégorielles ont été comparées avec le test du Chi-carré ou le test exact de Fisher, lorsque approprié. Les odds ratios ont été calculés. Du fait de la différence de prévalence des DCIC entre les femmes et les hommes, les groupes ont été comparés selon le sexe des participants^{36,80}.

L'association entre les désordres de l'axe intestin-cerveau et les facteurs néonataux ou de mode de vie a été évaluée par une analyse de régression logistique univariée. Les odds ratios ont été estimés. A tour de rôle pour chaque sous-classe de DCIC, un modèle de régression logistique multivariée a été créé. Les variables déterminées comme significatives ($p < 0.05$) par un modèle de

régression univarié ont été utilisées comme variables indépendantes dans l'analyse de régression logistique multivariée. Les odds ratio et les intervalles de confiance à 95% ont été calculés. Le meilleur modèle a été sélectionné en utilisant le critère de Akaike. Une valeur de p inférieure à 0.05 a été considérée statistiquement significative (alpha 0.05).

Le calcul de la taille de l'échantillon a été réalisé sur la base de l'enrôlement de 70 cas (cohorte HAPI) et sur la supposition que la prévalence des désordres de l'axe intestin-cerveau serait plus élevée de 20% comparée à celle de la population contrôle. Sur la base de ces estimations, pour une valeur alpha de 0.05 et une puissance de 0.80, 141 contrôles sont requis pour détecter ce niveau de différence entre les deux groupes, en utilisant G*Power 3.1. Les données ont été analysées en utilisant R statistical software package (<http://www.R-project.org/>).

Chapitre 4 – Article

Factors of disorders of brain-gut interaction in a cohort of adults born prematurely: a case-control study

O. Courbette, C. Girard-Bock, A Cloutier, T.M Luu, A.M. Nuyt, C. Faure.

Introduction

Disorders of brain-gut interaction (DBGIs) previously known as functional gastrointestinal disorders are defined as a variable combination of chronic or recurrent gastrointestinal symptoms that are not explained by structural or biochemical abnormalities¹. DBGIs impact the quality of life and cause an increase in healthcare visits and costs^{2,3}. Their prevalence is estimated between 28.6% and 40% in adults^{4 5}.

The mechanisms underlying the pathophysiology of DGBI are not unique. DBGIs may result from the interaction of multiple genetic, biological, psychological and social factors¹. Among them, early-life stress in the neonatal period, somatic or psychological, has been implicated as a possible contributing factor⁶⁻¹¹. Animal studies have shown that the neonatal period is characterized by a very high sensitivity to physical or psychological stress, including colonic irritation and maternal deprivation, which leads to visceral hypersensitivity and thus to DBGIs in adulthood^{12, 13}. In humans, studies have attempted to confirm these findings, suggesting the putative key role in the development of DBGIs of repetitive gastric suction in neonates, and surgical procedures in infancy^{7,9}.

Infants born preterm are exposed to multiple stressful or painful diagnostic and therapeutic procedures early in life in the neonatal intensive care unit (NICU) environment^{14 15} and those experiences associated with maternal separation can be considered early life stressful events. Intense stress during a critical development period has immediate and long-term consequences that influence physiological, behavioral and developmental outcomes¹⁵⁻¹⁷. Therefore, prematurity and its consequences appear as early intense stress that could trigger DBGIs in adults.

However, previous studies on prematurity and the development of DGBIs in infants¹⁸, childhood and adolescence¹⁹ and adults^{8,20} have reported inconsistent results.

In the present study, we tested the hypothesis that prematurity and neonatal factors influence the development of DGBIs in adults. The main objective was to determine the prevalence of DGBIs in a well-defined population of adults born extremely premature (≤ 29 weeks of gestation) compared with a population of full-term adults. We also sought to assess, in the group of adults born preterm, the factors, either sociodemographic, psychosocial or related to the neonatal history, associated with the development of a DGBI.

Subjects and Methods

Design

A case-control study was carried out at the Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine in Montreal (Quebec, Canada) from July 2019 to July 2021. Cases and controls were recruited in the same geographic area (Montreal, Quebec) and during the same study period.

Selection of cases

The cases were recruited from the Health of Adults Born Preterm Investigation (HAPI) cohort, described in detail in previous studies^{21, 22}. The subjects are adults aged 18 to 31 years born with severe and extremely severe prematurity (at ≤ 29 weeks of estimated gestational age (GA)) from 1987 to 2000 in the province of Quebec (Canada). All HAPI cohort participants were included. We excluded patients with cognitive or intellectual disabilities who could not complete the questionnaire and patients with a chronic or acute (last 4 weeks) digestive condition.

Selection of controls

Control subjects were recruited from an online panel of participants (LEGER Opinion, LEO) in the general adult population of Quebec (Canada). We excluded patients with cognitive or intellectual disabilities who could not complete the questionnaire, adults born premature (< 37 weeks of GA) and patients with a chronic or acute (last 4 weeks) digestive condition.

Questionnaires

All participants were invited to complete the Rome IV diagnostic questionnaire²³ which assesses gastrointestinal symptoms and allows the diagnosis of DGBI according to the Rome IV criteria. A link to an online survey was sent to all the participants. Subjects first completed online consent and then proceeded to complete the study survey right away.

Several methods were employed to ensure the good quality of the data collected:

1. To avoid self-selection bias, the survey was only described as a health survey to prospective subjects, without any mention of gastrointestinal symptoms or disorders.
2. The survey was a secure, closed survey only accessible to the registered survey panel members specifically invited to participate.
3. Three multiple-choice attention test questions were built into the survey. These looked like other questions but specifically asked subjects to enter a particular response. Subjects who failed to respond appropriately to either question were terminated from the survey without completion.
4. Three Rome IV diagnostic questions were repeated later in the survey to assess symptom reporting consistency. Data from subjects who failed to report comparable symptom frequency on two or more of these three repeated questions were eliminated from the analysis dataset.

The adults born preterm were also asked to complete the PROMIS 29 V2.0 questionnaire (quality of life)^{24 25}. This scale is validated in French in the adult population. PROMIS-29 is a generic patient-reported outcome measure, which includes four items from each of the seven PROMIS domains (physical function, depression, anxiety, fatigue, sleep disturbance, ability to participate in social roles and activities, pain interference) and a single item on pain intensity. Each item has five response options (values 1 to 5), except for the pain intensity item which has eleven response options (values 0 to 10). A total raw score is computed for each domain as the sum of the response to each question within the domain, leading to seven domain scores, each from 4 to 20. The higher the score, the better the function/ability or the worst the symptom. A specific assessment of anxiety and depression was also carried out using the GAD-7^{26,27} and PHQ-9^{28, 29} questionnaires available and validated in French.

Because pain experienced in the neonatal period is known to induce changes in the pain pathways that persist beyond infancy, we assessed the presence of abdominal pain related DGBI in the participants. An abdominal pain-related DGBI was defined as at least one pain-associated diagnostic according to the Rome IV criteria which includes: functional chest pain, Functional heartburn, Reflux hypersensitivity, Epigastric pain syndrome, Irritable bowel syndrome, Abdominal pain subclass of unspecified functional bowel disorder, Centrally mediated abdominal pain syndrome, Biliary pain, levator ani syndrome, Unspecified functional anorectal pain and Proctalgia fugax²³.

Other data collected in the adults born preterm group

The descriptive data of the neonatal hospitalization of participants born prematurely were collected in the HAPI database. These data include gestational age, antenatal corticosteroid therapy, C-section delivery, chorioamnionitis, birth weight, duration of mechanical ventilation, duration of total parenteral nutrition, oxygen administration at 36 weeks of GA, duration of neonatal hospitalization, sepsis event in the neonatal period, necrotizing enterocolitis in the neonatal period, chorioamnionitis, postnatal corticosteroid therapy, intraventricular hemorrhage and surgery in the neonatal period.

Age, sex, lifestyle (alcohol, tobacco, drugs), probiotic medication, Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, antidepressants medication, and socio-professional category of the participant and their parents were also collected in the adults born preterm group.

Ethics

This study was approved by the Ethic Review Board from Sainte-Justine University Hospital (number 2019-1949). All participants provided written informed consent.

Statistics

Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation or median (interquartile), as appropriate, while categorical variables were expressed as number/percentage (%). Comparisons between continuous variables were performed with the Mann-Whitney test, one-way ANOVA, or Kruskal-Wallis test, whereas categorical variables were compared with the chi-square test or

Fisher's exact test, as appropriate. The odds ratios were calculated when appropriate. Due to the sex difference in the prevalence of DGBIs, the groups were compared according to sex^{1, 30}.

The association between DGBIs and neonatal or lifestyle factors was assessed by univariate regression analysis. The odds ratios (OR) values were estimated. Subsequently, for each outcome, a multivariate regression model was created. The variables assessed as significant in the univariate regression analysis were entered as independent variables in multivariate logistic regression analysis. The odds ratios and 95% CI values were estimated. The best model has been selected using the Akaike criteria. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant (alpha 0.05).

Sample size calculation was conducted based on the estimation of the enrollment of 70 cases (HAPI cohort) and on the assumption that the ratio of DGBI in premature subjects would be at least 20% higher compared to controls. Based on these estimates, with a nondirectional alpha value of 0.05 and a power of 0.80, 141 controls would be required to detect this level of difference, using G*Power 3.1. The data were analyzed using R statistical software package (<http://www.R-project.org/>).

Results

Population

A total of 79 adults born preterm from the HAPI cohort and 124 adults born full-term were enrolled. Flow charts are displayed in Figures 1 and 2 (p 62-63). In the adults born preterm group, women represented 70% (n=55) and the median age was 27 (24;29) years. In the full-term group, women represented 52% (n=64) of the group and the median age was 33 (27;50) years. The sex ratio was significantly different between the 2 groups (p=0.017). The adults born preterm group demographics and their characteristics are displayed in Table 1 and 2 (p 55-56).

Prevalence of DGBIs and comparison between cases and controls

According to the Rome IV diagnostic questionnaire, there was a higher prevalence of functional bowel disorders (p=0.0136) and a trend towards a higher prevalence of functional gastroduodenal disorders (p=0.06) in the adults born preterm group. There was no difference between the 2

groups for esophageal, central nervous system disorders of GI pain, gallbladder and sphincter of Oddi and anorectal disorders (Table 3, p 57).

Since DGBIs have a different prevalence in males and females, we compared both groups according to sex (Table 4, p57). The prevalence of functional gastroduodenal disorders ($p=0.017$), functional bowel disorders ($p=0.015$) and functional constipation ($p=0.02$) was significantly higher in the adult women born preterm group than in the control group.

There was no statistical difference between men in both groups for any DGBI categories.

Risk factors in adults born prematurely. (Table 5, p 60)

Risk factors for having at least one DGBI

Female sex, a mild or moderate to severe depression, an increase in the pain interference score, the pain intensity, or of the fatigue score was significantly associated with a DGBI in the univariate model.

In the multivariate model, moderate to severe depression remained associated with the risk of having a DGBI (OR 8.98; 95%CI 2.01-64.9; $p=0.0097$).

Risk factors for functional gastroduodenal disorders

Chorioamnionitis, a higher fatigue score, disturbance caused by the pain score, a higher pain intensity score, use of antidepressant treatment, and moderate to severe depression were significantly associated with a functional gastroduodenal disorder in the univariate model. On the other hand, a higher physical function score and ability to participate in social roles and activities score decreased the risk of having a functional gastroduodenal disorder.

In the multivariate analysis, an increase in the ability to participate in social roles and activities score remained protective of having a functional gastroduodenal disorder (OR 0.74; 95%CI 0.55-0.97; $p=0.034$).

Risk factors for functional bowel disorders, irritable bowel syndrome (IBS), functional constipation and abdominal pain related DGBI

Female sex, a higher disturbance caused by the pain score, a higher pain intensity, and moderate to severe depression were significantly associated with functional bowel disorders in the univariate model. In the multivariate analysis, male sex remained a protective factor (OR 0.3; 95%CI 0.07-0.85; p=0.031) and moderate to severe depression increased the risk (OR 6.8; 95%CI 1.25-55.1; p=0.04).

IBS was associated with chorioamnionitis, higher anxiety, sleep disorder, pain intensity and pain interference scores in the univariate model. Chorioamnionitis (OR 16.1; 95%CI 1.11-33.4; p=0.049) and a higher pain intensity score (OR 1.77; 95%CI 1.15-2.93; p=0.013) remained significant in the multivariate analysis.

Functional constipation was associated with intraventricular hemorrhage and a higher anxiety score in the univariate model. Both factors remained significant in the multivariate analysis (respectively OR 5; 95%CI 1.26-21.1; p=0.023 and OR 5.03; 95%CI 1.03-26.4; p=0.04).

Abdominal pain related DGBI was associated with a longer hospital stay, chorioamnionitis, anxiety, depression pain intensity and lower ability to participate in social roles and activities in the univariate model. The pain intensity score remained significant in the multivariate analysis (OR 1.9; 95%CI 1.12-3.68; p=0.031).

There was no significant association in the multivariate analysis for postprandial distress syndrome and any unspecified functional bowel disorder (Table 6 p 61.)

Discussion

We report here the prevalence of DGBIs in a large cohort of adults born extremely premature compared to a control cohort of adults born full-term. According to the Rome IV criteria, we find a higher prevalence of functional bowel disorders in the group of adults born prematurely. In addition, women born prematurely have a significantly higher prevalence of functional gastroduodenal disorders and functional constipation than control females. We report several risk factors for developing a DGBI in adults born preterm. Some of these risk factors are either specifically and directly related to prematurity (chorioamnionitis, intraventricular hemorrhage),

indirectly related to prematurity (as a consequence of prematurity such as anxiety, depression and social skills), or independent of prematurity (female sex).

Various and inconsistent results have been reported on the role of prematurity and the development of DGBIs. Infantile colic and regurgitations in the first 12 months of age have been shown more prevalent in premature than in full-term children¹⁸. In children and adolescents, Velasco-Benitez et al reported a significant association between prematurity and functional gastrointestinal disorders in subjects born between 28 and 32 weeks¹⁹. In adults, Koloski et al did not find an association between IBS or functional dyspepsia and prematurity but the prematurity was self-reported by the participants and no detail on the term was provided in their study²⁰. Olen et al in a large study using Swedish Medical Birth Register found that preterm birth was associated with a lower occurrence of IBS, but the study defined broadly prematurity as birth below 37 weeks of gestation and did not specifically focus on extreme prematurity⁸. Here, by studying a well-defined and homogeneous cohort of adults born ≤ 29 weeks, we were able to confirm the role of prematurity in the development of DGBIs in adulthood.

Preterm-born neonates undergo invasive procedures during their stay in the NICU³¹. Extremely preterm-born neonates are most susceptible to pain exposure, occurring at a time of rapid and vulnerable brain development³². Nociceptive systems become functional at 24 –28 WG with the development of thalamocortical connections³³; however, brainstem-mediated endogenous pain modulation only develops closer to term-equivalent age³⁴. Thus, exposure to pain at earlier gestational ages may have significant effects on the developing brain and pain pathways possibly leading to visceral hypersensitivity and DGBI later in life³⁵. In keeping with this hypothesis, we report the association of pain intensity and pain interference scores with functional gastroduodenal disorders, IBS and pain associated DGBI. This suggests an association between early invasive procedures and DGBI, particularly in extremely preterm neonates.

Early life stress is consistently associated with altered functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and autonomic nervous system^{36, 37}. These systems are critical to facilitating motivated psychological and behavioral responses to the environment, particularly environmental threats and challenges^{37, 38}. In addition, altered activity of these systems is associated with

negative mental and physical health consequences after stress exposure^{38, 39}. In our study, the prevalence of depression (47%) and anxiety (37%) in the adults born premature group, higher than in the general population in Canada⁴⁰, were in keeping with previous reports⁴¹. Anxiety and depression are both associated with DGBI in adults⁴². Therefore, this suggests that prematurity, as a risk factor for depression and anxiety in adulthood, plays an indirect role in the development of DGBI.

We find that neonatal events such as chorioamnionitis and intra-ventricular hemorrhage are associated with a higher risk to develop DGBI. A chorioamnionitis event could cause chronic small intestinal microbial dysbiosis⁴³ or compromise intestinal permeability⁴⁴ and then contribute to the development of DGBI. Since all premature infants receive initial antibiotic treatment at birth, we were not able to find any association between antibiotics treatments in the neonatal period and the occurrence of any DGBI as suggested in other studies¹⁸. The mechanism of intra-ventricular hemorrhage underlying the development of DGBI remains unclear.

A relationship between functional constipation and prematurity has already been described in childhood as associated with necrotizing enterocolitis^{45, 46}. In the present adult cohort, we report a higher incidence of functional constipation in preterm-born women associated with moderate to severe anxiety. We do not find any association with necrotizing enterocolitis, but its incidence was very low (3%) leading to a possible type II error.

We confirm that the male sex is a protective factor against DGBI^{6, 30}. We also highlight other protective factors such as a higher physical function and a higher ability to participate in social roles and activity scores⁶. Poorer physical functioning has been correlated with the severity of functional bowel disorder⁶.

Our study has several strengths. First, we report the results from the HAPI cohort which is a well-characterized homogeneous cohort of extremely premature children prospectively followed throughout adulthood. Since they often participate in clinical studies, we obtained an excellent response rate with accurate responses. Controls were recruited in the province of Quebec (Canada) bringing homogeneity in the population sample in terms of society and culture. Secondly, the anonymous internet survey methodology provides reliable estimates of prevalence

rates since no question could be skipped, we achieve more complete, accurate and reliable data. In addition, quality control measures including repeat questions for response consistency assessment, and attention check questions were included. Finally, data were automatically and accurately entered into the study database, eliminating manual entry errors.

Since we aimed to measure the prevalence of DGBI in the general population, we acknowledge that age was significantly different between the case and control groups. We did not compare the groups according to decades because of a loss of power. A possible bias of the study is related to the sociocultural nature of the HAPI cohort wherein the majority of the participants and their parents were at a highly educated level precluding the analysis of the role of socioeconomic factors. Another limitation of this study is that participants were only evaluated with the Rome IV questionnaire without clinical evaluation to confirm the diagnosis of functional disorder. However, we believe that the exclusion criteria and the inclusion of a checklist of organic diagnoses that might account for GI symptoms lower the risk of incorrect diagnoses.

How prematurity can have an impact on the development of DGBI and pain perception later in life remains to be understood. In humans, abnormal HPA axis response is present in adults with IBS associated with childhood trauma history⁴⁷. The potential mechanisms involve epigenetic modifications⁴⁸ with deregulation of secretion of the corticotrophin-releasing factor⁴⁹ leading to altered intestinal barrier permeability⁵⁰, and nerve growth factor secretion⁵¹. Alteration of microbiota during the neonatal period may also modify the response of the HPA axis to stress later on^{52 53}.

Conclusion

This is the first study reporting the prevalence of DGBI in a cohort of well-characterized adult-born premature. We confirm that prematurity is a risk factor for developing a DGBI. The risk factors are specifically and directly linked to prematurity (chorioamnionitis, intraventricular hemorrhage), possibly linked as a consequence of prematurity (anxiety, depression and social abilities) or non-specific to prematurity (female sex).

References :

1. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology* 2016;150:1262-+.
2. Talley NJ. Functional gastrointestinal disorders as a public health problem. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20 Suppl 1:121-9.
3. Chang L. Review article: epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 Suppl 7:31-9.
4. Palsson OS, Whitehead W, Tornblom H, et al. Prevalence of Rome IV Functional Bowel Disorders Among Adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. *Gastroenterology* 2020;158:1262-1273 e3.
5. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology* 2021;160:99-114 e3.
6. Zia JK, Lenhart A, Yang PL, et al. Risk Factors for Abdominal Pain-Related Disorders of Gut-Brain Interaction in Adults and Children: A Systematic Review. *Gastroenterology* 2022;163:995-1023 e3.
7. Saps M, Bonilla S. Early life events: infants with pyloric stenosis have a higher risk of developing chronic abdominal pain in childhood. *J Pediatr* 2011;159:551-4 e1.
8. Olen O, Stephansson O, Backman AS, et al. Pre- and perinatal stress and irritable bowel syndrome in young adults - A nationwide register-based cohort study. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30:e13436.
9. Anand KJ, Runeson B, Jacobson B. Gastric suction at birth associated with long-term risk for functional intestinal disorders in later life. *J Pediatr* 2004;144:449-54.
10. Bengtson MB, Ronning T, Vatn MH, et al. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. *Gut* 2006;55:1754-9.
11. Miranda A. Early life events and the development of visceral hyperalgesia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:682-4.

12. Al-Chaer ED, Kawasaki M, Pasricha PJ. A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats induced by colon irritation during postnatal development. *Gastroenterology* 2000;119:1276-85.
13. Barreau F, Ferrier L, Fioramonti J, et al. Neonatal maternal deprivation triggers long term alterations in colonic epithelial barrier and mucosal immunity in rats. *Gut* 2004;53:501-6.
14. Barker DP, Rutter N. Exposure to invasive procedures in neonatal intensive care unit admissions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;72:F47-8.
15. Ranger M, Johnston CC, Anand KJ. Current controversies regarding pain assessment in neonates. *Semin Perinatol* 2007;31:283-8.
16. Grunau RE, Holsti L, Peters JW. Long-term consequences of pain in human neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:268-75.
17. Pollak SD. Early adversity and mechanisms of plasticity: integrating affective neuroscience with developmental approaches to psychopathology. *Dev Psychopathol* 2005;17:735-52.
18. Salvatore S, Baldassarre ME, Di Mauro A, et al. Neonatal Antibiotics and Prematurity Are Associated with an Increased Risk of Functional Gastrointestinal Disorders in the First Year of Life. *J Pediatr* 2019;212:44-51.
19. Velasco-Benitez CA, Axelrod CH, Gutierrez S, et al. The Relationship Between Prematurity, Method of Delivery, and Functional Gastrointestinal Disorders in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70:e37-e40.
20. Koloski NA, Jones M, Weltman M, et al. Identification of early environmental risk factors for irritable bowel syndrome and dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:1317-25.
21. Flahault A, Paquette K, Fernandes RO, et al. Increased Incidence but Lack of Association Between Cardiovascular Risk Factors in Adults Born Preterm. *Hypertension* 2020;75:796-805.
22. Paquette K, Fernandes RO, Xie LF, et al. Kidney Size, Renal Function, Ang (Angiotensin) Peptides, and Blood Pressure in Young Adults Born Preterm. *Hypertension* 2018;72:918-928.
23. Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MA, et al. Rome IV Diagnostic Questionnaires and Tables for Investigators and Clinicians. *Gastroenterology* 2016;150:1481-1491.

24. Hays RD, Spritzer KL, Schalet BD, et al. PROMIS((R))-29 v2.0 profile physical and mental health summary scores. *Qual Life Res* 2018;27:1885-1891.
25. Coste J, Rouquette A, Valderas JM, et al. The French PROMIS-29. Psychometric validation and population reference values. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2018;66:317-324.
26. Micoulaud-Franchi JA, Bartolomei F, Duncan R, et al. Evaluating quality of life in epilepsy: The role of screening for adverse drug effects, depression, and anxiety. *Epilepsy Behav* 2017;75:18-24.
27. Lowe B, Decker O, Muller S, et al. Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Med Care* 2008;46:266-74.
28. Carballeira Y, Dumont P, Borgacci S, et al. Criterion validity of the French version of Patient Health Questionnaire (PHQ) in a hospital department of internal medicine. *Psychol Psychother* 2007;80:69-77.
29. Costantini L, Pasquarella C, Odone A, et al. Screening for depression in primary care with Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9): A systematic review. *J Affect Disord* 2021;279:473-483.
30. Chang L, Toner BB, Fukudo S, et al. Gender, age, society, culture, and the patient's perspective in the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1435-46.
31. Carbajal R, Rousset A, Danan C, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA* 2008;300:60-70.
32. Fitzgerald M, Walker SM. Infant pain management: a developmental neurobiological approach. *Nat Clin Pract Neurol* 2009;5:35-50.
33. Slater R, Cantarella A, Gallella S, et al. Cortical pain responses in human infants. *J Neurosci* 2006;26:3662-6.
34. Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:507-20.
35. Walker SM. Biological and neurodevelopmental implications of neonatal pain. *Clin Perinatol* 2013;40:471-91.
36. Peters JWB, Schouw R, Anand KJS, et al. Does neonatal surgery lead to increased pain sensitivity in later childhood? *Pain* 2005;114:444-454.

37. Koss KJ, Gunnar MR. Annual Research Review: Early adversity, the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, and child psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 2018;59:327-346.
38. Loman MM, Gunnar MR, Early Experience S, et al. Early experience and the development of stress reactivity and regulation in children. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:867-76.
39. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, et al. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:434-45.
40. Dobson KG, Vigod SN, Mustard C, et al. Trends in the prevalence of depression and anxiety disorders among Canadian working-age adults between 2000 and 2016. *Health Rep* 2020;31:12-23.
41. Mathewson KJ, Chow CH, Dobson KG, et al. Mental health of extremely low birth weight survivors: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Bull* 2017;143:347-383.
42. Van Oudenhove L, Crowell MD, Drossman DA, et al. Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1355-1367.e2.
43. Saffouri GB, Shields-Cutler RR, Chen J, et al. Small intestinal microbial dysbiosis underlies symptoms associated with functional gastrointestinal disorders. *Nat Commun* 2019;10:2012.
44. Wolfs TG, Buurman WA, Zoer B, et al. Endotoxin induced chorioamnionitis prevents intestinal development during gestation in fetal sheep. *PLoS One* 2009;4:e5837.
45. Rallis D, Saliakellis E, Kaselas C, et al. Is there an association between necrotizing enterocolitis in premature neonates and functional gastrointestinal disorders later in childhood? *Neurogastroenterol Motil* 2022;34:e14222.
46. Chen SM, Huang JY, Wu MC, et al. The Risk of Developing Constipation After Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Front Pediatr* 2020;8:120.
47. Videlock EJ, Adeyemo M, Licudine A, et al. Childhood trauma is associated with hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009;137:1954-62.

48. Wiley JW, Higgins GA, Athey BD. Stress and glucocorticoid receptor transcriptional programming in time and space: Implications for the brain-gut axis. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28:12-25.
49. Smith C, Nordstrom E, Sengupta JN, et al. Neonatal gastric suctioning results in chronic visceral and somatic hyperalgesia: role of corticotropin releasing factor. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:692-9.
50. Gareau MG, Jury J, Yang PC, et al. Neonatal maternal separation causes colonic dysfunction in rat pups including impaired host resistance. *Pediatr Res* 2006;59:83-8.
51. Barreau F, Cartier C, Ferrier L, et al. Nerve growth factor mediates alterations of colonic sensitivity and mucosal barrier induced by neonatal stress in rats. *Gastroenterology* 2004;127:524-34.
52. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 2004;558:263-75.
53. De Palma G, Blennerhassett P, Lu J, et al. Microbiota and host determinants of behavioural phenotype in maternally separated mice. *Nat Commun* 2015;6:7735.

Chapitre 5 – Discussion

Dans cette étude, nous rapportons la prévalence des DCIC dans une grande cohorte d'adultes nés prématurés comparée à un groupe contrôle de sujets nés à terme. Selon les critères de Rome IV, nous avons mis en évidence une plus grande prévalence de désordres fonctionnels intestinaux dans le groupe des adultes nés prématurés. De plus, les femmes nées prématurées ont significativement une plus grande prévalence de désordres fonctionnels gastroduodénaux et de constipation fonctionnelle que les femmes du groupe contrôle. Nous rapportons plusieurs facteurs de risque identifiés du développement des DCIC chez les adultes nés prématurés. Certains de ces facteurs sont liés directement et spécifiquement à la prématurité (chorioamniotite, hémorragie intraventriculaire), indirectement liés (conséquences de la prématurité comme anxiété, la dépression ou un trouble des performances sociales) ou indépendant à la prématurité (sexe féminin).

Il a été rapporté des résultats variés et inconsistants sur le rôle de la prématurité dans le développement des DCIC. Les coliques infantiles et les régurgitations des 12 premiers mois de vie ont une prévalence plus importante chez les enfants prématurés par rapport aux enfants nés à terme²². Chez les enfants et les adolescents, *Velasco-Benitez et al* ont rapporté une association significative entre la prématurité et les DCIC chez les sujets nés entre 28 et 32 semaines d'aménorrhée²³. A l'âge adulte, *Koloski et al* n'ont pas démontré d'association entre le syndrome de l'intestin irritable ou la dyspepsie fonctionnelle et la prématurité. Cependant, dans leur étude, la prématurité était auto-déclarée par les participants et aucun détail relatif au terme de naissance n'était fourni dans l'étude²⁴. *Olen et al* dans une étude de grande envergure utilisant le registre médical suédois des naissances ont démontré qu'une naissance prématurée était associée à une probabilité plus basse de développer un syndrome de l'intestin irritable. Cependant cette étude avait pour définition de la prématurité une naissance inférieure à 37 semaines d'aménorrhée et ne mettait pas l'accent sur l'extrême prématurité⁷. Dans notre étude, en étudiant une population homogène et bien définie d'adultes nés avant 29 SA, nous avons été capable de confirmer le rôle de la prématurité dans le développement des DCICs à l'âge adulte.

Pour leur survie, les nouveau-nés prématurés peuvent être exposés à des procédures invasives durant leurs séjours de soins intensifs de neonatologie⁸¹. Les nourrissons nés extrêmement prématurés sont plus susceptibles d'être exposés à la douleur, dans une période vulnérable du développement cérébral⁸². Les systèmes nociceptifs deviennent fonctionnels entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée avec le développement des connexions thalamocorticales⁸³. De plus, la modulation endogène de la douleur médiée par le tronc cérébral ne se développe que pendant la période du terme gestationnel⁸⁴. Ainsi, l'exposition à la douleur entre 24 SA et la période du terme ont des effets significatifs sur le développement cérébral et les circuits de régulation et d'expression de la douleur. Il a été démontré que la douleur chez l'enfant prématuré entraîne des lésions spécifiques au niveau de la substance blanche cérébrale identifiable à l'imagerie par résonance magnétique. Ces lésions résultent de la destruction de populations spécifiques de cellules particulièrement vulnérables durant certaines périodes de développement. Ces lésions spécifiques de la substance blanche sont présentes chez un tiers des enfants nés très prématurés. Ces lésions sont le reflet, entre autres, d'un processus d'échec de myélinisation cérébrale durant la période néonatale. Il a été observé une réponse cellulaire interrompue au cours de laquelle les pré-oligodendrocytes échouent leur phase de différenciation⁸⁵. Les effets à long terme pourraient mener à l'hypersensibilité viscérale et au développement des DCIC plus tard dans la vie^{86,87}. En accord avec cette hypothèse, nous rapportons dans cette étude l'association entre l'intensité de la douleur, le score d'interférence de la douleur et les désordres fonctionnels gastroduodénaux, le syndrome de l'intestin irritable et les syndromes fonctionnels digestifs douloureux. Ces résultats suggèrent une association entre les procédures douloureuses précoces et les DCICs, particulièrement chez les nouveau-nés extrêmes prématurés.

Le stress précoce de vie est fortement associé à un fonctionnement altéré de l'axe hypothalamo-hypophysaire et surrénalien et du système nerveux autonome^{88,89}. Ces systèmes sont primordiaux dans la gestion des réponses psychologiques et comportementales à l'environnement et plus particulièrement aux événements menaçants ou aux défis^{89,90}. De plus, une fonction altérée de ces systèmes est associée à des conséquences négatives sur la santé mentale et physique du sujet après une exposition au stress^{90,91}. Dans notre étude, les prévalences de la dépression (47%) et de l'anxiété (37%) dans le groupe des adultes nés

prématurés, sont plus élevées que ce qui a été décrit dans la population générale au Canada⁹². Ces prévalences sont cependant en accord avec des études précédentes chez les enfants nés à de très faibles poids de naissance⁹³. L'anxiété et la dépression sont toutes les deux associées aux DCICs chez l'adulte⁹⁴. Ces éléments suggèrent donc que la prématurité, en tant que facteur de risque de dépression et d'anxiété chez l'adulte, joue un rôle indirect dans le développement des DCICs.

Nous avons mis en évidence le fait que des événements néonataux tels que la chorioamniotite et l'hémorragie intra-ventriculaire sont associés à un risque plus important de développer des DCICs. Une chorioamniotite peut causer une dysbiose chronique du microbiote⁹⁵ ou altérer la perméabilité intestinale⁹⁶ et ainsi contribuer au développement des troubles fonctionnels. D'autres facteurs tels que l'alimentation, la prise de médicaments dont la prise d'antibiotiques, les habitudes alimentaires, l'exposition au froid et le stress peuvent causer une dysbiose. La prise de probiotiques aident au rétablissement de l'équilibre du microbiote intestinal⁹⁷. Dans notre étude, l'anxiété qui peut se manifester comme des épisodes de stress répétés a été identifiée comme facteur de risque pour le désordre fonctionnel gastroduodéal, le syndrome du côlon irritable, la constipation fonctionnelle, le DCIC avec une composante douloureuse et le syndrome de détresse postprandial. La consommation de substance telle que les antidépresseurs a été identifiée comme facteur de risque pour le désordre fonctionnel gastroduodéal, le DCIC avec une composante douloureuse et le syndrome de détresse post-prandiale. La consommation de tabac a été identifiée comme un facteur de risque pour le syndrome de détresse post-prandiale. Puisque la majorité des enfants prématurés reçoit une antibiothérapie initiale à la naissance, nous n'avons pas été en mesure de déterminer une association entre une antibiothérapie pendant la période néonatale et la survenue d'un DCIC comme suggéré dans d'autres études²². Le mécanisme physiopathologique de l'association entre hémorragie intra-ventriculaire et troubles fonctionnels digestifs reste à explorer dans des études ultérieures.

Une relation entre constipation fonctionnelle et prématurité associée à l'entérocolite ulcéro-nécrosante a déjà été décrite dans l'enfance^{98,99}. Dans notre cohorte, nous avons démontré une plus grande incidence de constipation fonctionnelle chez les femmes nées prématurées de manière associée à de l'anxiété modérée à sévère. Nous n'avons pas mis en évidence

d'association entre l'entérocolite ulcéro-nécrosante mais son incidence dans notre cohorte était très faible (3%) ce qui aurait pu induire une erreur de type II.

Nous confirmons que le sexe masculin est un facteur protecteur contre les DCICs^{80,86}. Nous avons également mis en évidence d'autres facteurs protecteurs connus tels qu'une meilleure fonction physique et une plus grande capacité dans les rôles sociaux et les activités sociales⁸⁴. Un mauvais fonctionnement physique a déjà été associé à une plus grande sévérité des désordres fonctionnels de l'intestin dans des études précédentes⁸⁶.

Notre étude a de grandes forces. Tout d'abord, nous rapportons les résultats de la cohorte HAPI qui est une cohorte homogène et bien définie d'enfants nés extrêmement prématurés et suivis de manière prospective de l'enfance à l'âge adulte. Puisque les sujets de cette cohorte participent très souvent à des études cliniques, nous avons obtenu un excellent taux de réponse au questionnaire proposé avec une excellente qualité de réponse. La population contrôle a été recrutée dans la province du Québec (Canada) garantissant l'homogénéité de l'échantillon de population en termes de société et de culture. Ensuite, la méthodologie du questionnaire permet des estimations fiables des prévalences car aucune question n'a pu être évitée, nous avons réussi à obtenir des informations fiables et complètes. De plus, des mesures de contrôle de qualité incluant des questions répétées pour l'évaluation de la consistance des réponses et des questions d'attention et de vérification ont été incluses. Les données ont automatiquement été insérées dans la base de données, rendant une erreur manuelle de saisie impossible.

Cependant, notre étude comprend certaines limitations à l'interprétation des résultats. Puisque notre but était de mesurer la prévalence des DCIC dans la population générale, nous reconnaissons que la répartition des âges est différente entre le groupe contrôle et le groupe des cas. Nous n'avons pas comparé les deux groupes entre eux selon les tranches d'âge du fait du manque de puissance. Un biais de sélection est possible dans cette étude. La majorité des participants et de leurs parents de la cohorte HAPI ont un niveau d'éducation élevé ce qui peut nuancer les résultats obtenus. Une autre limitation possible de cette étude réside dans le fait que les participants ont uniquement été évalués via le questionnaire Rome IV sans évaluation clinique qui pourrait confirmer le DCIC. Cependant, nous pensons que les critères d'exclusion et

l'utilisation d'une liste de maladies digestives organiques à déclarer diminuent le risque de diagnostic incorrect. Au total, 4 sujets dans le groupe des cas et 7 sujets dans le groupe contrôle ont été exclus puisque atteints d'une maladie digestive chronique organique. Tous les participants du groupe des cas avaient au moins un diagnostic de DCIC (n=4). Il n'a pas été possible d'évaluer la présence d'un DCIC dans ce sous-groupe dans la population contrôle. L'exclusion des participants qui avaient un diagnostic de maladie digestive chronique organique pourrait sous-estimer la prévalence des DCIC dans le groupe des adultes nés prématurés. Le nombre de données manquantes relatives aux événements de la période néonatale (chorioamniotite, chirurgie) est également une faiblesse de notre étude. Certains facteurs de risques pourraient ne pas avoir été identifiés correctement par manque de puissance. Le recrutement des patients et le remplissage des questionnaires ont été réalisés durant la période de pandémie à la COVID-19. Cependant l'impact de la pandémie pourrait être mineur en regard des résultats obtenus. Tout d'abord le recrutement des cas et des contrôles a été réalisé durant la même période ce qui maintient la comparabilité des groupes. Nous avons exclu les patients qui présentaient des troubles du tractus gastro-intestinal de manière aiguë, compatible avec une infection à la COVID-19 en cours. Il a été mis en évidence une augmentation de l'incidence des DCICs pendant la pandémie principalement dû au fait de la présence de cas de troubles fonctionnels digestifs post infectieux⁹⁷. Cependant, cette situation peut expliquer la prévalence importante des DCICs de manière égale dans les deux groupes de l'étude. De plus, les prévalences élevées des cas de dépression et d'anxiété dans notre cohorte peuvent être consécutifs aux confinements et à la situation sanitaire durant la période de l'étude.

Il reste à comprendre comment la prématurité peut avoir un impact sur le développement du DCIC et la perception de la douleur durant l'enfance et jusqu'à l'âge adulte. Chez l'homme, une réponse anormale de l'axe hypothalamo-hypophysaire et surrénalien est retrouvée chez les adultes atteints du syndrome de l'intestin irritable associés à des antécédents de stress durant l'enfance⁵⁸. Les mécanismes potentiels pourraient impliquer des modifications épigénétiques⁵⁴ avec une dérégulation de la sécrétion du facteur de libération de la corticotrophine (CRF)⁴³ entraînant une altération de la perméabilité de la barrière intestinale¹⁰¹ et une sécrétion du

facteur de croissance au niveau des nerfs (NGF)⁵³. L'altération du microbiote pendant la période néonatale peut également modifier la réponse de l'axe HPS au stress plus tard dans la vie^{55,56}.

L'hypothèse des modifications épigénétiques repose sur l'identification du chaînon manquant qui relie les évènements traumatiques précoces de vie et des difficultés neurocomportementales ou de la gestion du stress et de la douleur, tels que décrit dans les DCICs, plus tard dans la vie. La mise en évidence de la causalité entre évènement traumatique précoce de vie et anxiété via l'épigénétique a déjà été démontrée¹⁰². Cette mémoire des événements traumatiques pourrait être encodée dans la chromatine composée de l'ADN et des protéines histones, des protéines non-histones associées et de l'ARN non codant. En établissant des « mémoires moléculaires » en tant qu'hérédité épigénétique de stimuli passés, y compris des stress environnementaux, la chromatine détermine les réponses d'un individu aux futures situations de détresse et les traduit en stimuli nerveux bruyants tels que les symptômes de la maladie. Ainsi, l'étude des signatures épigénétiques à travers le génome des cellules affectées chez des patients peut permettre de mieux comprendre et finalement de contrôler les phénomènes décrits par le modèle biopsychosocial. La pertinence de l'hypothèse du rôle de l'épigénétique comme vecteur faisant le lien entre les événements traumatiques précoces de vie et le DCIC a été suggérée par Ordog et al¹⁰³.

Chapitre 6 – Conclusion

Il s'agit de la première étude qui évalue la prévalence des DCICs dans une cohorte bien définie de prématurés arrivés à l'âge adulte. A travers nos résultats, nous confirmons que la prématurité est un facteur de risque de développer un DCIC plus tard dans la vie. Les facteurs de risque de développer un DCIC peuvent être : spécifiquement et directement liés à la prématurité (chorioamniotite, hémorragie intraventriculaire), éventuellement liés à une conséquence de la prématurité (anxiété, dépression et capacités sociales) ou non spécifiques à la prématurité (sexe féminin). Le mécanisme physiopathologique sous-jacent supposé est celui des modifications épigénétiques. Des études ultérieures pourraient évaluer la présence de modifications épigénétiques sur des loci ciblés (axe HPS) de nos participants prématurés et atteint de DCIC. La compréhension de l'étiologie aidera à l'amélioration de sa prise en charge préventive et thérapeutique. Il pourra donc se justifier d'accentuer les mesures visant à réduire davantage le stress et la douleur chez les nouveau-nés, ainsi que des mesures d'anticipation et de dépistage de la population cible. La possibilité d'une thérapie spécifique au mécanisme épigénétique pourrait être évaluée.

Adults born premature (n=79) from HAPI cohort	
Men/Women, n (%)	24/55 (30%/70%)
Median age (IQR) (years)	27 (24;29)
Range	18-32 years old
Neonatal factors	
Gestational age (weeks of gestation: WG), n (%)	24 WG: 4 (5%) 25 WG: 16 (20%) 26 WG: 10 (13%) 27 WG: 20 (25%) 28 WG: 22 (28%) 29 WG: 7 (9%)
Median birthweight (IQR) (grams)	920 (768;1116)
Antenatal steroids, n (%)	34 (43%)
Median duration of mechanical ventilation (IQR) (days)	26 (4;44)
Oxygen support at 36 WA, n (%)	24 (30%)
Median total parenteral nutrition (IQR) (days)	29 (16;41)
Median hospitalization length (IQR) (days)	78 (66;106)
Sepsis event, n (%)	13 (17%) MD =20
Necrotizing enterocolitis, n (%)	2 (3%) MD=18
C-section, n (%)	29 (39%) MD=19
Chorioamniotitis, n (%)	6 (8%) MD=32
Post natal steroids, n (%)	19 (25%) MD=20
Intraventricular Hemorrhage, n (%)	14 (19%) MD=20
Surgery, n (%)	12 (16%) MD=29
Small for gestational age (US), n (%)	39 (52%) MD=27
PROMIS 29 questionnaire	
Median physical function score (IQR)	20 (19;20)
Median anxiety score (IQR)	8 (5;11)
Median Depression score (IQR)	6 (4;10)
Median fatigue score (IQR)	9 (7;11)
Median sleep disturbance score (IQR)	10 (8;12)
Median ability to participate in social roles and activities score (IQR)	18 (14;20)
Median pain interference score (IQR)	4 (4;5)
Median pain intensity (IQR)	1 (0;3)
PHQ9-D score (depression), n (%)	
Absent depression	40 (51%)
mild depression	23 (29%)
moderate to severe depression	14 (18%)
GAD7-D (anxiety), n (%)	
Minimal anxiety	50 (63%)
Mild anxiety	18 (23%)
Moderate to severe anxiety	9 (12%)

Tableau 1. – Characteristics of the adults born preterm (MD: missing data; WG: weeks of gestation; US: ultrasound).

General characteristics (n=79)	
Probiotic use, n (%)	8 (10%)
ADHD treatment use, n (%)	9 (11%) MD : 2 (3%)
Antidepressants use, n (%)	12 (15%) MD : 5 (6%)
Alcohol consumption, n (%)	62 (83%) MD : 7 (9%)
Drug consumption, n (%)	13 (17%) MD : 2 (3%)
Tobacco consumption, n (%)	8 (10%) MD : 7 (9%)
Levels of education, n (%)	Secondary or less: 13 (17%) Post-secondary non tertiary: 30 (38%) University : 34 (43%) MD : 2 (3%)
Employment or student status, n (%)	70 (89%)
Income levels, n (%) (Canadian dollars)	≤ 19 999 \$: 27 (34%) 20 000 – 39 999 \$: 17 (22%) 40 000 – 59 999 \$: 13 (17%) ≥ 60 000 \$: 10 (13%) MD : 12 (15%)
Mother's FGID diagnostic, n (%)	3 (4%) MD : 21 (27%)
Father's FGID diagnostic, n (%)	4 (5%) MD : 19 (24%)
Parent's income levels, n (%) (Canadian dollars) The highest	≤ 19 999 \$: 2 (3%) 20 000 – 39 999 \$: 4 (5%) 40 000 – 59 999 \$: 8 (10%) ≥ 60 000 \$: 25 (32%) MD : 40 (50%)
Parent's levels of education, n (%) The highest	Secondary or less: 2 (3%) Upper secondary: 11 (14%) Post-secondary non tertiary: 17 (22%) University: 40 (51%) MD: 9 (11%)

Tableau 2. – General characteristics of the adults born preterm (MD: missing data).

	Cases, n (%)	Controls, n (%)	p-value
Number	79	124	
Gender	F : 55 (70%) M : 24 (30%)	F : 64 (52%) M : 60 (48%)	p=0.017
Sex ratio (M/F)	0.4	0.9	
Age (years)	27 (24;29)	33 (27;50)	P<0.001
Age range	18-32	20-76	
% 18-32 years old	79 (100%)	59 (48%)	
A: Esophageal disorders	5 (6%)	12 (10%)	p=0.562
B: Gastroduodenal disorders	23 (29%)	21 (17%)	p=0.06
C: Bowel disorders	56 (71%)	65 (52%)	p=0.0136
D: Central Nervous System Disorders of GI pain	0 (0%)	0 (0%)	N/A
E: Gallbladder and Sphincter of Oddi disorders	0 (0%)	1 (1%)	p=1
F: Anorectal Disorders	3 (4%)	12 (10%)	p=0.198
At least 1 abdominal pain related DGBI *	15 (19%)	24 (19%)	p=1

* Abdominal pain related DGBI are defined as functional chest pain, functional heartburn, reflux hypersensitivity, epigastric pain syndrome, irritable bowel syndrome, abdominal pain subclass of unspecified functional bowel disorder, centrally mediated abdominal pain syndrome, biliary pain, levator ani syndrome, unspecified functional anorectal pain and proctalgia fugax. N/A: not applicable.

Tableau 3. – Prevalence of Disorders of Gut-Brain interaction (DGBI) in the adults born preterm and control groups.

	Cases, n (%)		Controls, n (%)		p-value	
	M	F	M	F	M	F
Gender						
Number	24	55	60	64		
Age	27 (24;30)	27 (24;29)	41 (29;55)	29 (25;44)	<0.001	<0.001
Range	18-32	21-32	22-75	20-75		
A: Esophageal disorders	0	5 (9%)	4 (7%)	8 (13%)	p=0.466	p=0.764
B: Gastroduodenal disorders	3 (13%)	20 (36%)	11 (18%)	10 (16%)	p=0.746	p=0.017
C: Bowel disorders	8 (33%)	48 (87%)	23 (38%)	42 (66%)	p=0.858	p=0.015
D: Central Nervous System Disorders of GI pain	0	0	0	0	N/A	N/A
E: Gallbladder and Sphincter of Oddi disorders	0	0	0	1 (2%)	N/A	p=1
F: Anorectal Disorders	0	3 (6%)	3 (5%)	9 (14%)	p=0.642	p=0.212
At least 1 abdominal pain related DGBI*	1 (4%)	14 (26%)	7 (12%)	17 (27%)	p=0.52	p=1

* Abdominal pain related DGBI are defined as functional chest pain, functional heartburn, reflux hypersensitivity, epigastric pain syndrome, irritable bowel syndrome, abdominal pain subclass of unspecified functional bowel disorder, centrally mediated abdominal pain syndrome, biliary pain, levator ani syndrome, unspecified functional anorectal pain and proctalgia fugax.

N/A: non-applicable. DGBI: Disorders of Gut-Brain interaction

Tableau 4. – Prevalence of Disorders of Gut-Brain interaction (DGBI) in the adults born preterm and control groups according to sex.

Risk Factors	Beta	OR (95%CI)	p-value
At least one DGBI			
Univariate analysis			
Male gender	-1.1499	0.32 (0.11;0.84)	0.0236
Fatigue Score*	0.14739	1.2 (1.02;1.34)	0.0295
Pain interference score*	0.3231	1.4 (1.07;2.02)	0.0406
Pain intensity*	0.3771	1.5 (1.15;1.95)	0.00475
Mild depression (PHQ-9)	1.2321	3.4 (1.19;10.72)	0.0268
Moderate to severe depression (PHQ-9)	2.1972	9 (2.1;63)	0.00805
Multivariate analysis			
Moderate to severe depression (PHQ-9)	2.1952	8.98 (2.01;64.90)	0.0097

At least one functional gastroduodenal disorder			
Univariate analysis			
Chorioamniotitis	2.2437	9.4 (1.5;78.7)	0.019530
Physical function score*	-0.23061	0.8 (0.64;0.94)	0.0128
Fatigue score*	0.15379	1.17 (1.01;1.34)	0.034843
Ability to participate in social roles and activities score*	-0.4289	0.7 (0.5;0.8)	0.000257
Pain interference score*	0.3068	1.4 (1.12;1.73)	0.00402
Pain intensity*	0.2760	1.3 (1.04;1.69)	0.0242
Moderate to severe anxiety (GAD-7)	1.7693	5.9 (1.18;29.18)	0.0269
Antidepressants	1.9636	7.1 (1.84;28.69)	0.00442
Multivariate analysis			
Ability to participate in social roles and activities score*	-0.30058	0.74 (0.55;0.97)	0.0344

At least one functional bowel disorder			
Univariate analysis			
Male gender	-1.4469	0.2 (0.08;0.64)	0.00627
Pain interference Score*	0.2655	1.3 (1.05;1.79)	0.0454
Pain intensity*	0.3972	1.5 (1.17;1.98)	0.00255
Moderate to severe depression (PHQ-9)	2.3026	10 (2.32;70.21)	0.00557
Multivariate analysis			
Male gender	-1.34584	0.3 (0.071;0.85)	0.0312
Moderate to severe depression (PHQ-9)	1.91087	6.8 (1.25;55.12)	0.0400

Irritable bowel syndrome			
Univariate analysis			
Chorioamniotitis	3.2055	24.7 (3.48;248.80)	0.00235
Anxiety score*	0.20057	1.2 (1.05;1.46)	0.015898
Sleep disorder score*	0.18339	1.2 (1.02;1.43)	0.029662
Pain interference score*	0.26720	1.3 (1.09;1.62)	0.00733
Pain intensity*	0.5271	1.7 (1.29;2.35)	0.00044
Moderate to severe anxiety (GAD7)	2.4204	11.3 (2.31;61.42)	0.00316
Multivariate analysis			

Chorioamniotitis	2.77627	16.06 (1.11;33.41)	0.04928
Pain intensity*	0.56930	1.77 (1.15;2.93)	0.01354
Functional constipation			
Univariate analysis			
Intra-ventricular hemorrhage	1.5041	4.5 (1.24;17.10)	0.023124
Moderate to severe anxiety (GAD7)	1.6094	5 (1.13;23.72)	0.0338
Multivariate analysis			
Intra-ventricular hemorrhage	1.6091	5 (1.26;21.08)	0.02326
Moderate to severe anxiety (GAD7)	1.6144	5.03 (1.03;26.39)	0.04641

At least one abdominal pain-related DGBI¹			
Univariate analysis			
Duration of mechanical ventilation (days)	-0.0434	0.96 (0.92;0.99)	0.0203
Hospitalization duration (days)	-0.03463	0.97 (0.94;0.99)	0.0172
Chorioamniotitis	2.8904	18 (2.70;166.31)	0.00436
Anxiety score*	0.19939	1.22 (1.06;1.44)	0.00997
Depression score*	0.15709	1.17 (1.03;1.35)	0.0207
Fatigue score*	0.18536	1.2 (1.05;1.40)	0.011537
Ability to participate in social roles and activities score*	-0.21674	0.81 (0.67;0.95)	0.0113
Pain interference score*	0.4032	1.5 (1.20;2.01)	0.00162
Pain intensity*	0.5741	1.8 (1.36;2.46)	0.000119
Moderate to severe depression (PHQ-9)	2.6568	14.3 (2.74;110.58)	0.00331
Moderate to severe anxiety (GAD-7)	2.6856	14.7 (3.08;86.35)	0.00122
Antidepressants	1.3683	3.9 (0.10;14.99)	0.0439
Multivariate analysis			
Pain intensity*	0.635318	1.9 (1.12;3.68)	0.0315

¹ Abdominal pain related DGBI are defined as functional chest pain, functional heartburn, reflux hypersensitivity, epigastric pain syndrome, irritable bowel syndrome, abdominal pain subclass of unspecified functional bowel disorder, centrally mediated abdominal pain syndrome, biliary pain, levator ani syndrome, unspecified functional anorectal pain and proctalgia fugax.

* As evaluated through the PROMIS-29 questionnaire.

DGBI: Disorders of Gut-Brain interaction

Tableau 5. – Risk factors with betas, Odds ratios and p-value for several diagnoses of Disorders of Gut-Brain interaction (DGBI) in the adults born preterm.

Postprandial Distress Syndrome: B1a			
Univariate analysis			
Chorioamniotitis	1.9459	7 (1.06;48.75)	0.0397
Physical function Score*	-0.18683	0.83 (0.69;0.97)	0.0241
Ability to participate in social roles and activities Score*	-0.2945	0.75 (0.59;0.90)	0.00467
Pain interference Score*	0.2181	1.24 (1.03;1.52)	0.0217
Moderate to severe anxiety (GAD-7)	1.7492	5.8 (0.95;33.17)	0.0465
Antidepressants	1.5926	4.9 (1.07;21.43)	0.0331
Tobacco use	1.6704	5.3 (0.94;27.06)	0.0447
University level of education	-2.6856	0.07 (0.003;0.53)	0.0228
Multivariate analysis			
None			

Tableau 6. – Risk factors with betas, relative risks and p-value for Postprandial Distress Syndrome in the adults born preterm.

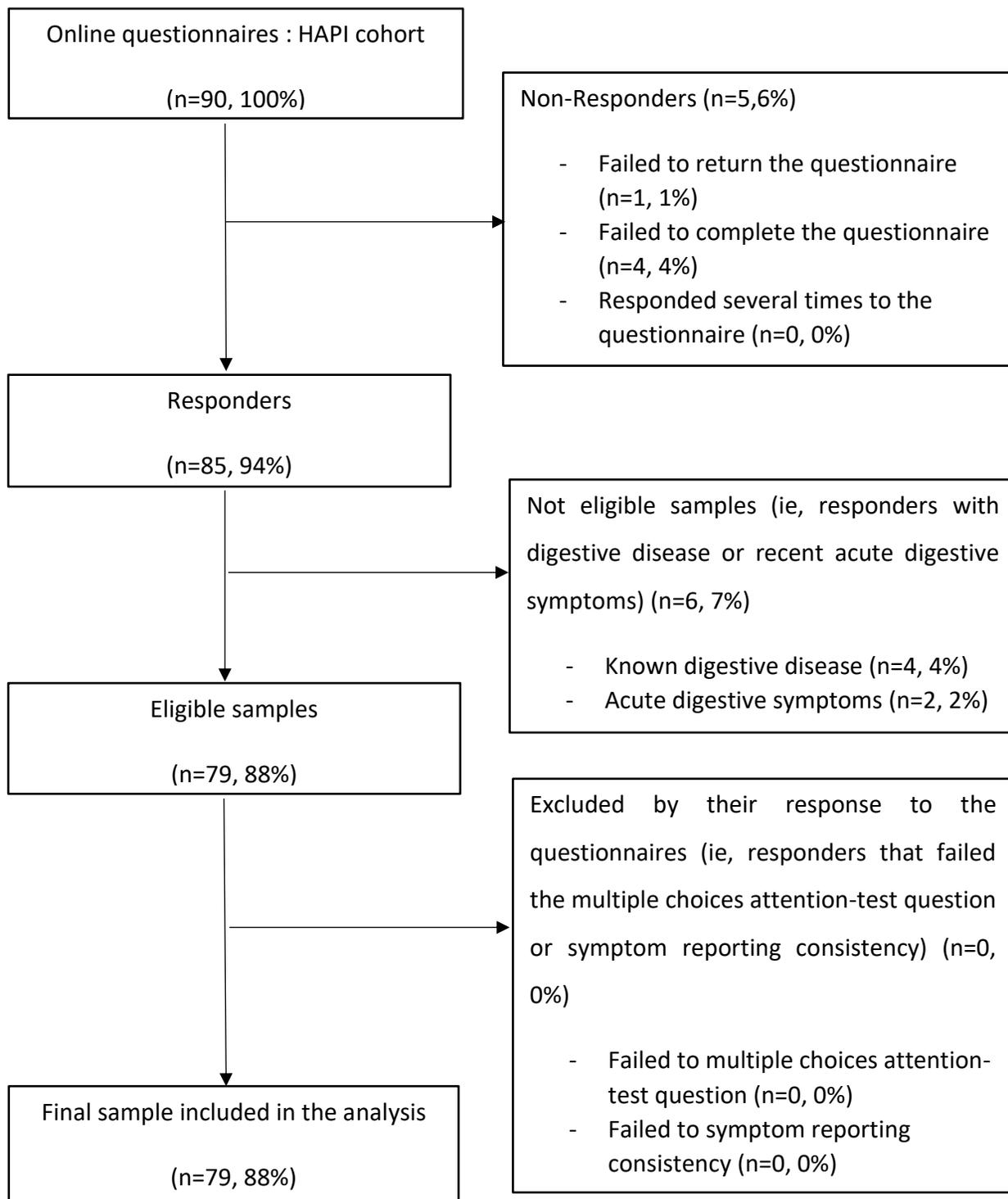


Figure 1. – Flow chart showing case population from initial sample to final.

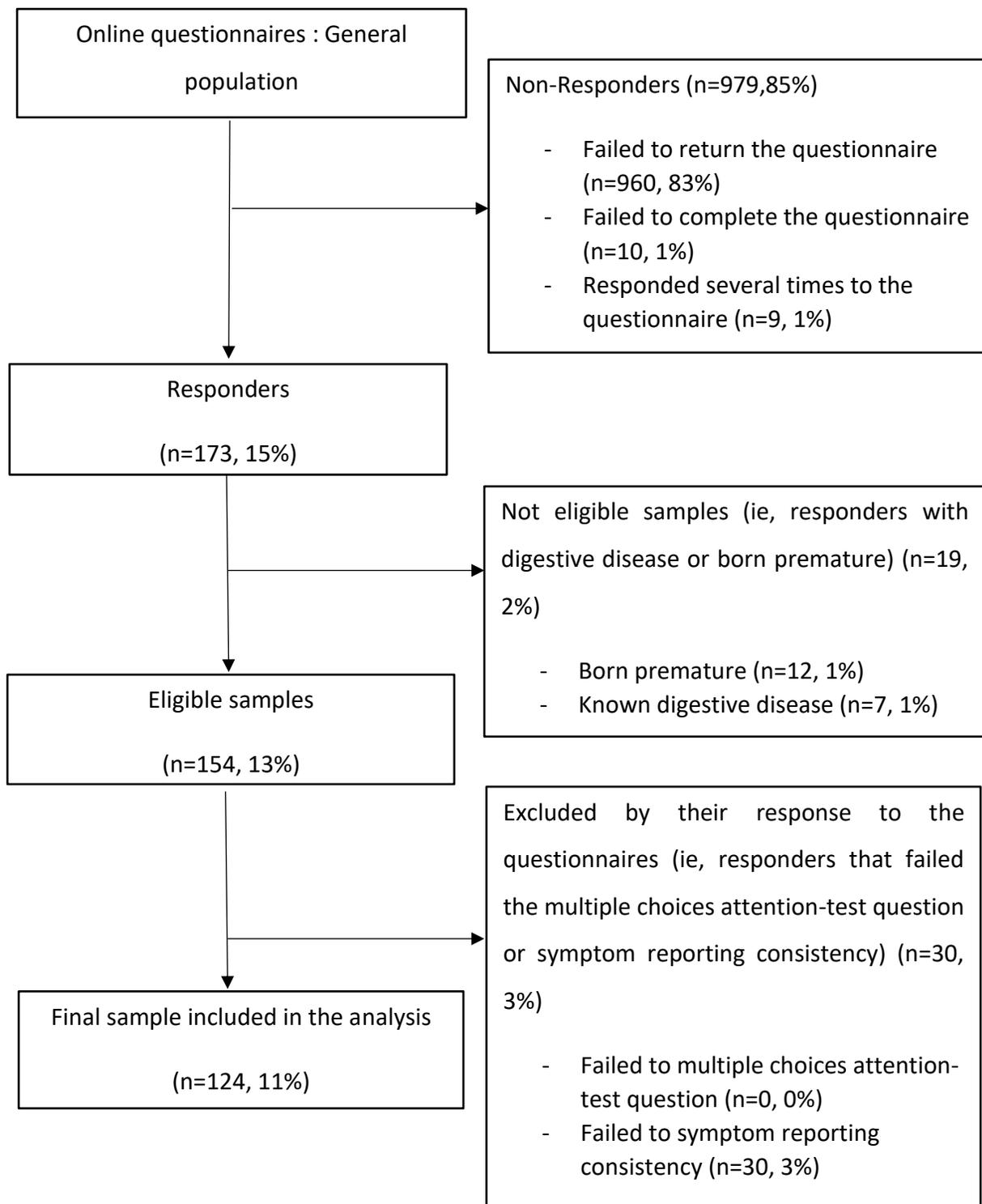


Figure 2. – Flow chart showing control population from initial sample to final. Online panel has been proposed with the help of Leger Opinion (LEO).

Références bibliographiques

1. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999;45:II60-8.
2. Dhroove G, Chogle A, Saps M. A million-dollar work-up for abdominal pain: is it worth it? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:579-83.
3. Vandenplas Y, Hauser B, Salvatore S. Functional gastrointestinal disorders in infancy: impact on the health of the infant and family. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2019;22:207-16.
4. Palsson OS, Whitehead W, Tornblom H, et al. Prevalence of Rome IV functional bowel disorders among adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. *Gastroenterology* 2020;158:1262-1273.
5. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation global study. *Gastroenterology* 2021;160:99-114.
6. Saps M, Bonilla S. Early life events: infants with pyloric stenosis have a higher risk of developing chronic abdominal pain in childhood. *J Pediatr* 2011;159:551-554.
7. Olen O, Stephansson O, Backman AS, et al. Pre- and perinatal stress and irritable bowel syndrome in young adults - A nationwide register-based cohort study. *Neurogastroenterol Motil* 2018;0:e13436.
8. Anand KJ, Runeson B, Jacobson B. Gastric suction at birth associated with long-term risk for functional intestinal disorders in later life. *J Pediatr* 2004;144:449-454.
9. Bengtson MB, Ronning T, Vatn MH, et al. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. *Gut* 2006;55:1754-1759.
10. Halac U, Revillion M, Michaud L, et al. Functional gastrointestinal disorders induced by esophageal atresia surgery: is it valid in humans? *J Neurogastroenterol Motil* 2012;18:406-411.
11. Bazacliu C, Neu J. Necrotizing enterocolitis: long term complications. *Curr Pediatr Rev* 2019;15:115-124.

12. Miranda A. Early life events and the development of visceral hyperalgesia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:682-4.
13. Al-Chaer E, Kawasaki M, Pasricha P. A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats induced by colon irritation during postnatal development. *Gastroenterology* 2000;119:1276-1285.
14. Barreau F, Ferrier L, Fioramonti J, et al. Neonatal maternal deprivation triggers long term alterations in colonic epithelial barrier and mucosal immunity in rats. *Gut* 2004;53:501-506.
15. Barker DP, Rutter N. Exposure to invasive procedures in neonatal intensive care unit admissions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1995;72:47-48.
16. Ranger M, Johnston CC, Anand KJ. Current controversies regarding pain assessment in neonates. *Semin Perinatol* 2007;31:283-288.
17. Grunau R, Holsti L, Peters JWB. Long-term consequences of pain in human neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:268-75.
18. Peters KL. Neonatal stress reactivity and cortisol. *J Perinat Neonatal Nurs* 1998;11:45-59.
19. Taddio A, Katz J: The effects of early pain experience in neonates on pain responses in infancy and childhood. *Paediatr Drugs* 2005;7:245-257.
20. Pollak SD. Early adversity and mechanisms of plasticity: integrating affective neuroscience with developmental approaches to psychopathology. *Dev Psychopathol* 2005;17:735-52.
21. Cicchetti D. Resilience under conditions of extreme stress: a multilevel perspective. *World Psychiatry* 2010;9:145-54.
22. Salvatore S, Baldassarre ME, Di Mauro A, et al. Neonatal antibiotics and prematurity are associated with an increased risk of functional gastrointestinal disorders in the first year of life. *J Pediatr* 2019;212:44-51.
23. Velasco-Benitez CA, Axelrod CH, Gutierrez S, et al. The Relationship Between Prematurity, Method of Delivery, and Functional Gastrointestinal Disorders in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70:e37-e40.
24. Koloski NA, Jones M, Weltman M, et al. Identification of early environmental risk factors for irritable bowel syndrome and dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:1317-25.

25. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology* 2016;150:1257-61.
26. Shivaji UN, Ford AC. Prevalence of functional gastrointestinal disorders among consecutive new patient referrals to a gastroenterology clinic. *Frontline Gastroenterol* 2014;5:266-71.
27. Aziz I, Palsson OS, Törnblom H, et al. The prevalence and impact of overlapping Rome IV-diagnosed functional gastrointestinal disorders on somatization, quality of life, and healthcare utilization: a cross-sectional general population study in three countries. *Am J Gastroenterol* 2018;113:86-96.
28. The Lancet Gastroenterology Hepatology. Unmet needs of patients with irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:587.
29. Halpert A. Irritable bowel syndrome: patient-provider interaction and patient education. *J Clin Med* 2018;7:3.
30. Bradley S, Alderson S, Ford AC, et al. General practitioners' perceptions of irritable bowel syndrome: a Q-methodological study. *Fam Pract* 2018;35:74-79.
31. Ruddy J. From pretending to truly being OK: a journey from illness to health with postinfectious irritable bowel syndrome: the patient's perspective. *Gastroenterology* 2018;155:1666-69.
32. Rocque R, Leanza Y. A systematic review of patients' experiences in communicating with primary care physicians: intercultural encounters and a balance between vulnerability and integrity. *PLoS One* 2015;10:e0139577.
33. Sperber AD, Freud T, Aziz I, et al. Greater overlap of Rome IV disorders of gut-brain interactions leads to increased disease severity and poorer quality of life. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:e945-e956.
34. Pinto-Sanchez MI, Ford AC, Avila CA, et al. Anxiety and depression increase in a stepwise manner in parallel with multiple FGIDS and symptom severity and frequency. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1038-1048.
35. Drossman DA, Chang L, Schneck S, et al. A focus group assessment of patient perspectives on irritable bowel syndrome and illness severity. *Dig Dis Sci* 2009;54:1532-41.

36. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology* 2016;S0016-5085(16)00223-7.
37. Andersen SL. Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27:3–18.
38. Johnson MH. Functional brain development in humans. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:475–83.
39. Hill J, Inder TE, Neil J, et al. Similar patterns of cortical expansion during human development and evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:13135–40.
40. Levitt P. Structural and functional maturation of the developing primate brain. *J Pediatr* 2003;143:35–45.
41. Liu LS, Winston JH, Shenoy MM, et al. A rat model of chronic gastric sensorimotor dysfunction resulting from transient neonatal gastric irritation. *Gastroenterology* 2008;134:2070-9.
42. Coutinho SV, Plotsky PM, Sablad M, et al. Neonatal maternal separation alters stress-induced responses to viscerosomatic nociceptive stimuli in rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282:G307–16.
43. Smith C, Nordstrom E, Sengupta JN, et al. Neonatal gastric suctioning results in chronic visceral and somatic hyperalgesia: role of corticotropin releasing factor. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:692-9.
44. Bradford K, Shih W, Videlock EJ, et al. Association between early adverse life events and irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:385-90.
45. Klooker TK, Braak B, Painter RC, et al. Exposure to severe wartime conditions in early life is associated with an increased risk of irritable bowel syndrome: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2250-6.
46. Ju T, Naliboff BD, Shih W, et al. Risk and protective factors related to early adverse life events in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2020;54:63–9.
47. Ng QX, Soh AYS, Loke W, et al. Systematic review with meta-analysis: The association between post-traumatic stress disorder and irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:68–73.

48. Iorio N, Makipour K, Palit A, et al. Post-traumatic stress disorder is associated with irritable bowel syndrome in Africans Americans. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20:523–30.
49. White DL, Savas LS, Daci K, et al. Trauma history and risk of the irritable bowel syndrome in women veterans. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:551–61.
50. Rajindrajith S, Devanarayana NM, Lakmini C, et al. Association between child maltreatment and constipation: a school-based survey using Rome III criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:486-90.
51. Berardi N, Pizzorusso T, Maffei L. Critical periods during sensory development. *Curr Opin Neurobiol* 2000;10:138-45.
52. Fitzgerald M, Jennings E. The postnatal development of spinal sensory processing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:7719-22.
53. Barreau F, Cartier C, Ferrier L, et al. Nerve growth factor mediates alterations of colonic sensitivity and mucosal barrier induced by neonatal stress in rats. *Gastroenterology* 2004;127:524-34.
54. Wiley JW, Higgins GA, Athey BD. Stress and glucocorticoid receptor transcriptional programming in time and space: Implications for the brain-gut axis. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28:12-25.
55. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol.* 2004;558:263-75.
56. De Palma G, Blennerhassett P, Lu J, et al. Microbiota and host determinants of behavioral phenotype in maternally separated mice. *Nat Commun* 2015;6:7735.
57. Mayer EA. Gut feelings : the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:453-66.
58. Videlock EJ, Adeyemo M, Licudine A, et al. Childhood trauma is associated with hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009;137:1954-62.
59. Chang L. The role of stress on physiologic responses and clinical symptoms in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011;140:761–5.

60. Weaver ICG, Cervoni N, Champagne FA, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004;7:847–54.
61. Mahurkar S, Polytarchou C, Iliopoulos D, et al. Genome-wide DNA methylation profiling of peripheral blood mononuclear cells in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28:410-22.
62. Kugelman A, Colin AA. Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics* 2013;132:741–51.
63. Spittle A, Treyvaud K. The role of early developmental intervention to influence neurobehavioral outcomes of children born preterm. *Semin Perinatol* 2016;40:542–8.
64. Johnston C, Barrington K.J, Taddio A, et al. Pain in Canadian NICUS: Have we improved over the past 12 years? *Clin. J. Pain* 2011;27:225–232.
65. Grunau RE, Haley DW, Whitfield MF, et al. Altered basal cortisol levels at 3, 6, 8 and 18 months in infants born at extremely low gestational age. *J. Pediatr* 2007;150:151–156.
66. Brummelte S, Chau CM, Cepeda IL, et al. Cortisol levels in former preterm children at school age are predicted by neonatal procedural pain-related stress. *Psychoneuroendocrinology* 2015;51:151–163.
67. Grunau RE, Weinberg J, Whitfield MF. Neonatal procedural pain and preterm infant cortisol response to novelty at 8 months. *Pediatrics* 2004;114:77–84.
68. Holsti L, Weinberg J, Whitfield MF, et al. Relationships between adrenocorticotrophic hormone and cortisol are altered during clustered nursing care in preterm infants born at extremely low gestational age. *Early Hum Dev* 2007;83:341–348.
69. Grunau RE, Holsti L, Haley DW, et al. Neonatal procedural pain exposure predicts lower cortisol and behavioral reactivity in preterm infants in the NICU. *Pain*. 2005;113:293–300.
70. Anand KJ. Clinical importance of pain and stress in preterm neonates. *Biol Neonate* 1998;73:1–9.
71. Flahault A, Paquette K, Fernandes RO, et al. Increased Incidence but Lack of Association Between Cardiovascular Risk Factors in Adults Born Preterm. *Hypertension* 2020;75:796-805.

72. Paquette K, Fernandes RO, Xie LF, et al. Kidney Size, Renal Function, Ang (Angiotensin) Peptides, and Blood Pressure in Young Adults Born Preterm. *Hypertension* 2018;72:918-928.
73. Hays RD, Spritzer KL, Schalet BD, et al. PROMIS((R))-29 v2.0 profile physical and mental health summary scores. *Qual Life Res* 2018;27:1885-1891.
74. Coste J, Rouquette A, Valderas JM, et al. The French PROMIS-29. Psychometric validation and population reference values. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2018;66:317-324.
75. Micoulaud-Franchi JA, Bartolomei F, Duncan R, et al. Evaluating quality of life in epilepsy: The role of screening for adverse drug effects, depression, and anxiety. *Epilepsy Behav* 2017;75:18-24.
76. Lowe B, Decker O, Muller S, et al. Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Med Care* 2008;46:266-74.
77. Carballeira Y, Dumont P, Borgacci S, et al. Criterion validity of the French version of Patient Health Questionnaire (PHQ) in a hospital department of internal medicine. *Psychol Psychother* 2007;80:69-77.
78. Costantini L, Pasquarella C, Odone A, et al. Screening for depression in primary care with Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9): A systematic review. *J Affect Disord* 2021;279:473-483.
79. Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MA, et al. Rome IV Diagnostic Questionnaires and Tables for Investigators and Clinicians. *Gastroenterology* 2016;150:1481-1491.
80. Chang L, Toner BB, Fukudo S, et al. Gender, age, society, culture, and the patient's perspective in the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1435-46.
81. Carbajal R, Rousset A, Danan C, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA* 2008;300:60-70.
82. Fitzgerald M, Walker SM. Infant pain management: a developmental neurobiological approach. *Nat Clin Pract Neurol* 2009;5:35-50.
83. Slater R, Cantarella A, Gallella S, et al. Cortical pain responses in human infants. *J Neurosci* 2006;26:3662-6.

84. Fitzgerald M. The development of nociceptive circuits. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:507-20.
85. McPherson C, Miller SP, El-Dib M, et al. The influence of pain, agitation, and their management on the immature brain. *Pediatr Res* 2020;88 :168-175.
86. Zia JK, Lenhart A, Yang PL, et al. Risk factors for abdominal pain-related disorders of gut-brain interaction in adults and children: A systematic review. *Gastroenterology* 2022;163:995-1023 e3.
87. Walker SM. Biological and neurodevelopmental implications of neonatal pain. *Clin Perinatol* 2013;40:471-91.
88. Peters JWB, Schouw R, Anand KJS, et al. Does neonatal surgery lead to increased pain sensitivity in later childhood? *Pain* 2005;114:444-454.
89. Koss KJ, Gunnar MR. Annual research review: early adversity, the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, and child psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 2018;59:327-346.
90. Loman MM, Gunnar MR, Early Experience, Stress, and Neurobehavioral Development Center. Early experience and the development of stress reactivity and regulation in children. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:867-76.
91. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, et al. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:434-45.
92. Dobson KG, Vigod SN, Mustard C, et al. Trends in the prevalence of depression and anxiety disorders among Canadian working-age adults between 2000 and 2016. *Health Rep* 2020;31:12-23.
93. Mathewson KJ, Chow CH, Dobson KG, et al. Mental health of extremely low birth weight survivors: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Bull* 2017;143:347-383.
94. Van Oudenhove L, Crowell MD, Drossman DA, et al. Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1355-1367.
95. Saffouri GB, Shields-Cutler RR, Chen J, et al. Small intestinal microbial dysbiosis underlies symptoms associated with functional gastrointestinal disorders. *Nat Commun* 2019;10:2012.

96. Wolfs TG, Buurman WA, Zoer B, et al. Endotoxin induced chorioamnionitis prevents intestinal development during gestation in fetal sheep. *PLoS One* 2009;4:e5837.
97. Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci* 2017;74:2959-2977.
98. Rallis D, Saliakellis E, Kaselas C, et al. Is there an association between necrotizing enterocolitis in premature neonates and functional gastrointestinal disorders later in childhood? *Neurogastroenterol Motil* 2022;34:e14222.
99. Chen SM, Huang JY, Wu MC, et al. The risk of developing constipation after neonatal necrotizing enterocolitis. *Front Pediatr* 2020;8:120.
100. Ghoshal UC, Ghoshal U, Rahman MM, et al. post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2022;37:489-98.
101. Gareau MG, Jury J, Yang PC, et al. Neonatal maternal separation causes colonic dysfunction in rat pups including impaired host resistance. *Pediatr Res* 2006;59:83-8.
102. Lin E, Tsai SJ. Gene-environment interactions and role of epigenetics in anxiety disorders. *Adv Exp Med Biol* 2020;1191:93-102.
103. Ordog T, Syed S, Hayashi Y, et al. Epigenetics and chromatin dynamics: a review and a paradigm for functional disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:1054-68.

Annexes

Annexe 1. - Questionnaire *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29* (PROMIS-29) version 2.0 en français

PROMIS–29 Profile v2.0 (version française)

Veillez répondre à chaque question ou affirmation en cochant une case par ligne.

<u>Capacité physique</u>		Sans aucune difficulté	Avec peu de difficultés	Avec quelques difficultés	Avec beaucoup de difficultés	En suis incapable
PFA11	Êtes-vous capable d'effectuer des tâches régulières comme passer l'aspirateur ou faire du jardinage?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
PFA21	Êtes-vous capable de monter et descendre les escaliers à un rythme normal?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
PFA23	Êtes-vous capable d'aller marcher pendant au moins 15 minutes?.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
PFA53	Êtes-vous capable de faire des courses ou du shopping?	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
<u>Anxiété</u>						Tout le temps
Au cours des 7 derniers jours...		Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	
EDANX01	J'ai ressenti de la peur.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
EDANX40	J'ai trouvé difficile de me concentrer sur autre chose que mon anxiété	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
EDANX41	J'ai été submergé(e) par mes inquiétudes...	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
EDANX53	Je me suis senti(e) mal à l'aise	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
<u>Dépression</u>						Tout le temps
Au cours des 7 derniers jours...		Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	
EDDEP04	Je me suis senti(e) bon(ne) à rien.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
EDDEP06	Je me suis senti(e) désemparé(e).....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
EDDEP29	Je me suis senti(e) déprimé(e).....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
EDDEP41	Je me suis senti(e) désespéré(e)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

PROMIS–29 Profile v2.0 (version française)

Fatigue						
Au cours des 7 derniers jours...		Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
HI7	Je me sens épuisé(e).....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
AN3	J'ai du mal à <u>commencer</u> les choses parce que je suis fatigué(e)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
FATEXP41	À quel point vous êtes-vous senti(e) à plat en moyenne?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
FATEXP40	À quel point vous êtes-vous senti(e) épuisé(e) en moyenne?.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
<u>Perturbations du sommeil</u>						
Au cours des 7 derniers jours...		Très mauvaise	Mauvaise	Assez bonne	Bonne	Très bonne
Sleep109	La qualité de mon sommeil était.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
Au cours des 7 derniers jours...		Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément
Sleep116	Mon sommeil a été réparateur.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
Sleep20	J'ai eu un problème de sommeil.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Sleep44	J'ai eu du mal à m'endormir	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
<u>Capacité à participer à des rôles sociaux et à des activités sociales</u>						
		Jamais	Rarement	Parfois	Habituellement	Tout le temps
SRPPER1 1_CaPS	J'ai de la difficulté à faire toutes mes activités habituelles de loisir avec d'autres	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
SRPPER1 8_CaPS	J'ai de la difficulté à prendre part à toutes les activités familiales que je veux faire	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
SRPPER2 3_CaPS	J'ai de la difficulté à faire tout mon travail habituel (incluant le travail à la maison).....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1
SRPPER4 6_CaPS	J'ai de la difficulté à prendre part à toutes les activités que je veux faire avec des ami(e)s.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1

PROMIS-29 Profile v2.0 (version française)

<u>Perturbations causées par la douleur</u>												
Au cours des 7 derniers jours...		Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Énormément						
PAININ9	Dans quelle mesure la douleur a-t-elle perturbé vos activités quotidiennes?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5						
PAININ22	Dans quelle mesure la douleur a-t-elle perturbé les travaux d'entretien de la maison?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5						
PAININ31	Dans quelle mesure la douleur a-t-elle perturbé votre capacité à participer à des activités sociales?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5						
PAININ34	Dans quelle mesure la douleur a-t-elle perturbé la réalisation de vos tâches ménagères?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5						
<u>Intensité de douleur</u>												
Au cours des 7 derniers jours...												
Global07	Comment évaluez-vous votre douleur en moyenne?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 10
		Aucune douleur									La pire douleur possible	

Annexe 2. - Questionnaire *Generalized Anxiety Disorder-7* (GAD-7) en français

GAD-7				
Au cours des 14 derniers jours, à quelle fréquence avez-vous été dérangé(e) par les problèmes suivants?	Jamais	Plusieurs jours	Plus de la moitié des jours	Presque tous les jours
<i>(Utilisez un « ✓ » pour indiquer votre réponse)</i>				
1. Sentiment de nervosité, d'anxiété ou de tension	0	1	2	3
2. Incapable d'arrêter de vous inquiéter ou de contrôler vos inquiétudes	0	1	2	3
3. Inquiétudes excessives à propos de tout et de rien	0	1	2	3
4. Difficulté à se détendre	0	1	2	3
5. Agitation telle qu'il est difficile de rester tranquille	0	1	2	3
6. Devenir facilement contrarié(e) ou irritable	0	1	2	3
7. Avoir peur que quelque chose d'épouvantable puisse arriver	0	1	2	3
(For office coding: Total Score T_____ = _____ + _____ + _____)				

Mis au point par les D^{rs} Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke et collègues, grâce à une bourse de Pfizer Inc. Aucune permission requise pour reproduire, traduire, afficher ou distribuer.

Annexe 3. - Questionnaire *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) en français

QUESTIONNAIRE SUR LA SANTÉ DU PATIENT - 9 (PHQ-9)

Au cours des 2 dernières semaines, selon quelle fréquence avez-vous été gêné(e) par les problèmes suivants ? <i>(Veuillez cocher (✓) votre réponse)</i>	Jamais	Plusieurs jours	Plus de la moitié du temps	Presque tous les jours
1. Peu d'intérêt ou de plaisir à faire les choses	0	1	2	3
2. Être triste, déprimé(e) ou désespéré(e)	0	1	2	3
3. Difficultés à s'endormir ou à rester endormi(e), ou dormir trop	0	1	2	3
4. Se sentir fatigué(e) ou manquer d'énergie	0	1	2	3
5. Avoir peu d'appétit ou manger trop	0	1	2	3
6. Avoir une mauvaise opinion de soi-même, ou avoir le sentiment d'être nul(le), ou d'avoir déçu sa famille ou s'être déçu(e) soi-même	0	1	2	3
7. Avoir du mal à se concentrer, par exemple, pour lire le journal ou regarder la télévision	0	1	2	3
8. Bouger ou parler si lentement que les autres auraient pu le remarquer. Ou au contraire, être si agité(e) que vous avez eu du mal à tenir en place par rapport à d'habitude	0	1	2	3
9. Penser qu'il vaudrait mieux mourir ou envisager de vous faire du mal d'une manière ou d'une autre	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING 0 + + +
=Total Score:

Si vous avez coché au moins un des problèmes évoqués, à quel point ce(s) problème(s) a-t-il (ont-ils) rendu votre travail, vos tâches à la maison ou votre capacité à vous entendre avec les autres difficile(s) ?

**Pas du tout
difficile(s)**

**Assez
difficile(s)**

**Très
difficile(s)**

**Extrêmement
difficile(s)**

Annexe 4.- Formulaire d'exposé de cas, d'antécédents médicaux et de données socio-économiques



Formulaire d'exposé de cas, d'antécédents
médicaux et des données socio-
économiques

Ce questionnaire sera traité de façon confidentielle. Merci de votre collaboration.

Chercheurs principaux : Drs Christophe Faure et Serge McGraw

Co-chercheurs : Dres Thuy Mai Luu et Anne-Monique Nuyt

Version 1.0: 12 avril 2018

EXPOSÉ DE CAS (PARTICIPANT (E))

MÉDICAMENTS		
PRENEZ-VOUS OU AVEZ-VOUS DÉJÀ PRIS, DANS LA DERNIÈRE ANNÉE, DES MÉDICAMENTS ?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
SI OUI, INDIQUEZ LEQUEL(S) :		
TYPE DE MÉDICAMENT	DERNIÈRE ANNÉE	NOM DU MÉDICAMENT
Corticostéroïdes topiques (crème de cortisone)	<input type="checkbox"/> Régulier <input type="checkbox"/> Au besoin	
Corticostéroïdes oraux (prednisone)	<input type="checkbox"/> Régulier <input type="checkbox"/> Au besoin	
Médicament pour l'asthme ("Pompes")	<input type="checkbox"/> Régulier <input type="checkbox"/> Au besoin	
Multivitamines, fer	<input type="checkbox"/> Régulier <input type="checkbox"/> Au besoin	
Contraception (pilules orales, timbres, injections)	<input type="checkbox"/> Régulier <input type="checkbox"/> Au besoin	
Probiotiques	<input type="checkbox"/> Régulier <input type="checkbox"/> Au besoin	
Médicament contre le TDAH/TDA (<i>Ritalin, Biphentin, Concerta, Adderall, Vyvanse, Strattera</i>)	<input type="checkbox"/> Régulier <input type="checkbox"/> Au besoin	
Antidépresseurs, anxiolytiques ou anti psychotiques	<input type="checkbox"/> Régulier <input type="checkbox"/> Au besoin	
Autres	<input type="checkbox"/> Régulier <input type="checkbox"/> Au besoin	
HABITUDES DE VIE		
CONSOMMATION D'ALCOOL		
<p>a) À quelle fréquence consommez-vous des boissons contenant de l'alcool ?</p> <p><input type="checkbox"/> Jamais <input type="checkbox"/> 1 fois par mois ou moins <input type="checkbox"/> 2 à 4 fois par mois <input type="checkbox"/> 2 à 3 fois par semaine <input type="checkbox"/> 4 fois ou plus par semaine</p> <p>b) Combien de consommations d'alcool prenez-vous habituellement lorsque vous buvez ?</p> <p><input type="checkbox"/> 1 à 2 <input type="checkbox"/> 3 à 4 <input type="checkbox"/> 5 à 6 <input type="checkbox"/> 7 à 9 <input type="checkbox"/> 10 ou plus</p> <p>c) À quelle fréquence prenez-vous 5 consommations d'alcool ou plus en une seule occasion ?</p> <p><input type="checkbox"/> Jamais <input type="checkbox"/> Moins qu'une fois par mois <input type="checkbox"/> 1 fois par mois <input type="checkbox"/> À toutes les semaines <input type="checkbox"/> Chaque jour ou presque</p>		

CONSOMMATION DE DROGUE

a) Présentement, consommez-vous des drogues ?

Jamais 1 fois par mois ou moins 2 à 4 fois par mois 2 à 3 fois par semaine 4 fois ou plus par semaine

b) Si oui, spécifier quels type(s)

CONSOMMATION DE TABAC

a) Avez-vous déjà fumé la cigarette ?

Non Oui

b) Présentement, consommez-vous du tabac ou cigarette électronique ?

Non Oui régulièrement (tous les jours) Oui, à l'occasion

c) Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?

i) 0-15

ii) 16 et plus

ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX DU PARTICIPANT (E)

Avez-vous souffert d'une de ces conditions dans le dernier mois (4 semaines) ? Pour chaque question, répondez par oui ou non.	Oui	Non
Souffrez-vous d'une maladie inflammatoire intestinale chronique (maladie de Crohn, colite ulcéreuse, rectocolite hémorragique) ? Si oui spécifiez :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Souffrez-vous d'une maladie cœliaque (intolérance au gluten)? Si oui spécifiez :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Souffrez-vous d'un ulcère gastrique ou duodéal ? Si oui spécifiez :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Souffrez-vous d'un cancer digestif? Si oui spécifiez :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Souffrez-vous actuellement ou avez-vous souffert dans les 4 semaines précédentes d'une maladie intestinale aiguë (gastro entérite, colite infectieuse) ? Si oui spécifiez :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous subi une chirurgie abdominale ? Si oui, quand : Si oui, quel type de chirurgie :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous eu un diagnostic de désordre fonctionnel gastro-intestinal (DFGI) (douleur abdominale fonctionnelle ou dyspepsie fonctionnelle ou syndrome de l'intestin irritable ou côlon irritable)? Si oui quel DFGI :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DONNÉES SOCIO-ÉCONOMIQUE DU PARTICIPANT (E)

Quelle est votre date de naissance ? ___ / ___ / _____ (JOUR/MOIS/ANNÉE)

Êtes-vous :

- Fille
- Garçon

Indiquez le nombre d'années de scolarité complétées (excluant la maternelle) ? _____

Quel est le niveau le plus élevé de scolarité complétée ?

- Moins que le primaire (<6 ans de scolarité)
- Primaire complété (6 ans de scolarité)
- Secondaire complété (11 ans de scolarité)
- Collège/CEGEP complété (13 ou 14 ans de scolarité)
- Diplôme universitaire complété (B.Sc, M.Sc, Ph.D)

Choisissez parmi les choix celui qui correspond le plus à votre statut d'emploi dans les 12 derniers mois ?

- Emploi actif – spécifiez le type : _____
- Sans emploi – capable de travailler (à la recherche d'un emploi)
- Sans emploi - invalidité
- Congé parental
- Étudiant, spécifiez le type d'études : _____
- Père/Mère au foyer
- Autre, spécifiez : _____

Quel est votre salaire annuel (avant les impôts) ?

- Moins que 10,000\$
- 10,000-19,999\$
- 20,000-39,999\$
- 40,000-59,999\$
- 60,000-79,999\$
- 80,000\$ et plus
- Je préfère ne pas répondre

Quel est votre code postal (trois premières lettres/chiffres seulement, exemple J4Y)?

ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX DU PÈRE

Avez-vous souffert d'une de ces conditions <u>dans le dernier mois (4 semaines)</u> ? Pour chaque question, répondez par oui ou non.	Oui	Non
Souffrez-vous d'une maladie inflammatoire intestinale chronique (maladie de Crohn, colite ulcéreuse, rectocolite hémorragique) ? Si oui spécifiez :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Souffrez-vous d'une maladie coeliaque (intolérance au gluten) ? Si oui spécifiez :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Souffrez-vous ou avez-vous souffert d'un ulcère gastrique ou duodéal ? Si oui spécifiez :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Souffrez-vous ou avez-vous souffert d'un cancer digestif ? Si oui spécifiez :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous subi une chirurgie abdominale ? Si oui, quand : Si oui, quel type de chirurgie :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous eu un diagnostic de désordre fonctionnel gastro-intestinal (DFGI) (douleur abdominale fonctionnelle ou dyspepsie fonctionnelle ou syndrome de l'intestin irritable ou côlon irritable) ? Si oui quel DFGI :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DONNÉES SOCIO-ÉCONOMIQUE DU PÈRE

Quelle est votre date de naissance ? ___ ___ / ___ ___ ___ ___ (MOIS/ANNÉE)

Indiquez le nombre d'années de scolarité complétées (excluant la maternelle) ? _____

Quel est le niveau le plus élevé de scolarité complétée ?

- Moins que le primaire (<6 ans de scolarité)
- Primaire complété (6 ans de scolarité)
- Secondaire complété (11 ans de scolarité)
- Collège/CEGEP complété (13 ou 14 ans de scolarité)
- Diplôme universitaire complété (B.Sc, M.Sc, Ph.D)

Choisissez parmi les choix celui qui correspond le plus à votre statut d'emploi dans les 12 derniers mois ?

- Emploi actif – spécifiez le type : _____
- Sans emploi – capable de travailler (à la recherche d'un emploi)
- Sans emploi - invalidité
- Congé parental
- Étudiant, spécifiez le type d'études : _____
- Père au foyer
- Retraité
- Autre, spécifiez : _____

Quel est votre salaire annuel (avant les impôts) ?

- Moins que 10,000\$
- 10,000-19,999\$
- 20,000-39,999\$
- 40,000-59,999\$
- 60,000-79,999\$
- 80,000\$ et plus
- Je préfère ne pas répondre

Quel est votre code postal (trois premières lettres/chiffres seulement, exemple J4Y)?

ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX DE LA MÈRE

Avez-vous souffert d'une de ces conditions dans le dernier mois (4 semaines) ? Pour chaque question, répondez par oui ou non.	Oui	Non
Souffrez-vous d'une maladie inflammatoire intestinale chronique (maladie de Crohn, colite ulcéreuse, rectocolite hémorragique) ? Si oui spécifiez :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Souffrez-vous d'une maladie coeliaque (intolérance au gluten) ? Si oui spécifiez :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Souffrez-vous ou avez-vous souffert d'un ulcère gastrique ou duodénal ? Si oui spécifiez :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Souffrez-vous ou avez-vous souffert d'un cancer digestif ? Si oui spécifiez :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous subi une chirurgie abdominale ? Si oui, quand : Si oui, quel type de chirurgie :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous eu un diagnostic de désordre fonctionnel gastro-intestinal (DFGI) (douleur abdominale fonctionnelle ou dyspepsie fonctionnelle ou syndrome de l'intestin irritable ou côlon irritable)? Si oui quel DFGI :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DONNÉES SOCIO-ÉCONOMIQUE DE LA MÈRE

Quelle est votre date de naissance ? ____ / ____ (MOIS/ANNÉE)

Indiquez le nombre d'années de scolarité complétées (excluant la maternelle) ? _____

Quel est le niveau le plus élevé de scolarité complétée ?

- Moins que le primaire (<6 ans de scolarité)
- Primaire complété (6 ans de scolarité)
- Secondaire complété (11 ans de scolarité)
- Collège/CEGEP complété (13 ou 14 ans de scolarité)
- Diplôme universitaire complété (B.Sc, M.Sc, Ph.D)

Choisissez parmi les choix celui qui correspond le plus à votre statut d'emploi dans les 12 derniers mois ?

- Emploi actif – spécifiez le type : _____
- Sans emploi – capable de travailler (à la recherche d'un emploi)
- Sans emploi - invalidité
- Congé parental
- Étudiant, spécifiez le type d'études : _____
- Mère au foyer
- Retraité
- Autre, spécifiez : _____

Quel est votre salaire annuel (avant les impôts) ?

- Moins que 10,000\$
- 10,000-19,999\$
- 20,000-39,999\$
- 40,000-59,999\$
- 60,000-79,999\$
- 80,000\$ et plus
- Je préfère ne pas répondre

Quel est votre code postal (trois premières lettres/chiffres seulement, exemple J4Y)?

Annexe 5.- Approbation éthique



Le 28 août 2018

Christophe Faure
CHU Sainte-Justine

Objet	Approbation éthique initiale - CÉR
	2019-1949 Épigenétique et désordres fonctionnels gastro-intestinaux chez les adultes nés prématurés
	Co-chercheurs : Thuy Mai Luu; Serge McGraw; Anne-Monique Nuyt

Bonjour,

Le Comité d'éthique de la recherche du CHU Sainte-Justine, à sa réunion plénière tenue le 16 août 2018, a évalué le projet mentionné en rubrique. Suite à vos réponses satisfaisantes, le Comité accorde son approbation éthique en date du 23 août 2018.

Votre projet pourra commencer dans nos murs uniquement lorsque la personne mandatée au CHU Sainte-Justine aura émis et déposé son autorisation pour la réalisation du projet de recherche au CHU Sainte-Justine.

Le CÉR confirme également avoir assuré l'examen scientifique du projet.

Les documents suivants ont été approuvés :

- Protocole de recherche non daté
- Formulaire d'information et de consentement, version 1.2, daté de 22 août 2018
- Courriel d'invitation non daté
- Questionnaire "Formulaire d'exposé de cas, d'antécédents médicaux et des données socio-économiques, version 1.0, daté du 12 avril 2018
- Questionnaire BSI non daté
- Questionnaire GAD-7 non daté
- Questionnaire sur la santé du patient-9 (PHQ-9) non daté
- Questionnaire PROMIS-29 Profile, version 2.0, daté du 5 décembre 2017
- Questionnaire de diagnostic pour les adultes FGIDs - ROME IV non daté

Le formulaire d'information et de consentement estampillé a été déposé dans le dossier du projet. Nous vous prions de vous servir de cette version estampillée.

Nous avons également pris connaissance du CRF.

Tous les projets de recherche impliquant des sujets humains doivent être réévalués annuellement. La durée de votre approbation sera effective jusqu'au 23 août 2019. Il est de votre responsabilité de soumettre une demande au comité pour que l'approbation éthique soit renouvelée avant la date d'expiration. Il est également de votre responsabilité d'aviser le comité dans les plus brefs délais de toute modification au projet et/ou de tout événement grave et inattendu susceptible d'augmenter le niveau de risque ou d'influer sur le bien-être du participant.

NAGANO CHUSJ-Approbation du projet par le comité d'éthique suite aux réponses du chercheur
www.umontreal.ca 3175, Côte Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5 Tél. 514-345-4730 ethique@recherche-ste-justine.qc.ca

1 / 2

Considérez que pour une collaboration avec un tiers impliquant des transferts de fonds ou de données/matériel biologique, une entente (contrat) est nécessaire. Celle-ci doit être gérée par le Bureau des ententes de recherche.

À noter que :

- Le Comité d'éthique de la recherche du CHU Sainte-Justine (numéro FWA00021692) est désigné par le gouvernement du Québec (MSSS).
- La composition de ce comité d'éthique pour la recherche satisfait aux exigences pertinentes prévues dans le titre 5 de la partie C du Règlement sur les aliments et drogues.
- Le comité d'éthique de la recherche exerce ses activités d'une manière conforme aux Bonnes pratiques cliniques, à l'Énoncé de politique des trois conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains, au Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique, aux lois et règlements applicables au Québec et au Canada, ainsi qu'aux standards américains énoncés par le Code of Federal Regulations.

En vous souhaitant du succès dans la réalisation de votre projet,



Me Geneviève Cardinal
Présidente
Comité d'éthique de la recherche



FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT (QUESTIONNAIRE EN LIGNE)

Épigénétique et désordres fonctionnels gastro-intestinaux chez les adultes nés prématurés

Chercheurs principaux au CHU Sainte-Justine

Dr. Christophe Faure, MD, Gastro-entérologue, Département de pédiatrie
Dr. Serge McGraw, PhD., Chercheur, Département d'obstétrique
Dr. Olivier Courbette, MD, Gastro-entérologue, Département de pédiatrie

Co-chercheurs du projet au CHU Sainte-Justine:

Dre. Anne Monique Nuyt, MD, Néonatalogiste, Département de pédiatrie
Dre. Thuy Mai Luu, MD, MSc, Pédiatre, Département de pédiatrie

Financement: Fonds du chercheur

INTRODUCTION : Le CHU Sainte-Justine participe à plusieurs projets de recherche dans le but d'améliorer les connaissances, les traitements et le suivi des enfants prématurés. Nous sollicitons aujourd'hui votre participation à un projet de recherche. Nous vous invitons à lire ce formulaire d'information afin de prendre une décision si vous désirez participer à ce projet de recherche. Il est bien important de comprendre ce formulaire. N'hésitez pas à poser des questions. Prenez le temps nécessaire pour prendre votre décision.

NATURE ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Ce projet de recherche vise à déterminer la fréquence des désordres fonctionnels gastro-intestinaux (DFGI) chez les adultes nés prématurément comparativement aux adultes nés à terme. Les DFGI comprennent les irritations de l'estomac et des intestins dont on ne connaît pas bien la cause malgré les examens médicaux faits (comme le syndrome de l'intestin irritable). Nous aimerions également étudier quels facteurs liés à la naissance, aux émotions de l'individu et à l'histoire des parents pourraient être associés aux DFGI.

Pour ce faire, nous vous demanderons de remplir un questionnaire pour évaluer votre santé gastro-intestinale. Il n'y a aucun prélèvement sanguin pour cette étude.

NOMBRE DE PARTICIPANTS

Nous désirons recruter 120 jeunes adultes nés prématurément et 120 nés à terme.

DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

Si vous acceptez de participer, nous vous demanderons de compléter un questionnaire afin d'en apprendre plus sur les problèmes de l'estomac et des intestins. Il vous faudra entre 15 et 20 minutes pour remplir ce questionnaire.

BÉNÉFICES POTENTIELS POUR LES PARTICIPANTS

Vous ne retirerez aucun bénéfice personnel en participant au projet de recherche.

Nous espérons que les résultats obtenus nous permettront de faire avancer l'état de nos connaissances au sujet de la santé des jeunes adultes nés prématurément et d'en faire profiter la société.

RISQUES / INCONFORTS

Les questionnaires reliés à la santé et la qualité de vie peuvent créer de l'anxiété ou du stress. Vous êtes libre de ne pas répondre aux questions qui vous gênent.

LIBERTÉ DE PARTICIPATION

Votre participation est libre et volontaire. Vous pouvez vous retirer de l'étude en tout temps. Si vous vous retirez avant la fin du questionnaire, vos données seront détruites. Cependant si vous vous retirez après la fin du questionnaire les données recueillies seront anonymisées et ne pourront pas être détruites.

RESPONSABILITÉS DU CHERCHEUR

En participant à cette recherche, vous ne renoncez à aucun de vos droits prévus par la loi. De plus, vous ne libérez pas les investigateurs de leur responsabilité légale et professionnelle.

CONFIDENTIALITÉ

Tous les renseignements vous concernant obtenus dans le cadre de ce projet de recherche seront confidentiels. Après avoir complété le questionnaire en ligne, vos réponses seront anonymisées et il ne sera pas possible de vous relier aux données collectées.

Afin de vérifier le bon déroulement de la recherche et d'assurer votre protection, un représentant du Comité d'éthique de la recherche du CHU Sainte-Justine pourrait consulter votre dossier de recherche. Ces membres adhèrent tous à une politique de confidentialité.

Par ailleurs, les résultats de ce projet pourront être publiés ou communiqués dans un congrès scientifique mais aucune information pouvant vous identifier ne sera alors dévoilée.

Les données de recherche seront conservées pendant 7 ans après la fin de la recherche sous la responsabilité du chercheur principal.

INFORMATION SUPPLÉMENTAIRE

Pour plus d'information concernant cette recherche, vous pouvez contacter l'équipe de recherche au CHU Sainte-Justine : Dr Christophe Faure, Dr Courbette Olivier ou l'assistante de recherche en charge du projet Mme Anik Cloutier au [REDACTED] ou par courriel : [REDACTED]

Pour tout renseignement sur vos droits à titre de participant à ce projet de recherche, vous pouvez contacter le Commissaire local aux plaintes et à la qualité des services :

- du CHU Sainte-Justine au [REDACTED]

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT (QUESTIONNAIRE EN LIGNE)

TITRE:

*Épigénétique et désordres fonctionnels gastro-intestinaux chez les adultes nés prématurés
(sous-projet de HAPI/HAPI Fit)*

J'ai pris connaissance du formulaire de consentement et après réflexion, en cochant cette case, j'accepte de participer à ce projet de recherche.