

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2022

2022 TOU3 1546

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Vickie LACROIX

le 21 avril 2022

Impact de l'éloignement géographique du centre de référence sur la prise en charge et l'évolution des enfants atteints de maladie de Crohn : résultats d'une étude rétrospective en Midi-Pyrénées.

Directeur de thèse : Pr Emmanuel MAS

JURY

Monsieur le Professeur Yves CHAIX	Président
Monsieur le Professeur Emmanuel MAS	Assesseur
Madame le Docteur Anne BRETON	Assesseur
Madame le Docteur Aurélie BOURCHANY	Assesseur
Madame le Docteur Hélène COLINEAUX	Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2021

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONNEVIALLE Paul	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LANG Thierry
Professeur ARLET Philippe	Professeur LAURENT Guy
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BOCCALON Henri	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur BOUTAULT Franck	Professeur MANELFE Claude
Professeur BONEU Bernard	Professeur MARCHOU Bruno
Professeur CARATERO Claude	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CHAP Hugues	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur CONTÉ Jean	Professeur MURAT
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur RIVIERE Daniel
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GRAND Alain	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SERRE Guy
Professeur JOFFRE Francis	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

M. AMAR Jacques (C.E) Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E) Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.) Hématologie, transfusion
M. BIRMES Philippe Psychiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E) Chirurgie Vasculaire
M. BROUCHET Laurent Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E) Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe Hépato-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick (C.E) Génétique
M. CARRERE Nicolas Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E) Cardiologie
M. CHAIX Yves Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E) Neurologie
M. COGNARD Christophe Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON Xavier Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E) Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E) Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre Ophtalmologie
M. GAME Xavier Urologie
M. GEERAERTS Thomas Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E) Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E) Anatomie Pathologique
M. LANGIN Dominique (C.E) Nutrition
M. LAROCHE Michel Rhumatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E) Médecine d'urgence
M. LAUWERS Frédéric Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LEOBON Bertrand Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LIBLAU Roland (C.E) Immunologie
M. MALAUAUD Bernard Urologie
M. MANSAT Pierre Chirurgie Orthopédique
M. MAS Emmanuel Pédiatrie
M. MAZIERES Julien Pneumologie
M. MOLINIER Laurent Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E) Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth (C.E) Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E) Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E) Bactériologie-Virologie
M. PAGES Jean-Christophe Biologie Cellulaire et Cytologie
M. PARIENTE Jérémie Neurologie
M. PAUL Carle (C.E) Dermatologie
M. PAYOUX Pierre Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E) Hématologie
M. PERON Jean-Marie Hépato-Gastro-Entérologie
M. RASCOL Olivier (C.E) Pharmacologie
Mme RAUZY Odile Médecine Interne
M. RECHER Christian (C.E) Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E) Urologie
M. RONCALLI Jérôme Cardiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E) Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E) Pédiatrie
M. SANS Nicolas Radiologie
Mme SAVAGNER Frédérique Biochimie et biologie moléculaire
Mme SELVES Janick Anatomie et cytologie pathologiques
M. SIZUN Jacques Pédiatrie
M. SOL Jean-Christophe Neurochirurgie
M. TELMON Norbert (C.E) Médecine Légale

Mme BONGARD Vanina Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte Pédiatrie
M. CAVAINAC Etienne Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. GUIBERT Nicolas Pneumologie, Addictologie
M. HERIN Fabrice Médecine et Santé au Travail
M. LAIREZ Olivier Biophysique et médecine nucléaire
M. LOPEZ Raphael Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu Oto-rhino-laryngologie
M. OLIVOT Jean-Marc Neurologie
Mme PASQUET Marlène Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume Chirurgie Digestive
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline Rhumatologie
Mme TREMOLLIERES Florence Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine Endocrinologie

Professeurs des Universités de Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeurs Associés Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. CHICOULAA Bruno
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie; Hygiène Hospitalière

Mme MALAUAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CORRE Jill	Hématologie, Transfusion
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. EDOUARD Thormas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme MARTINEZ Alejandra	Cancérologie, Radiothérapie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne, Gériatrie
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
M. SAVALL Frédéric	Médecine Légale et Droit de la Santé
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

Professeur des Universités de Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme DE GLISEZINSKY Isabelle	Physiologie
M. DELMAS Clément	Cardiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER-SIMMERMAN Emilie	Nutrition
M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
Mme MOREAU Jessika	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL-LEGRAND Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pédiatrie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. REVET Alexis	Pédopsychiatrie, Addictologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
Mme VALLET-GAREL Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie

Maîtres de Conférences Universitaires de Médecine Générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M. BISMUTH Michel
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr FREYENS Anne
Dr PIPONNIER David
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr. BOUSSIER Nathalie
Dr LATROUS Leila

LISTE DES ABBREVIATIONS	1
INTRODUCTION	2
I. LA MALADIE DE CROHN	2
1. Epidémiologie	2
2. Physiopathologie	2
3. Présentation clinique	3
4. Diagnostic de la maladie de Crohn	4
5. Prise en charge et traitement	6
6. Evaluation et cibles thérapeutiques	7
7. Evolution à moyen et long terme	8
8. Particularités des MC pédiatriques	9
II. JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE	10
1. Organisation du réseau de soin	10
2. Impact de l'éloignement géographique sur la santé	11
3. Intérêt d'une prise en charge précoce	13
4. Hypothèse de travail	14
MATERIELS ET METHODES	15
1. Schéma de l'étude	15
2. Population d'étude	15
3. Paramètres d'évaluation	15
4. Recueil de données	16
5. Analyse statistique	17
6. Protection des données	17
RESULTATS	19
1. Description de la population d'étude	19
2. Evaluation du taux de rechute	21
3. Evaluation du délai diagnostique et de rémission	23
4. Evaluation de la sévérité de la maladie	25
5. Prise en charge et évolution de la MC	27
DISCUSSION	30
CONCLUSION	36
BIBLIOGRAPHIE	37

LISTE DES ABBREVIATIONS

ADA : adalimumab

Anti-TNF : anti tumor necrosis factor

ASCA : anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae

AZA : azathioprine

CF : calprotectine fécale

COVID-19 : coronavirus 19

CRMRR : Centre de Référence Maladies Rares

CRP : protéine C réactive

GeoClasH : Geographical Classification for Health studies

HB : score de Harvey Bradshaw

IBD : inflammatory bowel disease

IFX : infliximab

IQR : interquartile range (écart interquartile)

MaRDi : Maladies Rares Digestives

MC : maladie de Crohn

MDP : muramyl dipeptide

MICI : maladie inflammatoire chronique intestinale

NEE : nutrition entérale exclusive

NOD2 : nucleotide binding oligomerization domain 2

RCH : rectocolite hémorragique

VS : vitesse de sédimentation

wPCDAI : weight Pediatric Crohn Disease Activity Index

INTRODUCTION

I. LA MALADIE DE CROHN

1. Epidémiologie

La maladie de Crohn (MC) fait partie des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) avec la rectocolite hémorragique (RCH). Elle consiste en une inflammation diffuse et profonde du tube digestif, pouvant toucher de manière discontinue tous les segments de l'intestin, de la bouche à l'anus. On retrouve une prévalence non négligeable de MC chez l'enfant puisque 10 à 25% des cas sont diagnostiqués à l'âge pédiatrique¹⁻³.

Les dernières études épidémiologiques mettent en évidence une augmentation de 85% du nombre de patients atteints de MICI sur les vingt dernières années avec, en 2017, 6,8 millions de cas dans le monde^{4,5}. Les données européennes pédiatriques confirment cette tendance, avec des taux d'incidence pouvant aller jusqu'à 9 à 10 cas pour 100 000 habitants pour la MC dans certains pays¹. Cette augmentation du nombre de cas touche principalement les garçons, la tranche d'âge 10-17 ans, et les formes iléo-coliques^{2,6}. La majeure partie des cas de MICI est répartie dans les pays industrialisés, selon un gradient décroissant nord-sud, et dans une moindre mesure, ouest-est^{1,7}.

2. Physiopathologie

La physiopathologie de la MC reste encore méconnue. L'hypothèse principale est celle d'une réponse immunitaire exacerbée vis-à-vis d'un microbiote altéré⁸, favorisée par une augmentation de la perméabilité intestinale⁹.

Il s'agit d'une pathologie multifactorielle, dépendante de facteurs génétiques et environnementaux. A ce jour, plus de 200 gènes de susceptibilité ont été identifiés pour les MICI, dont 37 spécifiques à la MC¹⁰ ; cette composante génétique semble être prédominante dans les MC pédiatriques¹¹. La principale mutation identifiée pour la MC se situe sur le gène *NOD2* (Nucleotide binding oligomerization domain 2) codant pour un récepteur intracellulaire reconnaissant un motif bactérien, le muramyl dipeptide (MDP), fragment du peptidoglycane des bactéries commun aux bactéries gram positif et négatif. La mutation du gène *NOD2* est décrite pour déréguler le fonctionnement de l'épithélium intestinal, du

système immunitaire, de l'homéostasie de la flore microbienne et, par conséquent, favoriser le passage transépithélial des bactéries et la rupture de l'homéostasie intestinale^{12,13}.

Néanmoins, l'augmentation drastique du nombre de cas au cours des dernières décennies, en particulier dans les pays nouvellement industrialisés, suggère la possibilité d'une influence environnementale de plus en plus importante. Actuellement, la consommation de tabac, l'appendicectomie, l'exposition précoce aux antibiotiques dans l'enfance, et certains traitements médicamenteux (aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, contraceptifs oraux) ont pu être identifiés comme facteur de risque de MC. Le régime alimentaire occidental, riche en sucres raffinés et en graisses saturées, pauvre en fibres, est également associé à un risque plus élevé de MC^{10,14-16}.

3. Présentation clinique

La MC est une maladie chronique, progressive et destructrice. Elle se caractérise par la présence de douleurs abdominales, de diarrhée avec ou sans rectorragies, d'une altération de l'état général, et peut être associée à un retard de croissance staturo-pondéral chez l'enfant. Des signes extra-digestifs (arthralgie/arthritis, uvéite, érythème noueux, pyoderma gangrenosum, aphte) sont associés dans environ 20% des cas¹⁷⁻¹⁹. Deux scores cliniques d'activité de la maladie reprennent ces principaux paramètres : le score de Harvey Bradshaw (HB) et le weight Pediatric Crohn Disease Activity Index (wPCDAI) (tableau 1 et 2)²⁰⁻²². Ils sont utilisés en pratique courante lors du diagnostic et pour le suivi de la maladie. Dans les études cliniques, ils permettent une évaluation standardisée de la sévérité de la maladie.

Tableau 1 : Score de Harvey Bradshaw²⁰

Etat général	0 : bon ; 1 : moyen ; 2 : médiocre ; 3 : mauvais ; 4 : très mauvais
Douleur abdominale	0 : absence ; 1 : légère ; 2 : modérée ; 3 : sévère
Nombre de selles par jour	1 point pour chaque selle liquide
Masse abdominale	0 : absence ; 1 : douteuse ; 2 : certaine ; 3 : certaine et douloureuse
Complications	1 point pour chaque (arthralgie, uvéite, kératite, érythème noueux, pyoderma gangrenosum, aphtes buccaux, fissure anale, fistule, abcès)
<i>Score < 5 = rémission ; 5 à 7 = activité légère ; 8 à 12 = activité modérée ; > 12 activité sévère</i>	

Tableau 2 : score wPCDAI²²

Douleur abdominale	0 : absence ; 10 : minime ; 20 : modérée à sévère
Nombre de selles par jour	0 : 0 à 1 selle liquide, non sanglante 7,5 : jusqu'à 2 selles semi-moulées avec un peu de sang ou 2 à 5 selles liquides 15 : saignement important ; ou > 5 selles liquides ; ou diarrhée nocturne
Etat général	0 : bon 10 : difficultés occasionnelles à maintenir une activité normale pour l'âge 20 : mauvais, limitation fréquente d'activité
Poids	0 : prise de poids 5 : stabilisation involontaire du poids ou perte de 1 à 5% 10 : perte de poids > 10%
Atteinte ano-périnéale	0 : absence ou fissure asymptomatique 5 : 1 à 2 fistules silencieuses 10 : fistule active ou abcès
Atteinte extra-intestinale	0 : absence ; 10 : fièvre $\geq 38,5^\circ$ pendant 3 jours, arthrite, uvéite, érythème noueux, pyoderma gangrenosum
VS (mm/h)	0 : < 20 ; 7,5 : 20 à 50 ; 15 : > 50
Albumine (g/L)	0 : ≥ 35 ; 10 : 31 à 34 ; 20 : ≤ 30
<i>Score < 12,5 = rémission ; 12,5 à 40 = activité légère ; > 40 = activité modérée ; > 57,5 = activité sévère</i>	

4. Diagnostic de la maladie de Crohn

Les modalités diagnostiques de la MC pédiatrique ont été mises à jour en 2014 par l'ESPGHAN^{23,24}. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques et endoscopiques.

Le bilan biologique de première intention comprend la réalisation d'un bilan sanguin à la recherche de signes inflammatoires (anémie microcytaire, thrombocytose, hypoalbuminémie, augmentation de la CRP et de la VS) et un dosage de la calprotectine fécale (CF), supérieur à 250 $\mu\text{g/g}$ pour le diagnostic de MICI. La CF est à ce jour le marqueur biologique le plus sensible pour le diagnostic de MC, élevée dans plus de 95% des cas, et étroitement corrélée aux données endoscopiques. Une sérologie anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) positive oriente vers le diagnostic de MC. Une infection gastro-intestinale par *Clostridium difficile* doit également être exclue.

Le diagnostic est confirmé par l'endoscopie oesogastroduodénale associée à une iléo-coloscopie, avec biopsies étagées (biopsies en zone saine et en zone inflammatoire, au

minimum deux biopsies par site). Les lésions élémentaires (érythème, ulcération, œdème, sténose) permettent le diagnostic d'inflammation endoscopique. La présence d'ulcérations muqueuses aphtoïdes ou linéaires, d'un œdème pavimenteux ou d'une sténose font partie des lésions les plus typiques de MC²³. L'analyse histologique des biopsies peut également mettre en évidence des signes d'inflammation chronique (lésions inflammatoires transmurales discontinues, anomalie de l'architecture des cryptes intestinales, infiltrats lymphoïdes) avec ou sans granulome épithélioïde, qui est l'élément spécifique de la MC. Les granulomes épithélioïdes sont retrouvés plus fréquemment en pédiatrie, en comparaison aux MC des adultes²³.

Une imagerie du grêle (échographie abdominale, entéro-IRM préférée dans 90% des centres, +/- vidéocapsule endoscopique)²⁵ complète l'évaluation digestive, à la recherche d'une atteinte proximale du grêle non visualisable en endoscopie ou de complications (fistule, sténose).

Au terme du bilan clinique et endoscopique, la MC pédiatrique est caractérisée selon la classification de Paris comprenant : l'âge au diagnostic, la localisation et le phénotype de la maladie, la présence d'un retard de croissance (figure 1, tableau 3)²⁶.

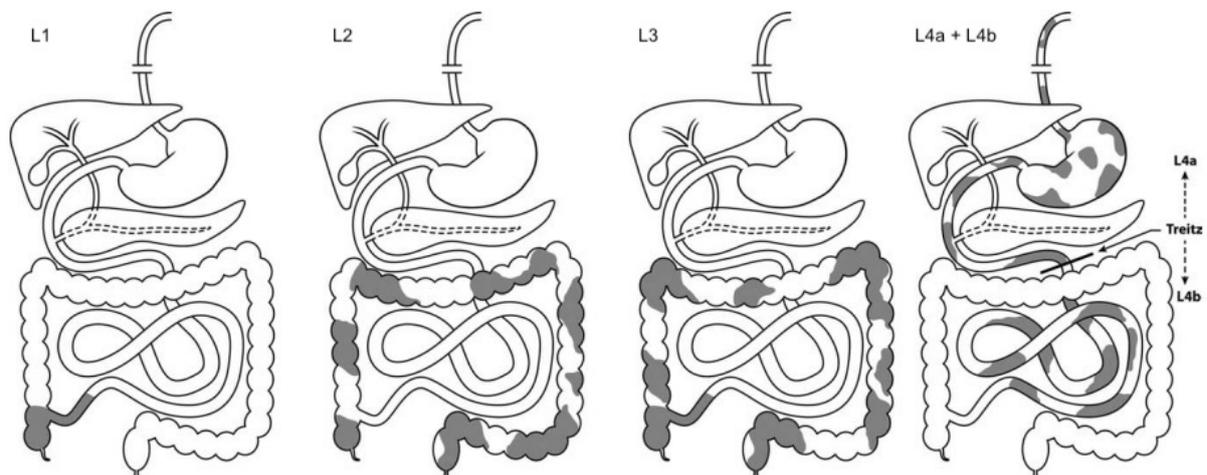


Figure 1: Localisation de la maladie de Crohn selon la classification de Paris, d'après De Bie et al.¹⁸
L1 : atteinte iléale ou limitée au cæcum, L2 : atteinte colique, L3 : atteinte iléocolique, L4 : atteinte du tractus digestif haut.

Tableau 3 : Classification de Paris²⁶

Age au diagnostic	A1a	0 à < 10 ans
	A1b	10 à < 17 ans
	A2	17 à 40 ans
	A3	> 40 ans
Localisation	L1	1/3 iléon distal ± cæcum
	L2	colon
	L3	iléon et colon
	L4a*	atteinte haute jusqu'à l'angle de Treitz
	L4b*	atteinte haute de l'angle de Treitz jusqu'au 1/3 distal de l'iléon
Phénotype	B1	non sténosante, non pénétrante
	B2	sténosante
	B3	pénétrante
	B2B3 [§]	pénétrante et sténosante
	p	atteinte ano-périnéale
Croissance	G0	absence de retard de croissance
	G1	présence d'un retard de croissance

* les atteintes L4a et L4b peuvent coexister avec L1, L2, L3
[§] les atteintes B2 et B3 peuvent coexister ou se succéder

5. Prise en charge et traitement

La variabilité phénotypique de la MC impose la réalisation d'un traitement individualisé pour chaque patient, tenant compte de l'âge de l'enfant, de la localisation et du phénotype évolutif de sa maladie, de la présence d'un retard de croissance et de sa qualité de vie. Les nouvelles recommandations de l'ECCO de 2020 mettent en avant l'identification précoce des patients les plus à risque d'évolution vers une forme compliquée ou rapidement destructrice³. Les patients à haut risque sont ceux présentant une forme sténosante (B2), pénétrante (B3) ou étendue haute (L3L4), une atteinte ano-périnéale ou l'absence de mise en rémission après un traitement d'induction bien conduit (PCDAI > 5, CRP > 20 mg/l et CF > 250µg/g)^{3,27}. Le contrôle rapide de l'inflammation chez ces enfants est un élément clé de la prise en charge thérapeutique initiale.

A ce jour, aucun traitement curatif n'est disponible dans la prise en charge de la MC. Le but du traitement consiste donc à limiter l'inflammation chronique afin de diminuer la durée et l'intensité des poussées, de prévenir les complications à long terme, et d'améliorer la qualité de vie des patients. Il consiste en une première phase d'induction permettant d'induire une rémission suivie d'une phase de maintenance.

La nutrition entérale exclusive (NEE) a remplacé en première intention la corticothérapie, anciennement utilisée et plus pourvoyeuse d'effets indésirables, pour le traitement d'induction des formes légères à modérées de MC de l'enfant²⁵. La NEE est administrée pour une durée totale de 6 à 8 semaines, par voie orale ou sur sonde nasogastrique. Elle permet d'obtenir une rémission clinique dans 80% des cas, avec un taux de cicatrisation muqueuse supérieur à celui obtenu après corticothérapie (74-89% de cicatrisation muqueuse après NEE versus 17-33% pour la corticothérapie)^{28,29}. En cas de forme sévère d'emblée, les biothérapies anti-TNF (infliximab (IFX) en injection intraveineuse ou adalimumab (ADA) en injection sous-cutanée) sont utilisées en première intention³⁰.

Le traitement de maintenance dépend également du statut de la maladie. Dans les MC légères à modérées, les immunomodulateurs (méthotrexate ou thiopurines (azathioprine ou 6-mercaptopurine)) sont privilégiés en cas de bonne réponse au traitement d'induction. Dans les formes les plus à risque, ou en cas d'activité persistante de la maladie après le traitement d'induction, les anti-TNF sont débutés seuls ou en combothérapie avec un immunomodulateur (dans ce cas, l'IFX est préféré dans 86% des cas²⁵) pour une durée de 6 à 12 mois. En cas d'atteinte ano-périnéale, de forme compliquée (hors indication chirurgicale) ou de retard de croissance, la combothérapie reste le traitement de choix³. Pour les formes compliquées avec une atteinte localisée de la maladie à un seul segment digestif, la résection chirurgicale du segment atteint peut être proposée, mais ne constitue en aucun cas un traitement curatif de la maladie.

6. Evaluation et cibles thérapeutiques

Historiquement, l'évaluation de la réponse au traitement était guidée par les symptômes cliniques (score HB, wPCDAI). Néanmoins, la corrélation de ces paramètres avec l'inflammation muqueuse et les données endoscopiques est peu fiable dans la MC.

De nombreuses études montrent aujourd'hui l'impact positif de la cicatrisation muqueuse (définie par l'absence d'inflammation macroscopique à l'endoscopie, sans ulcération³¹) sur le recours à la chirurgie et sur le risque de rechute. L'ECCO recommande donc comme objectif thérapeutique la rémission clinique avec cicatrisation muqueuse endoscopique²⁴. Toutefois, la difficulté d'accès à l'endoscopie (préparation colique et anesthésie générale chez l'enfant) ne permet pas sa réalisation en routine. La mesure de la

CF a démontré une bonne corrélation avec les paramètres endoscopiques ; elle est donc à ce jour le marqueur non invasif le plus fiable pour évaluer la cicatrisation muqueuse colique et grêlique, et s'élève dans les 3 mois précédant la rechute chez un patient asymptomatique^{25,32-34}. L'essai clinique contrôlé randomisé CALM a également mis en évidence l'intérêt d'associer des biomarqueurs objectifs (CRP et CF) aux paramètres cliniques pour évaluer la cicatrisation muqueuse, et adapter le traitement³⁵. Toutefois, il existe un manque de standardisation dans les études sur le seuil de CF à atteindre ; en routine il est admis un seuil inférieur à 250 µg/g³⁶, bien que certaines études exigent parfois un dosage inférieur à 100 µg/g, meilleur reflet d'une cicatrisation profonde transmurale³⁷.

Ainsi, chez les patients asymptomatiques, un monitoring de la CF tous les 3 à 6 mois est recommandé²⁴. Avant toute désescalade thérapeutique, un contrôle de l'endoscopie digestive est nécessaire. En cas de suspicion de rechute, l'examen de choix reste l'iléo-coloscopie permettant d'une part, de confirmer la rechute et d'évaluer macroscopiquement les lésions intestinales et d'autre part, de guider la modification thérapeutique.

7. Evolution à moyen et long terme

L'évolution se fait le plus souvent par poussées entrecoupées de rémission, vers une maladie destructrice, sténosante ou fistulisante^{10,38}. Une évolution chronique continue est également possible (10 à 20 % des cas selon les auteurs)^{39,40}. Le risque majeur à long terme reste la dégénérescence cancéreuse, étroitement corrélée avec la durée et la chronicité de l'inflammation^{41,42}. Un impact non négligeable sur la qualité de vie des patients a également été mis en évidence⁴³. L'incidence des complications est élevée en pédiatrie, comme le montre l'analyse de la cohorte française EPIMAD : 37% des enfants ont été hospitalisés pour une complication de leur maladie au cours du suivi et 34% ont eu une intervention chirurgicale à 5 ans du diagnostic. Plusieurs études montrent également une évolution des formes inflammatoires (B1) vers des formes sténosantes (B2) ou fistulisantes (B3) dans 50 à 60% des cas, indépendamment des caractéristiques initiales de la maladie^{39,40}. Les atteintes du grêle sont plus souvent associées à des formes compliquées que les atteintes coliques isolées⁴⁴.

Ricciuto et al. ont récemment identifié plusieurs facteurs pronostiques spécifiques de la MC pédiatrique. Le diagnostic à l'adolescence (après l'âge de 13 ans), le retard de

croissance, le polymorphisme génétique *NOD2*, la présence d'ASCA, et enfin par définition la survenue de sténose ou de fistule sont associés à une augmentation du risque de chirurgie ; l'âge élevé au diagnostic, l'atteinte du grêle ou ano-périnéale et le retard diagnostique jouent un rôle dans le développement de sténose (B2) et/ou de fistule (B3)⁴⁵.

Le développement dans la dernière décennie du score de Lémann nous permet aujourd'hui d'évaluer la progression de la MC vers la destruction intestinale (figure 2)⁴⁶. A ce jour, peu d'études comparent l'effet des différents traitements sur la destruction intestinale, et seuls les anti-TNF semblent être capable de la stopper voire de la reverser⁴⁷.

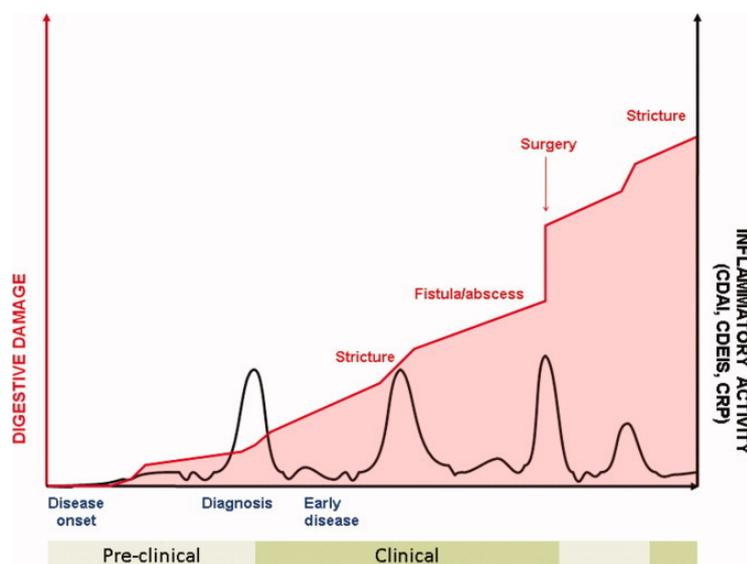


Figure 2 : Progression de la maladie inflammatoire et évolution vers la destruction intestinale, d'après Pariente et al.⁴⁶

8. Particularités des MC pédiatriques

Le phénotype de la MC pédiatrique diffère de celui des adultes. Au diagnostic, la localisation de la maladie dépend de la tranche d'âge avec une prédominance des formes coliques chez le petit enfant (36% chez les moins de 10 ans contre 20% chez les 10-17 ans)¹⁹ puis des formes iléo-coliques à partir de 10 ans (52% chez les moins de 10 ans contre 56% chez les 10-17 ans)¹⁹. Le registre français EPIMAD retrouve au total chez les moins de 17 ans, 14% de formes iléales, 20% de formes coliques et 66% de formes iléo-coliques. Chez l'adulte, on retrouve de nouveau une prépondérance des formes coliques lors de l'avancée en âge (25% dans la tranche 17-39 ans contre 65% chez le plus de 60 ans), alors que les formes iléo-coliques sont moins fréquentes (respectivement 58% pour les 17-39 ans contre 25% chez les

plus de 60 ans). Les formes étendues au tractus digestif haut (L4) sont également plus fréquentes chez l'enfant (43% contre 3% chez l'adulte)⁴⁸. Le comportement de la maladie au diagnostic est plutôt similaire avec une prédominance des formes inflammatoires (B1) chez l'enfant comme chez l'adulte (82% de formes inflammatoires, 12% de formes sténosantes et 5% de formes pénétrantes chez l'enfant)¹⁸.

L'évolution de la pathologie est d'emblée plus sévère et plus extensive chez l'enfant. Van Limbergen et al. mettent en évidence une extension digestive de la maladie (vers l'iléon ou vers le tube digestif haut) chez 39% des enfants à 2 ans⁴⁸⁻⁵⁰.

II. JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE

1. Organisation du réseau de soin

La MC est une maladie rare chez l'enfant ; sa prise en charge est organisée au sein de centres de référence et de centres de compétence des maladies rares digestives constitués d'experts médicaux, paramédicaux, de professionnels du milieu médico-social et d'associations de malades. Cette centralisation des soins permet l'amélioration du diagnostic des malades, la mise en place d'un traitement optimal adapté pour chaque patient et un suivi par une équipe multidisciplinaire spécialisée^{51,52}.

Plusieurs études se sont intéressées à l'impact de la prise en charge en centre spécialisé sur l'évolution des MICI. Une amélioration de la morbi-mortalité a d'abord été mise en évidence lorsque les soins étaient administrés par des gastro-entérologues et dans les centres bénéficiant d'un volume important de patients présentant une MICI, en particulier pour la prise en charge chirurgicale⁵³⁻⁵⁶. Par la suite, Law et al. ont confirmé le bénéfice d'un suivi en centre spécialisé en comparant la rémission à 3 mois chez 408 patients suivis pour une MICI⁵⁷. Dans l'étude, 45% des patients suivis en centre spécialisé étaient en rémission à 3 mois contre 34% dans le groupe contrôle (soins standards) ($p=0,05$), démontrant ainsi un effet positif de la prise en charge en centre de référence.

En France, le réseau des « maladies rares digestives » (MaRDi) est composé d'un centre de référence coordonnateur (Hôpital Robert Debré, APHP) et de 7 centres de références constitutifs, dont un seul est situé dans la région Occitanie (Hôpital des enfants, CHU de Toulouse). Une vingtaine de centres de compétences complètent ce réseau national et assurent la prise en charge de proximité (dont un situé au CHU de Montpellier).

La région Occitanie est la deuxième plus grande région de France en terme de superficie (72 724 km²), avec d'importantes variations en terme de densité de population selon les départements (218 habitants au km² en Haute Garonne contre 30 à 33 habitants au km² dans certains départements comme l'Ariège, l'Aveyron, le Gers et le Lot, 14 habitants au km² pour la Lozère, d'après les données INSEE de 2018). Bien que le bénéfice de la prise en charge en centre spécialisé soit démontré, cette configuration géographique pose la problématique de l'accès aux soins des populations les plus éloignées du centre de référence (Hôpital des enfants, CHU de Toulouse).

2. Impact de l'éloignement géographique sur la santé

Plusieurs auteurs se sont intéressés aux disparités de santé intervenant chez les patients porteurs d'une MICI. Les premières études se sont d'abord axées sur l'impact des facteurs environnementaux, et mettent en évidence un effet protecteur du milieu rural sur le développement des MICI chez l'enfant^{58,59}. Le niveau socio-économique a également des conséquences sur la prise en charge des MICI puisque le taux d'hospitalisations, de consultations aux urgences et de chirurgies est plus important chez les enfants dont le revenu familial est le plus faible⁶⁰. Des résultats similaires ont été mis en évidence dans une étude américaine comparant l'usage des services de santé par des populations urbaines et rurales, avec une plus forte utilisation des soins d'urgences (hospitalisation, service d'urgences, chirurgie) par les populations vivant en zone rurale⁶¹.

Plus récemment, Fayet et al. ont confirmé la présence d'inégalités spatiales en terme de santé, en évaluant d'une part l'exposition environnementale et les disparités sociales, et en y ajoutant les modalités d'accès aux soins. Le développement de la classification GeoClasH (the Geographical Classification for Health studies) prenant en compte les caractéristiques environnementales, sociales et l'accessibilité des soins, a donc permis l'étude des inégalités de santé à l'échelon national. Il s'agit de la première étude française intégrant l'accès aux soins comme marqueur d'inégalité de santé. De ce fait, les populations rurales les plus éloignées se heurtent davantage aux difficultés d'accès aux soins (difficultés d'accès géographique aux soins primaires et augmentation du temps de trajet jusqu'à l'hôpital le plus proche), ce qui impacte directement le taux de mortalité, plus élevé dans les zones rurales et agricoles (figure 3)⁶².

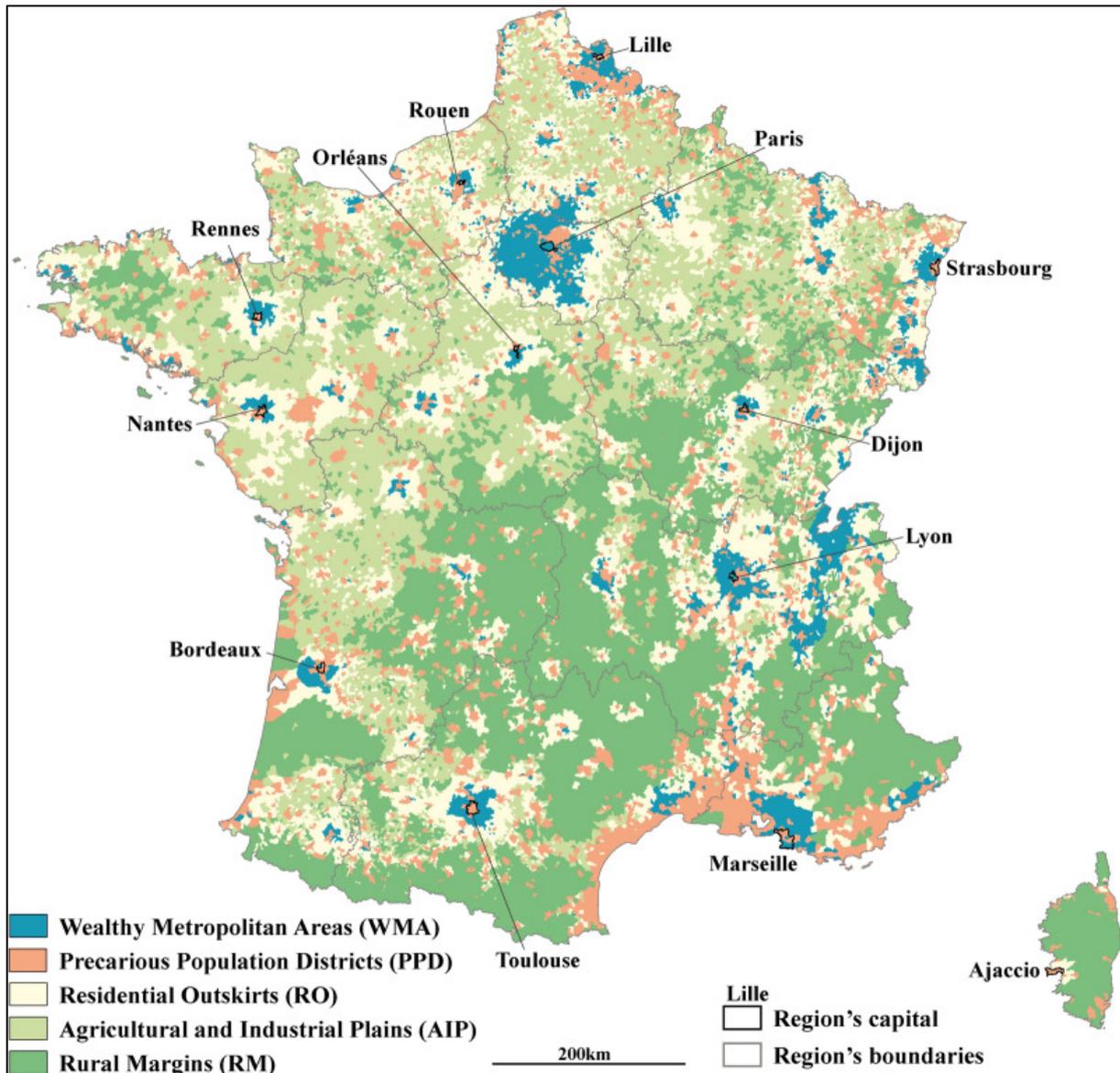


Figure 3 : Répartition géographique des inégalités spatiales de santé selon l'indice GeoClash, d'après Fayet et al.⁶²

L'impact négatif de l'éloignement géographique sur la prise en charge de maladies chroniques a déjà été mis en évidence. Kelly et al. ont analysé 108 études adultes de pays issus majoritairement de l'hémisphère nord, et ont montré que dans 77% des cas, il existait une association inverse entre la distance ou le temps de trajet et l'état de santé de la population⁵². Au Canada, 23% des personnes interrogées vivant dans une province rurale du sud du pays (le Saskatchewan), rapportent des difficultés d'accès aux soins de spécialités, et ce d'autant plus que la distance est grande⁶³. En oncologie, l'éloignement géographique est également associé à une augmentation du délai diagnostique avec une maladie d'emblée plus sévère au diagnostic, impactant directement le pronostic de la pathologie^{64,65}.

De manière plus ciblée, plusieurs études se sont intéressées spécifiquement aux MICI. Au Canada, la prise en charge médicale des MICI différait selon le lieu d'habitation suggérant la présence de disparités de soins entre populations urbaines et rurales. Il était ainsi retrouvé une augmentation du nombre d'hospitalisations et de consultations aux urgences en lien avec la maladie digestive dans les populations rurales alors que le nombre de consultations de suivi régulier avec un gastro-entérologue était plus faible⁶⁶. Des résultats similaires ont été obtenus aux Etats-Unis, dans une population mixte adultes et enfants atteints de MICI. Le taux de prise en charge chirurgicale était augmenté chez les patients les plus éloignés du centre de référence, probablement secondaire à un retard d'initiation du traitement⁵¹.

3. Intérêt d'une prise en charge précoce

La prise en charge précoce et intensive de la MC participe à son évolution favorable et à la prévention des complications, et ce d'autant plus chez les patients identifiés comme à haut risque⁶⁷. Il semble donc important de pouvoir initier rapidement un traitement efficace chez les patients nouvellement diagnostiqués afin de prévenir les conséquences à long terme.

Dans ce sens, le délai diagnostique (temps écoulé entre le début des symptômes et le diagnostic de la maladie) joue un rôle clé dans le devenir des MICI. Plusieurs études, adultes et pédiatriques, montrent un impact du retard diagnostique sur la survenue de complications, notamment le risque de sténose et de chirurgie^{45,68}. Les atteintes iléales, fréquentes en pédiatrie, sont le plus souvent peu symptomatiques au diagnostic, et entraînent une augmentation de ce délai diagnostique⁶⁹. L'organisation du système de santé de chaque pays est différente ; le délai diagnostique moyen est donc propre à un territoire donné. L'analyse d'une cohorte française a rapporté un délai diagnostique moyen de 5 mois pour la MC et défini le retard diagnostique comme un délai supérieur à 12 mois⁷⁰.

Cette augmentation du délai diagnostique est responsable d'un retard à l'initiation du traitement. Plusieurs études ont montré le bénéfice de l'introduction précoce d'un traitement sur l'évolution des MICI⁷¹⁻⁷³. La rapidité et le maintien de la rémission sont deux paramètres clés dans l'évolution de la maladie. En effet, le temps passé en rémission est inversement corrélé à la destruction intestinale⁷⁴. Gilletta et al. ont montré que la

destruction intestinale (mesurée par l'indice de Lémann) augmente avec le temps⁷⁴. Un traitement efficace par anti-TNF couvrant plus de 80% du temps d'évolution de la maladie permet une stabilisation de l'indice de Lémann et empêche donc la progression vers la destruction intestinale⁷⁴.

4. Hypothèse de travail

Ainsi, la prise en charge précoce et intensive des enfants atteints de MC semble être nécessaire à la bonne évolution de la maladie et à la prévention des complications. Du fait de la géographie régionale, avec un seul centre de référence et une grande superficie, le délai diagnostique et l'introduction rapide d'un traitement, voire le suivi, semblent pouvoir être affectés par des difficultés d'accès aux soins. Nous nous sommes donc intéressés à l'impact de l'éloignement géographique du centre de référence sur la prise en charge des enfants atteints de MC en Midi-Pyrénées.

MATERIELS ET METHODES

1. Schéma de l'étude

Nous avons conduit une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique au sein du service de Gastro-entérologie pédiatrique de l'Hôpital des Enfants de Toulouse (Centre de Référence Maladies Rares CRMR, Centre Hospitalier Universitaire, Toulouse).

2. Population d'étude

Critères d'inclusion :

Tous les enfants âgés de 6 à 18 ans, diagnostiqués pour une maladie de Crohn au CHU de Toulouse entre octobre 2010 et février 2020 ont été inclus, sous réserve d'une durée minimale de suivi de 2 ans dans le centre.

Critères de non inclusion :

Les critères de non inclusion étaient : une interruption du suivi au sein du centre dans les 2 ans suivant le diagnostic (déménagement), les erreurs de diagnostic (MC initialement diagnostiquée comme une RCH et inversement), un traitement préalable par immunosuppresseur pour une autre pathologie débuté avant le diagnostic de MC.

3. Paramètres d'évaluation

L'objectif principal était d'évaluer la survenue de rechute de la maladie en fonction de l'éloignement géographique du centre de référence (Hôpital des Enfants, CHU Toulouse), chez les enfants suivis pour une MC.

Les objectifs secondaires étaient :

- de caractériser les rechutes en fonction de l'éloignement géographique du centre de référence : nombre, délai de survenue.
- d'évaluer le délai de rémission clinique, biologique et la normalisation de la CF en fonction de l'éloignement géographique du centre de référence.

- d'évaluer le délai diagnostique en fonction de l'éloignement géographique du centre de référence.
- de comparer la sévérité de la maladie au diagnostic entre les deux groupes.
- de comparer le bilan évolutif à 3 mois et à 1 an entre les deux groupes.
- d'évaluer l'impact de l'éloignement géographique du centre de référence sur le nombre d'hospitalisations pour une poussée de MC.
- de déterminer si la prise en charge thérapeutique proposée était différente en fonction de l'éloignement géographique du centre de référence. Pour cela, nous avons comparé les prescriptions :
 - pour le traitement d'induction : nutrition entérale exclusive *versus* corticoïdes.
 - pour le traitement d'entretien : AZA *versus* anti-TNF (IFX et ADA).
- de déterminer si le suivi proposé était différent en fonction de l'éloignement géographique du centre de référence : réalisation d'une consultation précoce dans les 15 jours suivant le diagnostic.

4. Recueil de données

Les données ont été recueillies dans les dossiers médicaux des patients, à partir des données du logiciel ORBIS® (comptes rendus d'hospitalisation, comptes rendus d'imagerie, résultats d'examens biologiques, observations médicales).

Les caractéristiques suivantes des patients ont été recueillies :

- les données générales : sexe, âge, poids au diagnostic.
- les données du diagnostic : date du diagnostic (date de la première endoscopie digestive), durée d'évolution entre le début des symptômes et le diagnostic (délai diagnostique), symptômes digestifs et extra-digestifs, paramètres biologiques (VS, CRP, albuminémie, CF), localisation et phénotype de la MC selon la classification de Paris, traitement d'induction et traitement d'entretien.
- les données évolutives : survenue de complications (fistule, sténose, abcès, chirurgie), rémission clinique (définie par un score de HB < 5 et/ou wPCDAI < 12,5), rémission biologique (définie par une CRP < 5 mg/l et/ou une VS à la première heure < 20 mm/h), normalisation de la CF (< 250 µg/g), nombre et délai de survenue d'une

rechute (réapparition de symptômes cliniques chez un enfant en rémission avec score de HB ≥ 5 ou wPCDAI $\geq 12,5$), nombre de consultations et d'hospitalisations.

- les données démographiques : la distance et le temps de trajet entre le lieu d'habitation et l'Hôpital des Enfants de Toulouse ont été calculés à l'aide de l'application de cartographie Google maps (<https://www.google.com/maps>), à partir de l'adresse renseignée au diagnostic. Pour les enfants de parents séparés, l'adresse maternelle a été prise en compte. Le temps de trajet de référence a été estimé à partir du temps de trajet moyen en voiture, hors embouteillages.

La cohorte a été séparée en 2 groupes en fonction du temps de trajet séparant le domicile et l'Hôpital des enfants :

- groupe 1 : temps de trajet inférieur ou égal à 30 minutes
- groupe 2 : temps de trajet supérieur à 30 minutes.

5. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été représentées par des fréquences et des pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par leur médiane et l'intervalle interquartile 25-75%.

Pour les comparaisons entre les groupes, les tests ont été effectués avec un seuil de décision p-value (p) inférieur à 0,05. Pour les données qualitatives, les pourcentages ont été testés avec la méthode du χ^2 . Pour les données quantitatives, la normalité a été vérifiée visuellement et par le test de Shapiro-Wilk. Pour les valeurs ne suivant pas une loi normale, les médianes ont été utilisées et testées par le test de Wilcoxon.

Les données temporelles de survenue de rechute et de rémission ont été présentées sous forme de modèle de survie selon la méthode de Kaplan Meier. Un test de logrank a été utilisé pour comparer les courbes de survies. Les analyses ont été effectuées avec le logiciel SAS, version 9.4.

6. Protection des données

Les données (personnelles, maladie, traitement, suivi) ont été codées avec un numéro d'ordre garantissant le respect de l'anonymat.

L'utilisation des données à des fins de recherche est conforme à la loi Informatique et Liberté du 06/01/78 et une déclaration de conformité à la MR-004 auprès de la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) a été effectuée. La recherche a été enregistrée auprès du CHU sous le numéro de référence RnIPH 2022-34.

RESULTATS

1. Description de la population d'étude

Cent dix sept enfants ont été suivis pour une MC au CHU de Toulouse entre 2010 et 2020. Parmi eux, huit ont été diagnostiqués dans un autre centre hospitalier, trois avaient un diagnostic erroné de MICI (MC au lieu de RCH, ou inversement), et treize étaient diagnostiqués depuis moins de 2 ans au moment de l'inclusion. Huit enfants ont été diagnostiqués avant l'âge de 6 ans (Very-Early-Onset IBD) et n'ont pas été intégrés à l'étude du fait d'une évolution spécifique de la maladie pour ce groupe d'âge. Quatre patients ont également été exclus par manque de données au diagnostic, ne permettant pas l'établissement des scores diagnostiques. Au total, 81 enfants ont été inclus dans l'étude, 35 habitaient dans un périmètre de 30 minutes en voiture de l'hôpital (groupe 1), et 46 habitaient à plus de 30 minutes de l'hôpital (groupe 2) (Figure 4). La répartition géographique du lieu d'habitation de chaque enfant suivi au sein de notre cohorte a été représentée sur la Figure 5.

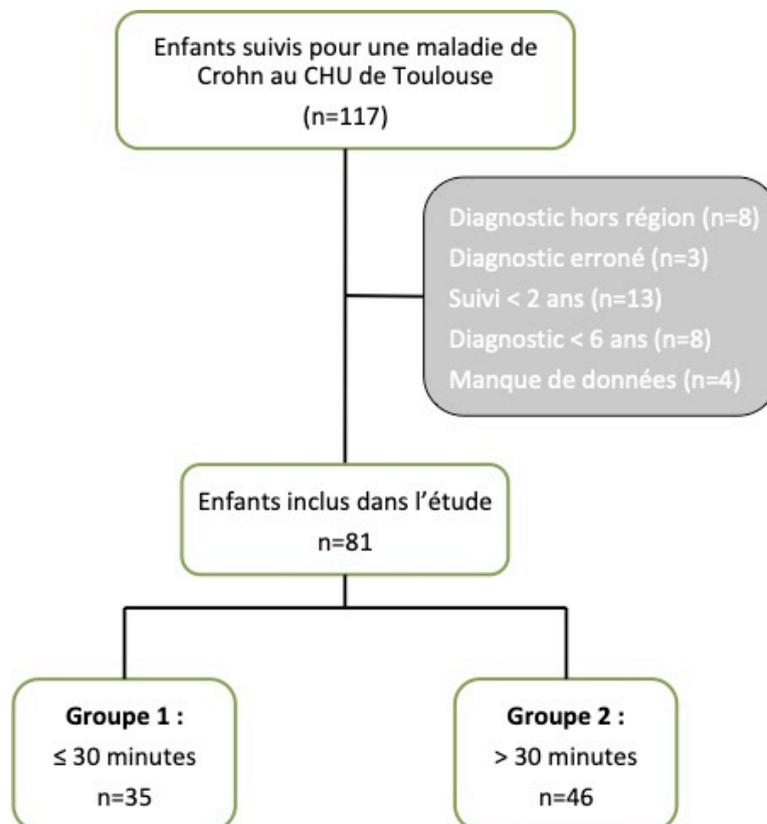


Figure 4 : Diagramme de flux

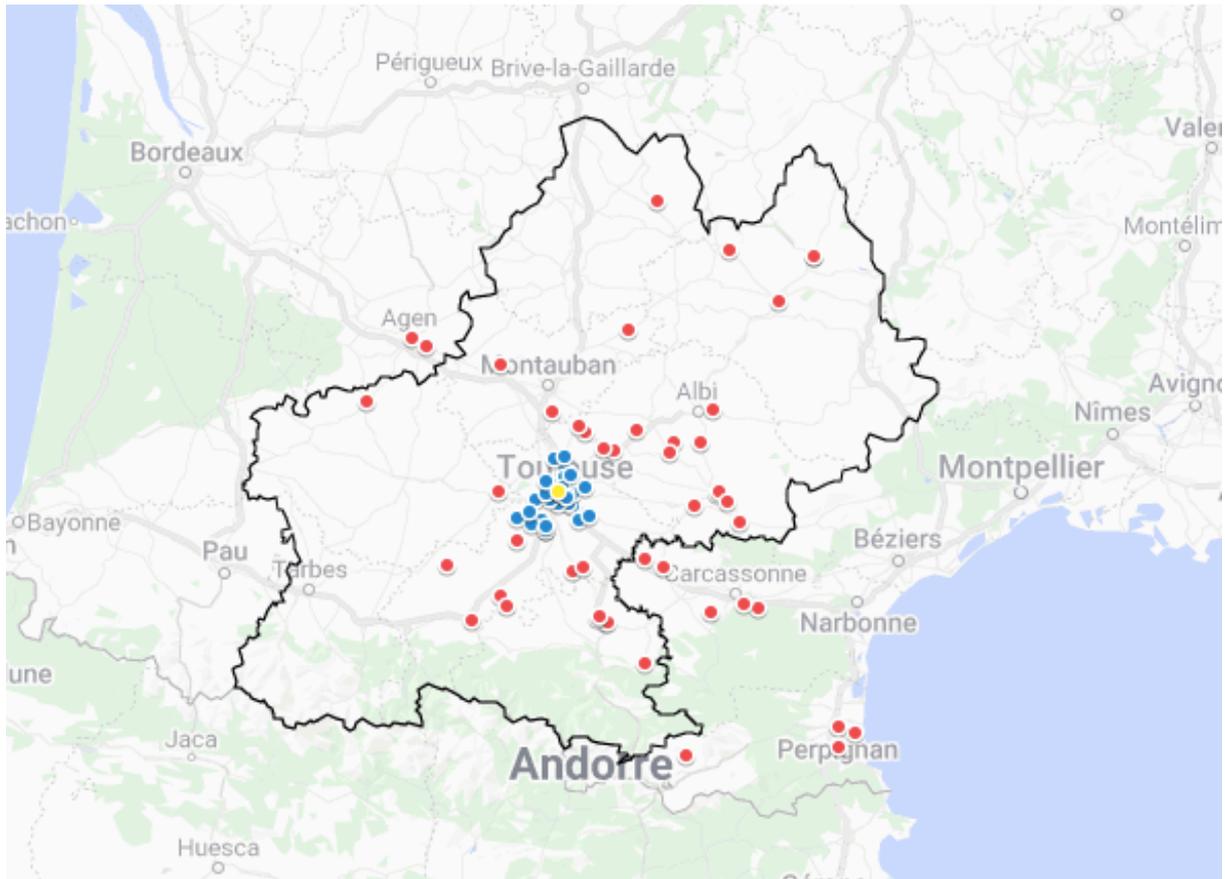


Figure 5 : Répartition géographique des enfants suivis pour une MC au CHU de Toulouse et inclus dans l'étude. La région Midi-Pyrénées est délimitée en noir. En bleu : groupe 1 avec temps de trajet domicile-CHU inférieur ou égal à 30 minutes. En rouge : groupe 2 avec temps de trajet domicile-CHU supérieur à 30 minutes. En jaune : Hôpital des enfants, CHU Toulouse.

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 4 et sont comparables entre les 2 groupes ($p > 0,05$). La cohorte se compose de 53,1% (43/81) de garçons et de 46,9% (38/81) de filles. L'âge médian au diagnostic est de 12 ans. Concernant la localisation de la maladie, la majorité des enfants (60,5%) présentait une atteinte iléocolique (L3) au diagnostic. Le phénotype était inflammatoire (B1) chez 80,3% des enfants. Des signes extra-digestifs et une atteinte ano-périnéale étaient présents chez respectivement 44,4% (36/81) et 28,4% (23/81) des enfants au diagnostic. Une perte de poids survenait chez 71,6% (58/81) des enfants.

Tableau 4 : Caractéristiques de la population d'étude au diagnostic

	GROUPE 1 ≤ 30 minutes n=35 (43%)	GROUPE 2 > 30 minutes n=46 (57%)	Total	p value
Sexe				0,047
Masculin	23 (65,7)	20 (43,5)	43 (53,1)	
Féminin	12 (34,3)	26 (56,5)	38 (46,9)	
Age au diagnostic (années)	13 (10,4-14)	12 (10,3-13,9)	12 (7-20)	0,40
Symptômes au diagnostic				
Diarrhée	29 (82,9)	34 (73,9)	63 (77,8)	0,34
Rectorragies	19 (54,3)	16 (35,6)	35 (43,2)	0,09
Douleurs abdominales	30 (85,7)	40 (87)	70 (86,4)	0,43
Masse abdominale	3 (8,6)	10 (21,7)	13 (16)	0,38
Atteinte ano-périnéale	18 (51,4)	10 (21,7)	28 (34,6)	0,09
Fissure	9 (25,7)	7 (15,2)	16 (19,8)	
Fistule	2 (5,7)	1 (2,2)	1 (1,2)	
Abscess	6 (17,1)	1 (2,2)	6 (7,4)	
Sténose	1 (2,8)	1 (2,2)	2 (2,5)	
Altération état général	22 (62,9)	27 (58,7)	49 (60,5)	0,95
Signes extradigestifs	14 (40)	22 (47,8)	36 (44,4)	0,48
Perte de poids				0,89
Oui	26 (74,3)	32 (69,6)	58 (71,6)	
Non	4 (11,4)	6 (13)	10 (12,3)	
Stagnation	5 (14,3)	8 (17,4)	13 (16,1)	
Localisation				0,57
L1	9 (25,7)	8 (17,4)	17 (21)	
L2	7 (20)	8 (17,4)	15 (18,5)	
L3	19 (54,3)	30 (65,2)	49 (60,5)	
Lx+L4	18 (51,4)	21 (45,6)	39 (48,1)	0,61
Phénotype				0,10
B1	25 (71,4)	40 (87)	65 (80,3)	
B2	1 (2,9)	3 (6,5)	4 (4,9)	
B3	2 (5,7)	1 (2,2)	3 (3,7)	
p	7 (20)	2 (4,3)	9 (11,1)	
Albumine (g/L)	31,7 (26-33,9)	30 (26,5-33)	30,9 (18-43,4)	0,74
Calprotectine fécale (µg/g)	1847 (1050-4064)	1933 (1319-4345)	1868 (37-7046)	0,83
<i>n = fréquence (%) ; M = médiane (interquartile range, IQR)</i>				

2. Evaluation du taux de rechute

A 1 an du diagnostic, 34% des enfants ont rechuté dans le groupe 1 : ≤ 30 minutes (probabilité de survie sans rechute de 65,7% à 1 an, IC [50-81,4]) contre 37% dans le groupe

2 : > 30 minutes (probabilité de survie sans rechute de 63% à 1 an, IC [49-77]), $p=0,96$ (figure 6a). Dans le groupe 1, 48,6% des enfants ont rechuté dans les 2 ans contre 47,8% dans le groupe 2 (figure 6b). Il n'y a pas de différence significative du taux de rechute entre les groupes ($p=0,95$). Le nombre total de rechutes sur une période de 2 ans était également non significativement différent entre les 2 groupes (taux de rechute moyen de 0,83 dans le groupe 1 vs 0,85 dans le groupe 2 ; $p=0,91$) (tableau 5).

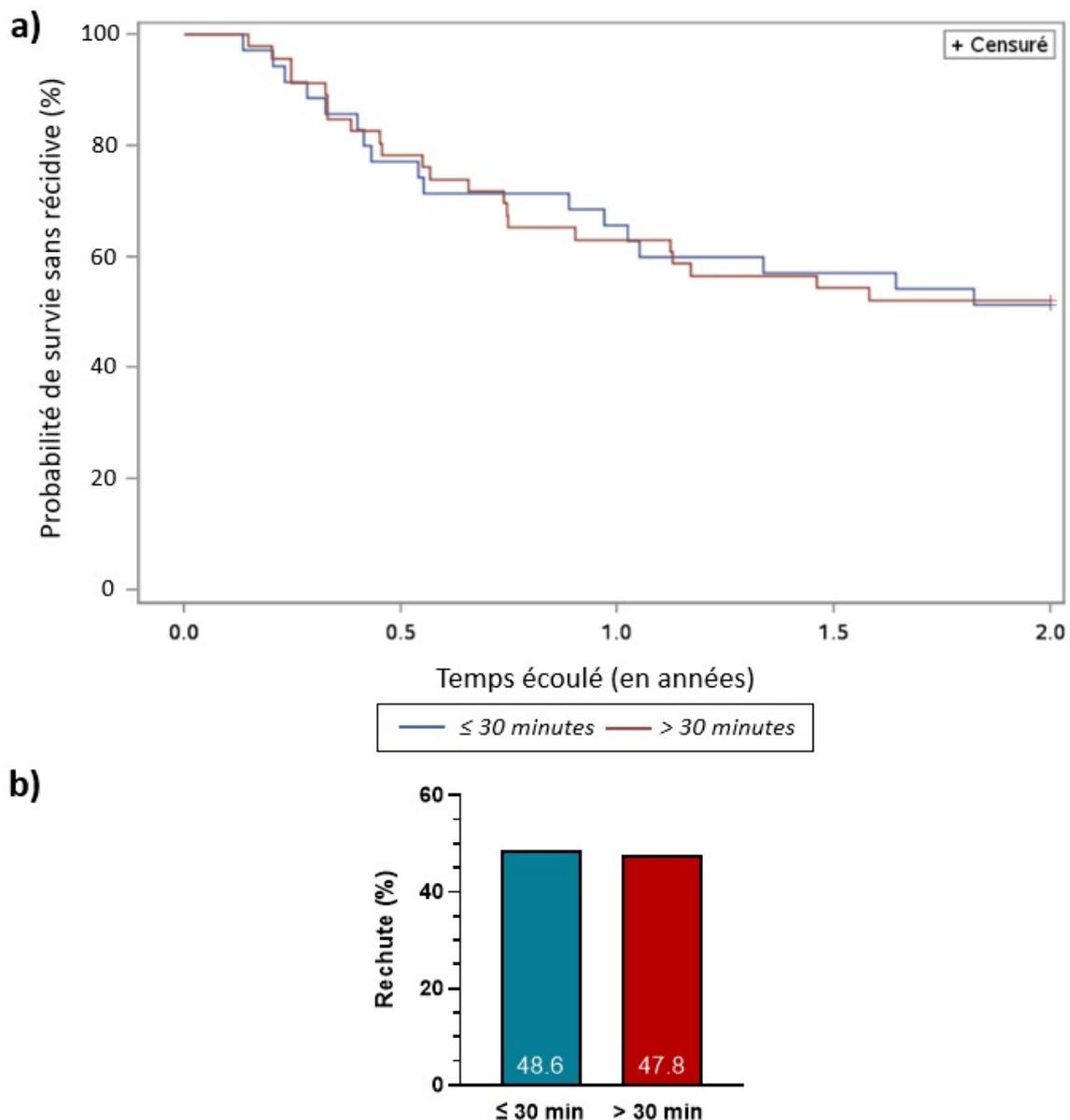


Figure 6 : Evaluation du taux de rechute en fonction de l'éloignement géographique. 6a : évolution du taux de rechute en fonction du temps, courbe de survie. 6b : évaluation du taux de rechute à 2 ans du diagnostic (en %).

Tableau 5 : Evaluation de la rechute

	≤ 30 minutes n=35 (43%)	> 30 minutes n=46 (57%)	<i>p value</i>
Rechute, n	17 (48,6%)	22 (47,8%)	0,95
Délai (jours), M	197 (119-374)	204 (121-330)	0,98
Nombre de rechute, Moy	0,83 ± 0,92	0,85 ± 1,03	0,91

n = fréquence (%) ; M = médiane (IQR) ; Moy = moyenne (± écart type)

3. Evaluation du délai diagnostique et de rémission

Le délai diagnostique (délai entre l'apparition des symptômes et la réalisation de l'endoscopie digestive) n'était pas différent entre les 2 groupes (120 jours dans le groupe 1 vs 106,5 jours dans le groupe 2 ; $p=0,44$) (figure 7, tableau 6). Il n'y a donc pas de retard à la prise en charge chez les enfants habitant le plus loin du centre de référence.

Le délai de rémission clinique était de 43,5 jours dans le groupe 1 et de 55 jours dans le groupe 2 ($p=0,39$). Le délai de rémission biologique (CRP < 5 mg/l et/ou VS < 20 mm/h) était de 93 jours dans le groupe 1 contre 118,5 jours dans le groupe 2 ($p=0,90$) (figure 7). Il y a donc une augmentation du délai de mise en rémission clinico-biologique dans le groupe le plus éloigné du centre de référence, sans que cette différence ne soit significative.

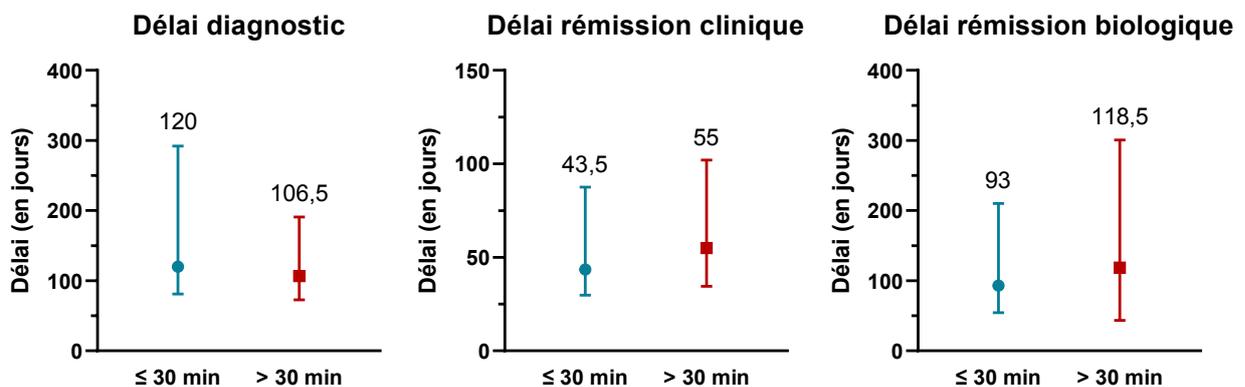


Figure 7 : Evaluation des délais diagnostique, de rémission clinique et de rémission biologique

A 3 mois du diagnostic, 76,2% des enfants du groupe 1 étaient en rémission clinique (probabilité de survie sans rémission de 23,8% à 3 mois, IC [11,2-40,2]) contre 74% dans le groupe 2 (probabilité de survie sans rémission 28,3% à 3 mois IC [15,3-41,3]), $p=0,44$. Les données étaient similaires entre les groupes à 6 mois et à 1 an du diagnostic (figure 8).

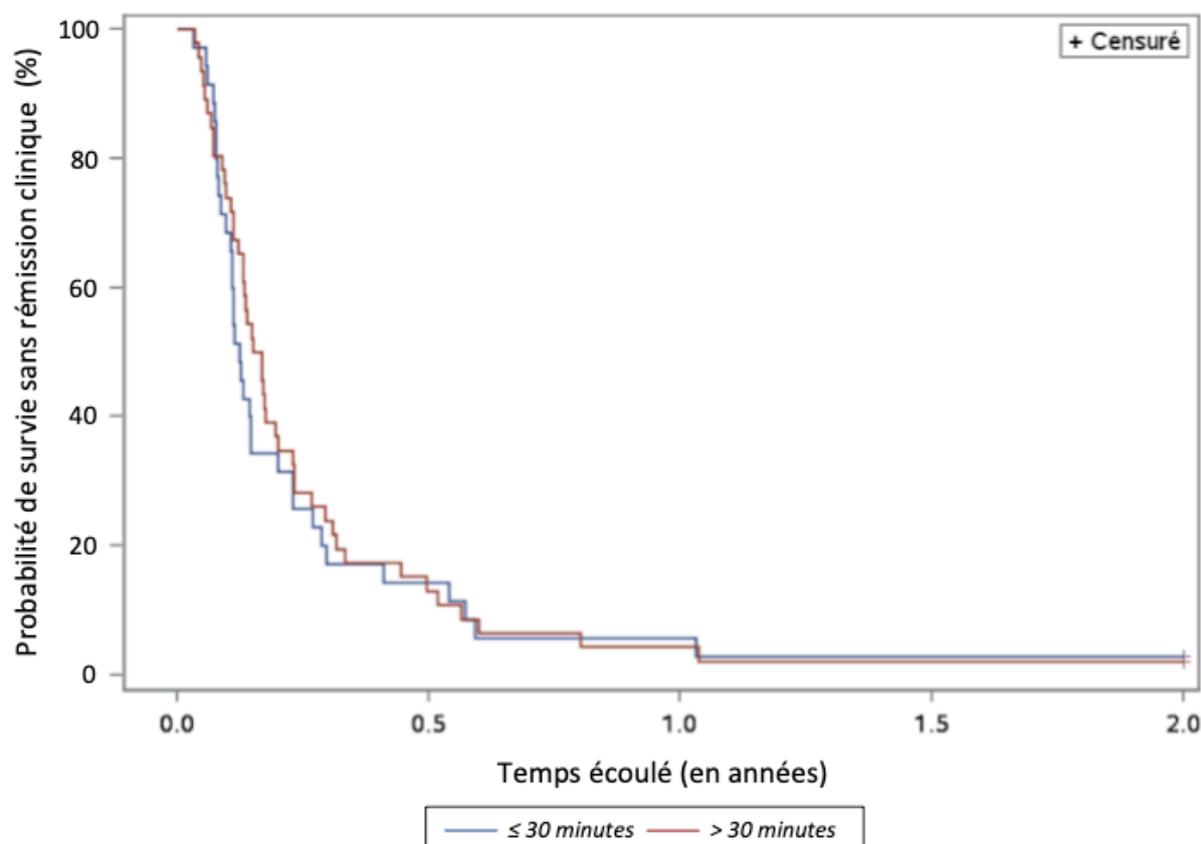


Figure 8 : Evolution du taux de rémission clinique en fonction du temps, courbe de survie.

Peu de données sont disponibles concernant les dosages de CF. Seulement 13 enfants du groupe 1 et 15 enfants du groupe 2 ont eu un dosage de la CF entre 3 et 6 mois après l'introduction du traitement. La CF médiane était de 1083 $\mu\text{g/g}$ dans le groupe 1 contre 1223 $\mu\text{g/g}$ dans le groupe 2 ; $p=0,86$. A 1 an du diagnostic, la CF médiane était de 388 $\mu\text{g/g}$ dans le groupe 1 ($n=25$) et de 500 $\mu\text{g/g}$ dans le groupe 2 ($n=33$) ; $p=0,30$. A 2 ans du diagnostic, la CF médiane était de 223 $\mu\text{g/g}$ dans le groupe 1 ($n=28$) et de 407 $\mu\text{g/g}$ dans le groupe 2 ($n=35$) ; $p=0,29$. Il n'y a pas de différence significative sur les taux de CF entre les deux groupes au cours du suivi. Il semblerait néanmoins que la décroissance de la CF soit plus rapide dans le groupe 1 que dans le groupe 2 (figure 9).

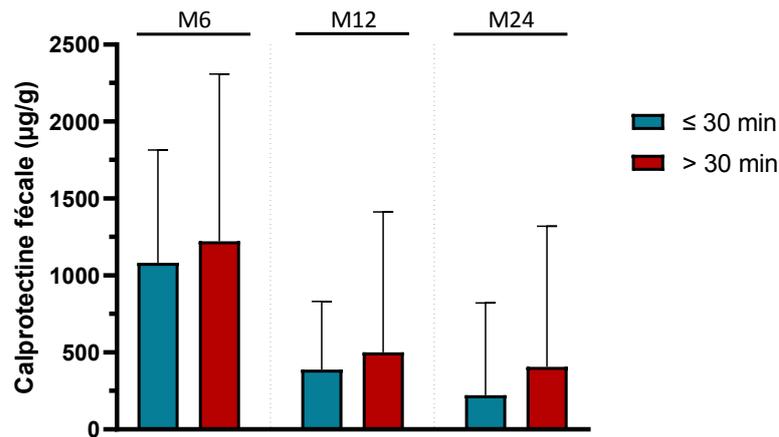


Figure 9 : Comparaison des taux de calprotectine fécale (en µg/g) au cours du suivi ; médiane +/- IQR. Les dosages ont été réalisés entre 3 et 6 mois après le diagnostic (M6), à 1 an (M12) puis à 2 ans (M24) du diagnostic. Effectifs du groupe ≤ 30 min : n=13 à M6 ; n=25 à M12 ; n=28 à M24. Effectifs du groupe > 30 min : n=15 à M6 ; n=33 à M12 ; n=35 à M24.

Tableau 6 : Evaluation des délais diagnostiques et de rémission clinico-biologique

	≤ 30 minutes n=35 (43%)	> 30 minutes n=46 (57%)	<i>p value</i>
Délai diagnostique	120 (81-292)	106,5 (74-189)	0,44
Délai de rémission clinique	43,5 (30-84)	55 (35-97)	0,39
Délai de rémission biologique	93 (56-209)	118,5 (44-293)	0,90
Evaluation de la CF			
M6	1083 (663-1749)	1223 (582-2309)	0,86
M12	388 (112-741)	500 (167-1256)	0,30
M24	223 (39-813)	407 (58-1320)	0,29
<i>Délai exprimés en jours ; CF en (µg/g) ; Médiane (IQR)</i>			

4. Evaluation de la sévérité de la maladie

Les données sont présentées dans le tableau 7. Concernant la sévérité de la maladie, le score de Harvey Bradshaw médian au diagnostic était de 7 dans chacun des deux groupes ($p=0,97$), correspondant à une maladie légère. De manière contradictoire, l'évaluation par le score wPCDAI, regroupant des paramètres cliniques et biologiques, ne donne pas les mêmes résultats. En effet le score wPCDAI était de 72,5 dans le groupe 1 contre 67,5 dans le groupe 2 ($p=0,43$), classant la maladie en sévère. Néanmoins, l'analyse statistique ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes pour chacun des paramètres (figure 10). Concernant l'incidence des complications (fistule, sténose, abcès, chirurgie), il n'a pas été

retrouvé de différence significative entre les 2 groupes (25,7% de complications dans le groupe 1 vs 10,9% dans le groupe 2 ; p=0,08) (figure 10).

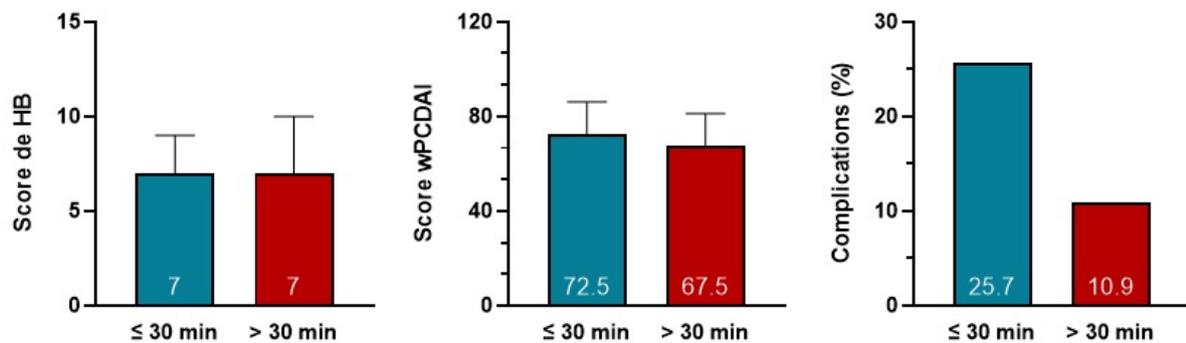


Figure 10 : Evaluation de la sévérité de la maladie au diagnostic : score de Harvey Bradshaw, score wPCDAI et incidence des complications au diagnostic. Les scores HB et wPCDAI sont exprimés en médiane +/- IQR, les complications sont exprimées en pourcentage.

Le nombre d'enfants atteints d'une maladie modérée à sévère (définie par un score de HB ≥ 8 ou wPCDAI > 40 ou la présence d'une complication à type de fistule, sténose, abcès ou chirurgie) n'était pas significativement différent entre les deux groupes (77,1% de maladie modérée à sévère dans le groupe 1 vs 76,1% dans le groupe 2 ; p=0,91).

Enfin, le nombre moyen d'hospitalisation pour une poussée de MC sur les deux années de suivi était similaire dans chaque groupe ($0,46 \pm 0,66$ dans le groupe 1 vs $0,56 \pm 0,93$ dans le groupe 2 ; p=0,96).

Tableau 7 : Sévérité de la MC

	≤ 30 minutes n=35 (43%)	> 30 minutes n=46 (57%)	<i>p value</i>
Harvey Bradshaw, M	7 (5-9)	7 (5-10)	0,97
wPCDAI, M	72,5 (65-85)	67,5 (57,5-80)	0,43
Complications, n	8 (22,9)	4 (8,7)	0,08
Maladie modérée à sévère, n	27 (77,1)	35 (76,1)	0,91
Hospitalisation, Moy	$0,46 \pm 0,66$	$0,56 \pm 0,93$	0,96
<i>n = fréquence (%) ; M = médiane (IQR) ; Moy (\pm écart type)</i>			

5. Prise en charge et évolution de la MC

Les données concernant la prise en charge et l'évolution de la maladie sont représentées dans le tableau 8. Le traitement d'induction proposé dans chaque groupe était non significativement différent, tout traitement confondu ($p=0,92$). Dans le groupe 1, 62,9% des enfants ont reçu une nutrition entérale exclusive pendant 6 à 8 semaines et 20% un traitement par corticothérapie, contre respectivement 69,6% et 15,2% des enfants dans le groupe 2 ($p=0,78$) (figure 11a). L'AZA était utilisée seule comme traitement d'entretien dans 40% des cas dans le groupe 1 contre 39,1% des cas dans le groupe 2, et les anti-TNF dans respectivement 42,9% et 28,3% des cas ($p=0,42$) (figure 11b). L'IFX était préféré à l'ADA principalement chez les patients habitant à moins de 30 minutes du centre de référence (34,3% contre 17,4%). Au contraire, l'ADA était plutôt prescrit chez les patients habitant à plus de 30 minutes du centre de référence (8,6% dans le groupe 1 contre 10,9% dans le groupe 2), sans qu'il n'y ait de différence significative entre les groupes ($p>0,05$)

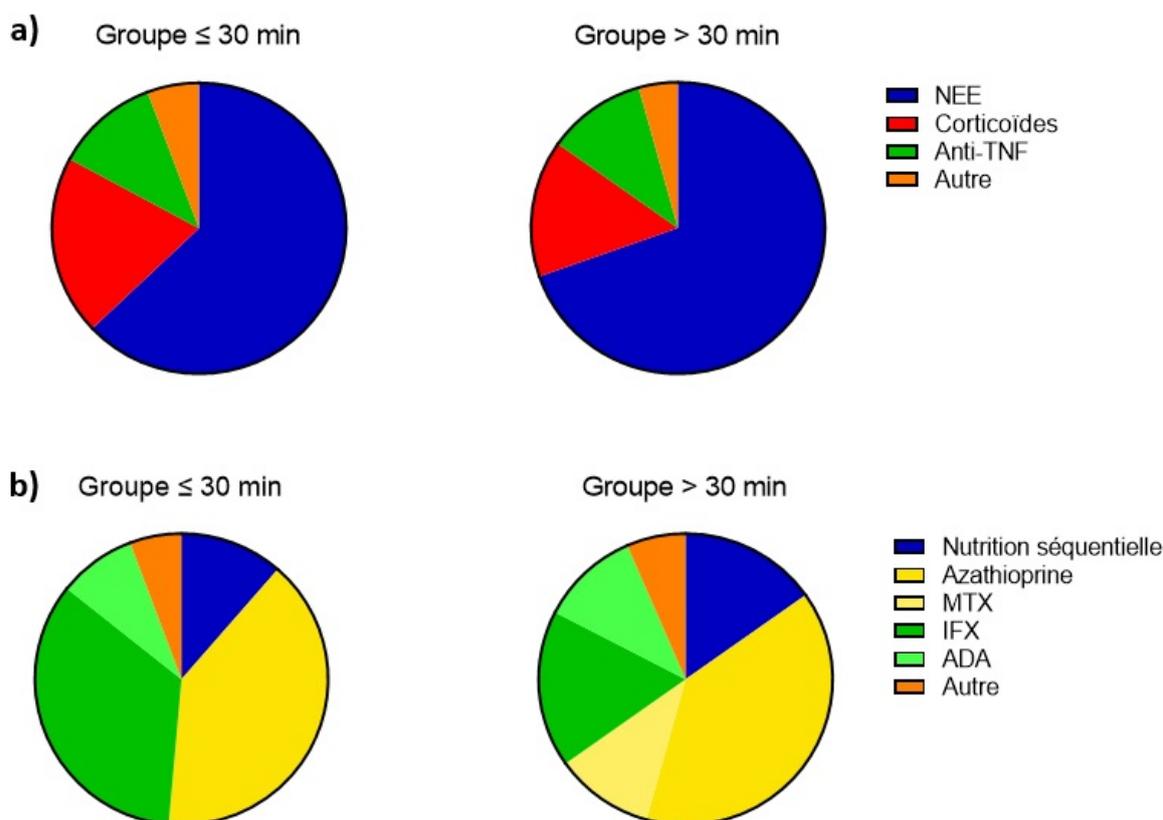


Figure 11 : Traitement de la MC en fonction de la répartition géographique. 11a : Traitement d'induction débuté au diagnostic : nutrition entérale exclusive (NEE), corticoïdes, anti-TNF ou autre. 11b : Premier traitement d'entretien débuté : nutrition séquentielle, immunomodulateur (azathioprine ou méthotrexate (MTX), anti-TNF (infliximab (IFX) ou adalimumab (ADA)) ou autre.

Une consultation précoce dans les 15 jours suivant le diagnostic a été réalisée chez 25,7% des enfants du groupe 1 contre 32,6% des enfants du groupe 2 ; $p=0,50$ (figure 12).

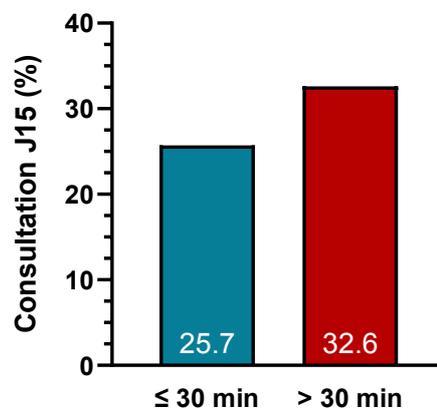


Figure 12 : Réalisation d'une consultation précoce dans les 15 jours suivant le diagnostic.

A trois mois du diagnostic il y avait 71,4% des patients en rémission dans le groupe 1, 14,3% rapportaient une amélioration des symptômes sans rémission et 14,3% étaient en poussée de leur maladie. Dans le groupe 2, 65,2% étaient en rémission, 8,7% rapportaient une amélioration des symptômes cliniques sans rémission, et 26,1% présentaient une poussée de leur maladie. Bien que ces données ne soient pas significatives ($p=0,37$), les résultats tendent vers une amélioration du taux de rémission dans le groupe le plus proche du centre de référence (groupe 1). De la même manière, le taux de rechute semble être plus élevé dans le groupe le plus éloigné du centre de référence (groupe 2).

A 1 an du diagnostic, 82,9% des enfants sont en rémission dans le groupe 1 contre 78,3% dans le groupe 2. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ; $p=0,78$ (figure 13).

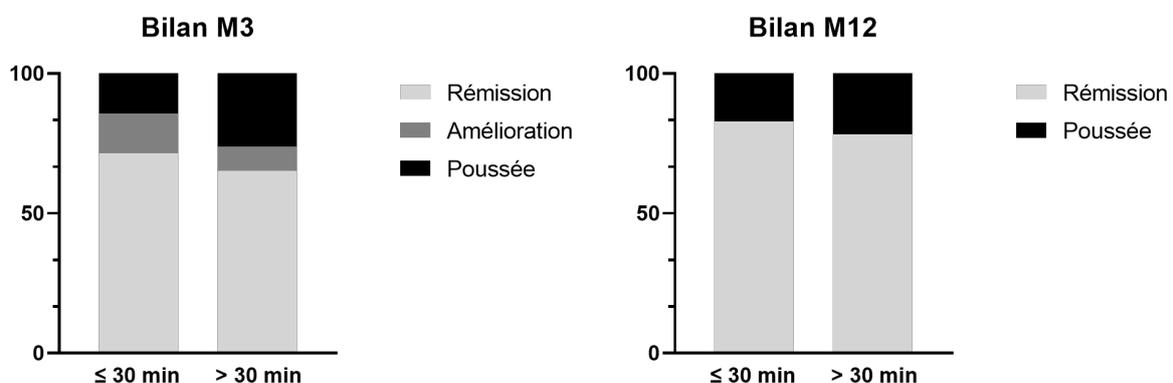


Figure 13 : Bilan réalisé à 3 mois (M3) puis à 1 an (M12) du diagnostic

Tableau 8 : Prise en charge et évolution de la MC

	≤ 30 minutes n=35 (43%)	> 30 minutes n=46 (57%)	<i>p value</i>
Traitement induction, n			0,78
NEE	22 (62,9)	32 (69,6)	
Corticoïdes	7 (20)	7 (15,2)	
Anti-TNF	4 (11,4)	5 (10,9)	
Autre	2 (5,7)	2 (4,3)	
Traitement d'entretien, n			0,42
Nutrition séquentielle	4 (11,4)	7 (15,2)	
AZA seule	14 (40)	18 (39,1)	
MTX	0 (0)	5 (10,9)	
Anti-TNF	15 (42,9)	13 (28,3)	
ADA	3 (8,6)	5 (10,9)	
IFX	12 (34,3)	8 (17,4)	
Autre	2 (5,7)	3 (6,5)	
Consultation à J15, M	9 (25,7)	15 (32,6)	0,50
Bilan à 3 mois, n			0,37
Rémission	25 (71,4)	30 (65,2)	
Amélioration	5 (14,3)	4 (8,7)	
Rechute	5 (14,3)	12 (26,1)	
Bilan à 1 an, n			0,78
Rémission	29 (82,9)	36 (78,3)	
Absence de rémission	6 (17,1)	10 (21,7)	

n = fréquence (%) ; M = médiane (IQR)

DISCUSSION

Cette étude n'a pas mis en évidence de lien statistiquement significatif entre l'éloignement géographique du centre de référence et le risque de rechute. De la même manière, le taux de rémission n'était pas impacté par la distance éloignant le domicile du centre de référence. Les enfants habitant à plus de 30 minutes du centre de référence (groupe 2) n'avaient pas une maladie plus sévère que ceux habitant plus près (groupe 1), et ont consulté dans un délai identique. Ainsi, l'éloignement géographique du centre de référence ne semble pas avoir d'impact sur la prise en charge des enfants atteints de maladie de Crohn, au sein de notre région. Bien que ces résultats ne soient pas significatifs, on observe une tendance à une majoration du délai de rémission clinique et biologique et une décroissance plus lente de la CF dans le groupe le plus éloigné du centre de référence. Les données de notre étude étaient concordantes avec les données de la littérature : le taux de rechute était de 48% à 2 ans dans notre cohorte tout groupe confondu contre 48-50% dans les 1 à 3 ans suivant le diagnostic selon les études⁷⁵⁻⁷⁷ ; le taux de rémission est de 80% à 1 an, similaire aux données actuelles⁷⁸. On retrouve cependant une prévalence moins importante des formes sténosantes B2 et pénétrantes B3 au diagnostic dans notre cohorte.

Nous avons vu que de nombreuses études ont mis en évidence le délai de prise en charge et le délai d'introduction du traitement comme facteurs clés dans la prise en charge des MICI, afin de proposer une prise en charge précoce et intensive de la maladie. Le délai diagnostique de notre cohorte est similaire, voire inférieur aux données publiées en France (délai diagnostique médian de 4 mois dans le groupe ≤ 30 minutes et de 3 mois et 17 jours dans le groupe > 30 minutes ; délai moyen de 5 mois dans l'étude de Nahon et al.⁷⁰ ; délai moyen de 3 mois dans le registre EPIMAD⁶). L'absence de retard diagnostique chez les enfants les plus éloignés du centre de référence peut donc expliquer en partie l'absence d'impact négatif de l'éloignement géographique dans notre cohorte sur l'évolution de la MC. L'organisation des soins dans la région est coordonnée entre le CHU et les centres périphériques, et semble donc propice à une évaluation rapide des enfants suspects de MICI au sein du centre de référence. Il n'y a donc pas d'arguments à première vue pour modifier la filière des patients adressés pour une première consultation au CHU.

En ce qui concerne la présence de complications digestives au sein de notre cohorte, on observe une augmentation de la prévalence dans le groupe le plus proche de l'hôpital avec 25,7% de complications dans le groupe ≤ 30 minutes contre 10,9% dans le groupe > 30 minutes, en faveur d'une maladie plus sévère dans le groupe le plus proche de l'hôpital. L'organisation des soins au sein de l'agglomération toulousaine peut expliquer cette différence. En effet, deux gastropédiatres exercent en libéral sur Toulouse. Du fait de leur mode d'exercice (en consultation uniquement, pas d'hospitalisation de jour au sein de la structure), elles suivent préférentiellement les enfants présentant une MC légère à modérée, sans nécessité de recours à une biothérapie, dont l'organisation n'est pas possible en dehors du CHU (exception faite de l'ADA qui reste disponible également en libéral). Ainsi, la proportion d'enfants du groupe 1 dont la maladie est sévère, groupe où par définition l'incidence des complications est plus élevée, est majoritairement suivie à l'Hôpital des enfants, ce qui peut donc expliquer cette différence.

Par ailleurs, il nous est difficile d'obtenir des prélèvements de selles pour réaliser un dosage de la CF chez nos patients. En effet, seulement 13 enfants du groupe 1 et 15 enfants du groupe 2 ont un dosage de la CF entre 3 et 6 mois après le diagnostic. De plus, peu d'enfants sont en rémission (CF $< 250 \mu\text{g/g}$) à 12 et 24 mois du diagnostic (à 12 mois, groupe 1 : 10 enfants en rémission/25 dosages de CF vs 11/33 pour le groupe 2 ; à 24 mois, groupe 1 : 14/28 vs 16/35 pour le groupe 2). Cela peut en partie s'expliquer par le motif du dosage de CF. En effet, en cas de poussée, les enfants et leur famille semblent être plus enclin à apporter des selles du fait de la mauvaise évolution de la pathologie. Par contre, lors du bilan annuel et en particulier si l'enfant est en rémission clinique, les oublis sont fréquents car le prélèvement peut être jugé moins nécessaire par l'enfant et/ou sa famille. Le motif de dosage de la CF n'a pas été recueilli au cours de notre étude, mais une collecte réalisée préférentiellement en cas de poussée pourrait expliquer les résultats.

Enfin, il semble également difficile d'interpréter les données thérapeutiques puisque notre cohorte reprend tous les patients suivis pour une MC sur les 10 dernières années. La modification de l'arsenal thérapeutique disponible pour la MC, avec le développement plus récent des biothérapies ne permet pas une interprétation fiable de ces données. En effet, l'infliximab a obtenu son AMM pour la MC de l'adulte en 2000, et l'adalimumab en 2007, avec une extension progressive de l'AMM en pédiatrie. Une analyse en sous groupes sur les

5 dernières années pourrait être intéressante, mais reste limitée par le faible nombre de patients dans chaque groupe.

Peu d'études s'intéressent à l'impact des disparités de santé sur la prise en charge des maladies chroniques et en particulier des MICI. Pour autant, des données similaires ont pu être retrouvées dans la littérature récente. Benchimol et al. ont mis en évidence au Canada un lien significatif entre les difficultés d'accès aux soins et l'augmentation du taux d'hospitalisation. Cette association était particulièrement marquée dans les catégories d'âge les plus élevées (adultes de plus de 65 ans principalement) mais finalement peu en pédiatrie (particulièrement chez les enfants de moins de 10 ans)⁵⁹. En effet, la structuration des soins est différente en pédiatrie, plus axée sur un centre de référence pilotant un réseau secondaire, au vu du petit nombre de patients pris en charge pour la pathologie. Peu de gastropédiatres exercent de surcroît hors du CHU dans notre région, avec seulement deux gastropédiatres dans le centre ville de Toulouse. Les familles semblent également plus enclines à voyager loin pour les soins de leurs enfants, contrairement aux personnes plus âgées pour leur propre santé. L'étude Suisse de Grob et al. semble également confirmer ces données et ne montre pas d'impact de l'éloignement géographique sur l'évolution des MICI⁷⁹. En effet, l'analyse du délai diagnostique, de la sévérité de la maladie et du taux de prise en charge chirurgicale ne sont sensiblement pas différents entre les deux groupes. Contrairement à l'étude précédente Canadienne, la Suisse bénéficie d'une superficie semblable à la nôtre (41 285 km² pour la Suisse ; 45 348 km² pour la région Midi-Pyrénées). Néanmoins, la Suisse compte près de 6 fois plus de centres de soins spécialisés que la région Midi-Pyrénées, l'accès semble donc y être plus aisé. En effet, la plus grande distance du centre de référence est estimée à 49,2 km dans la cohorte Suisse contre 225 km dans notre cohorte ; la distance médiane dans le groupe le plus éloigné est de 45,8 km dans la cohorte Suisse contre 84,7 km dans notre cohorte.

Ainsi, nous n'avons pas mis en évidence d'impact négatif de l'éloignement géographique sur notre cohorte : les enfants habitant le plus loin du centre de référence semblent donc avoir une qualité de soin identique à ceux vivant plus près. Toutefois, cette problématique récente de l'impact des inégalités géographiques dans l'accès aux soins nous amène ainsi à repenser nos pratiques habituelles.

A l'aire des nouvelles technologies se développent aujourd'hui des applications digitales disponibles sur smartphone permettant une meilleure compréhension et une meilleure gestion de sa maladie. Elles peuvent être utiles pour l'éducation thérapeutique, le monitoring du traitement mais également pour le suivi de la maladie⁸⁰. Ces applications ont donc pour but d'accompagner et d'améliorer le quotidien de tous les patients atteints de MICI, y compris les patients les plus éloignés du centre de référence. Dans un essai contrôlé randomisé, Cross et al. ont étudié l'impact de l'application digitale « TELE-IBD » dans le suivi de 348 patients connus pour une MICI. Les patients recevaient soit des messages via l'application (de façon hebdomadaire ou bimensuelle) soit le suivi habituel. Ils ont ainsi pu mettre en évidence une diminution du nombre d'hospitalisations liée à la maladie dans le groupe TELE-IBD (évaluation du taux d'hospitalisation pour 100 personnes : augmentation du taux estimé à 14,7% avant prise en charge à 16,4% après prise en charge dans le groupe contrôle ; diminution dans les groupes TELE-IBD de 24,3% à 14,4% (messages hebdomadaires) et de 24,1% à 9,8% (messages bimensuels)). Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les groupes sur l'activité de la maladie⁸¹. De la même manière, l'application « myIBDcoach », évaluée par De Jong et al, montre une diminution significative du nombre d'admissions à l'hôpital à 12 mois avec un impact sur la prévention des complications et la qualité de vie⁸². En France, L'AFA (Association François Aupetit Crohn RCH France), unique association nationale soutenant les malades de Crohn et de RCH, a également mis en place une nouvelle application « MICI Connect » destinée aux patients et à leur famille. Cette application permet d'une part un accès à l'information pour tous, des conseils personnalisés, et le suivi de la maladie en collaboration avec le médecin référent grâce à l'instauration d'un carnet de santé digital. Ces nouvelles applications semblent donc pouvoir être un bénéfice supplémentaire pour les patients dans la prise en charge de leur maladie. Néanmoins, l'adhérence des patients à ce type de prise en charge reste à évaluer, mais il semblerait que dans une population pédiatrique, l'utilisation de nouvelles technologies digitales pourrait améliorer la compréhension de la maladie et l'adhérence au traitement. Des études complémentaires en vie réelle semblent nécessaires pour valider l'intérêt de ces pratiques dans le suivi des patients MICI.

Dans le même registre, les technologies relatives à la santé numérique se développent depuis les 10 dernières années⁸³, et plus encore depuis la pandémie du Coronavirus (COVID-19). Pendant plusieurs mois, la téléconsultation a donc remplacé les

consultations traditionnelles en face à face. Une évaluation des pratiques a montré un indice de satisfaction supérieur à 90% chez les patients ayant bénéficié de consultations téléphoniques entre mars et avril 2020, alors que seulement 20% des patients suivis pour une MICI auraient préféré une consultation traditionnelle face à face^{84,85}. Le développement de la téléconsultation pourrait donc être bénéfique pour les populations les plus éloignées du centre de référence. Au Canada, un programme de télémédecine (The PACE Telemedecin Program) a déjà été mis en place entre 1999 et 2008. Le but était de proposer des consultations rapides aux nouveaux patients et aux patients symptomatiques les plus éloignés du centre de référence, afin de favoriser la prise en charge précoce de la maladie⁸⁶. La télémédecine permet donc de faciliter l'accès aux soins, et semble particulièrement intéressante dans les régions rurales ou les plus reculées avec un impact significatif sur la diminution du temps et du coût du trajet⁸⁰. Une nouvelle organisation des soins pourrait donc être envisagée afin d'intégrer la téléconsultation aux pratiques usuelles, tout en maintenant la multidisciplinarité des soins. Le suivi pourrait alors être orienté en fonction des caractéristiques des patients (lieu de vie, sévérité de la maladie entre autres)^{85,87}. Des études récentes s'intéressant plus précisément à l'implémentation de la télémédecine dans le suivi des MICI pédiatriques sont en cours⁸⁸⁻⁹⁰.

Notre étude présente néanmoins plusieurs limites. La première concerne le faible nombre de patients inclus par rapport aux autres études nationales s'intéressant aux disparités de santé. Bien que notre cohorte bénéficie d'une taille conséquente comparée aux études de MC pédiatriques du fait de la faible incidence de la maladie, elle ne permet néanmoins pas de conclure à des résultats définitifs en ce qui concerne la prise en charge de ces patients.

Par ailleurs, le caractère rétrospectif de l'étude limite l'interprétation de certains résultats. Des données sont manquantes, en particulier pour l'évaluation du score wPCDAI. En effet la VS n'était pas réalisée de manière systématique dans notre centre sur les 10 dernières années. Nous n'avons donc pu calculer ce score que chez 22 enfants du groupe 1 et 26 enfants du groupe 2. Par ailleurs, le score HB utilise uniquement des paramètres cliniques, plus subjectifs ; il est donc moins précis dans l'évaluation de la sévérité de la maladie que le score wPCDAI. Ces modalités peuvent donc, en partie, expliquer l'importante différence d'évaluation de la maladie au diagnostic (quelque soit le groupe, le score HB est à

7 au diagnostic retrouvant une maladie légère contre un score wPCDAI > 57,5 en faveur d'une maladie sévère).

Par ailleurs, il existe également un biais de sélection puisque nous n'avons inclus que les enfants suivis pour une maladie de Crohn au sein du CHU de Toulouse. Une partie des enfants est en effet suivie par deux gastropédiatres exerçant en libéral ; certains, souvent plus âgés, peuvent aussi être suivis en centre hospitalier périphérique par des gastroentérologues adultes. A ce jour, aucun gastropédiatre n'exerce en centre hospitalier périphérique dans la région. Les enfants suivis hors CHU présentent le plus souvent une MC légère à modérée qui ne nécessite pas de traitement par biothérapie.

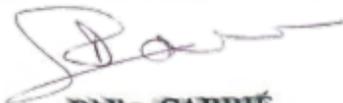
Les distances et durées de transport sont également moins importantes dans notre étude que celles des deux études nord-américaines. Dans l'étude de Boston, les distances du groupe le plus éloigné du centre de référence étaient de 80 à 100 km. Au Canada, les distances sont encore plus importantes au vu de l'étendue du territoire (9,985 millions de km²). Dans notre cohorte, la distance médiane du groupe le plus éloigné est de 84,7 km, avec un temps de trajet médian de seulement 60 minutes.

CONCLUSION

Chez l'enfant, la maladie de Crohn est une maladie rare mais son incidence est en augmentation en Europe et dans le monde. Une prise en charge précoce et intensive est nécessaire pour mettre en rémission la maladie et prévenir la survenue de complications. Cette prise en charge est coordonnée par des centres de référence des maladies rares, ce qui permet des soins optimisés, mais induit en contrepartie une augmentation de la distance nécessaire pour accéder aux soins, et donc des disparités spatiales de santé.

Toutefois, les résultats de notre travail ne mettent pas en évidence d'impact négatif de l'éloignement géographique du centre de référence sur les enfants atteints de MC en Midi-Pyrénées. Il semble néanmoins intéressant d'évaluer de nouvelles pratiques, en santé numérique, afin de proposer un suivi personnalisé à chaque famille en fonction de ses contraintes géographiques.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan


Didier CARRIÉ

Professeur Y. CHAIX
NEUROLOGIE
Hôpital des Enfants
CHU TOULOUSE

YVES CHAIX
Le Président du Jury

Toulouse
29.03.2022



BIBLIOGRAPHIE

1. Roberts, S. E. *et al.* A Systematic Review and Meta-analysis of Paediatric Inflammatory Bowel Disease Incidence and Prevalence Across Europe. *J Crohns Colitis* **14**, 1119–1148 (2020).
2. Eszter Müller, K., Laszlo Lakatos, P., Papp, M. & Veres, G. Incidence and paris classification of pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract* **2014**, 904307 (2014).
3. Van Rheenen, P. F. *et al.* The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis* **jjaa161** (2020).
4. Benchimol, E. I. *et al.* Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends: *Inflammatory Bowel Diseases* **17**, 423–439 (2011).
5. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* **5**, 17–30 (2020).
6. Gower-Rousseau, C. *et al.* Epidemiology of inflammatory bowel diseases: New insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Digestive and Liver Disease* **45**, 89–94 (2013).
7. Burisch, J. *et al.* East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* **63**, 588–597 (2014).
8. Zhang, Y.-Z. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *WJG* **20**, 91 (2014).
9. Michielan, A. & D'Incà, R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm* **2015**, (2015).
10. Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J.-F. & Peyrin-Biroulet, L. Crohn's disease. *Lancet* **389**, 1741–1755 (2017).
11. Ruemmele, F. M. *et al.* Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis* **8**, 1179–1207 (2014).
12. Al Nabhani, Z., Dietrich, G., Hugot, J.-P. & Barreau, F. Nod2: The intestinal gate keeper. *PLoS Pathog* **13**, e1006177 (2017).
13. Nigro, G., Rossi, R., Commere, P.-H., Jay, P. & Sansonetti, P. J. The cytosolic bacterial peptidoglycan sensor Nod2 affords stem cell protection and links microbes to gut epithelial regeneration. *Cell Host Microbe* **15**, 792–798 (2014).
14. Andersson, R. E., Olaison, G., Tysk, C. & Ekbom, A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* **124**, 40–46 (2003).
15. Shaw, S. Y., Blanchard, J. F. & Bernstein, C. N. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* **105**, 2687–2692 (2010).
16. Gajendran, M., Loganathan, P., Catinella, A. P. & Hashash, J. G. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon* **64**, 20–57 (2018).
17. Vernier-Massouille, G. *et al.* Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* **135**, 1106–1113 (2008).
18. de Bie, C. I. *et al.* Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry. *Inflamm Bowel Dis* **19**, 378–385 (2013).

19. Dhaliwal, J. *et al.* Phenotypic Variation in Paediatric Inflammatory Bowel Disease by Age: A Multicentre Prospective Inception Cohort Study of the Canadian Children IBD Network. *J Crohns Colitis* **14**, 445–454 (2020).
20. Harvey, R. F. & Bradshaw, J. M. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* **1**, 514 (1980).
21. Hyams, J. S. *et al.* Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **12**, 439–447 (1991).
22. Turner, D. *et al.* Mathematical weighting of the pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) and comparison with its other short versions. *Inflamm Bowel Dis* **18**, 55–62 (2012).
23. Levine, A. *et al.* ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **58**, 795–806 (2014).
24. Maaser, C. *et al.* ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *Journal of Crohn's and Colitis* **13**, 144-164K (2019).
25. Bronsky, J. *et al.* Diagnostic and Therapeutic Approach in Paediatric Inflammatory Bowel Diseases: Results from a Clinical Practice Survey. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **68**, 676–683 (2019).
26. Levine, A. *et al.* Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* **17**, 1314–1321 (2011).
27. Ziv-Baran, T. *et al.* Response to treatment is more important than disease severity at diagnosis for prediction of early relapse in new-onset paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* **48**, 1242–1250 (2018).
28. Pigneur, B. *et al.* Mucosal Healing and Bacterial Composition in Response to Enteral Nutrition Vs Steroid-based Induction Therapy-A Randomised Prospective Clinical Trial in Children With Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* **13**, 846–855 (2019).
29. Borrelli, O. *et al.* Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* **4**, 744–753 (2006).
30. Jongsma, M. M. E. *et al.* First-line treatment with infliximab versus conventional treatment in children with newly diagnosed moderate-to-severe Crohn's disease: an open-label multicentre randomised controlled trial. *Gut* **71**, 34–42 (2022).
31. Neurath, M. F. & Travis, S. P. L. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* **61**, 1619–1635 (2012).
32. Zittan, E. *et al.* Low Fecal Calprotectin Correlates with Histological Remission and Mucosal Healing in Ulcerative Colitis and Colonic Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* **22**, 623–630 (2016).
33. Kopylov, U. *et al.* Fecal calprotectin for the prediction of small-bowel Crohn's disease by capsule endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **28**, 1137–1144 (2016).
34. Heida, A., Park, K. T. & van Rhee, P. F. Clinical Utility of Fecal Calprotectin Monitoring in Asymptomatic Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Practical Guide. *Inflamm Bowel Dis* **23**, 894–902 (2017).
35. Colombel, J.-F. *et al.* Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* **390**, 2779–2789 (2017).
36. D'Haens, G. *et al.* Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* **18**, 2218–2224 (2012).

37. Weinstein-Nakar, I. *et al.* Associations Among Mucosal and Transmural Healing and Fecal Level of Calprotectin in Children With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* **16**, 1089-1097.e4 (2018).
38. Fiorino, G., Bonifacio, C., Allocca, M. & Danese, S. Impact of therapies on bowel damage in Crohn's disease. *United European Gastroenterol J* **8**, 410–417 (2020).
39. Solberg, I. C. *et al.* Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* **5**, 1430–1438 (2007).
40. Cosnes, J. *et al.* Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* **8**, 244–250 (2002).
41. Zisman, T. L. & Rubin, D. T. Colorectal cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* **14**, 2662–2669 (2008).
42. Shah, S. C. & Itzkowitz, S. H. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management. *Gastroenterology* **162**, 715-730.e3 (2022).
43. Gourdonneau, A. *et al.* Clinical Remission and Psychological Management are Major Issues for the Quality of Life in Pediatric Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **72**, 74–79 (2021).
44. Cosnes, J., Gower-Rousseau, C., Seksik, P. & Cortot, A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* **140**, 1785–1794 (2011).
45. Ricciuto, A. *et al.* Predicting Outcomes in Pediatric Crohn's Disease for Management Optimization: Systematic Review and Consensus Statements From the Pediatric Inflammatory Bowel Disease-Ahead Program. *Gastroenterology* **160**, 403-436.e26 (2021).
46. Pariente, B. *et al.* Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis* **17**, 1415–1422 (2011).
47. Fiorino, G. *et al.* Bowel Damage as Assessed by the Lémann Index is Reversible on Anti-TNF Therapy for Crohn's Disease. *ECCOJC* **9**, 633–639 (2015).
48. Van Limbergen, J. *et al.* Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* **135**, 1114–1122 (2008).
49. Levine, A. Pediatric inflammatory bowel disease: is it different? *Dig Dis* **27**, 212–214 (2009).
50. Pigneur, B. *et al.* Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis* **16**, 953–961 (2010).
51. Borren, N. Z. *et al.* Distance to Specialist Care and Disease Outcomes in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* **23**, 1234–1239 (2017).
52. Kelly, C., Hulme, C., Farragher, T. & Clarke, G. Are differences in travel time or distance to healthcare for adults in global north countries associated with an impact on health outcomes? A systematic review. *BMJ Open* **6**, e013059 (2016).
53. Nguyen, G. C. & Steinhart, A. H. Nationwide patterns of hospitalizations to centers with high volume of admissions for inflammatory bowel disease and their impact on mortality. *Inflamm Bowel Dis* **14**, 1688–1694 (2008).
54. Ananthakrishnan, A. N., McGinley, E. L. & Binion, D. G. Does it matter where you are hospitalized for inflammatory bowel disease? A nationwide analysis of hospital volume. *Am J Gastroenterol* **103**, 2789–2798 (2008).
55. Murthy, S. K., Steinhart, A. H., Timmouth, J., Austin, P. C. & Nguyen, G. C. Impact of gastroenterologist care on health outcomes of hospitalised ulcerative colitis patients. *Gut* **61**, 1410–1416 (2012).
56. Kaplan, G. G. *et al.* Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. *Gastroenterology* **134**, 680–687 (2008).

57. Law, C. C. Y. *et al.* Impact of Specialized Inpatient IBD Care on Outcomes of IBD Hospitalizations: A Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis* **22**, 2149–2157 (2016).
58. Soon, I. S. *et al.* The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* **12**, 51 (2012).
59. Benchimol, E. I. *et al.* Rural and Urban Residence During Early Life is Associated with Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Inception and Birth Cohort Study. *Am J Gastroenterol* **112**, 1412–1422 (2017).
60. Benchimol, E. I., To, T., Griffiths, A. M., Rabeneck, L. & Guttman, A. Outcomes of pediatric inflammatory bowel disease: socioeconomic status disparity in a universal-access healthcare system. *J Pediatr* **158**, 960-967.e1–4 (2011).
61. Xu, F., Carlson, S. A., Liu, Y. & Greenlund, K. J. Urban-Rural Differences in Health Care Utilization for Inflammatory Bowel Disease in the USA, 2017. *Dig Dis Sci* (2021).
62. Fayet, Y. *et al.* Beyond the map: evidencing the spatial dimension of health inequalities. *Int J Health Geogr* **19**, 46 (2020).
63. Karunanayake, C. P. *et al.* Access to Specialist Care in Rural Saskatchewan: The Saskatchewan Rural Health Study. *Healthcare (Basel)* **3**, 84–99 (2015).
64. Ambroggi, M., Biasini, C., Del Giovane, C., Fornari, F. & Cavanna, L. Distance as a Barrier to Cancer Diagnosis and Treatment: Review of the Literature. *Oncologist* **20**, 1378–1385 (2015).
65. Fayet, Y. *et al.* Determinants of the access to remote specialised services provided by national sarcoma reference centres. *BMC Cancer* **21**, 631 (2021).
66. Benchimol, E. I. *et al.* Rural and urban disparities in the care of Canadian patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Clin Epidemiol* **10**, 1613–1626 (2018).
67. Torres, J. *et al.* ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn’s Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn’s and Colitis* **14**, 4–22 (2020).
68. Schoepfer, A. M. *et al.* Diagnostic Delay in Crohn’s Disease Is Associated With a Complicated Disease Course and Increased Operation Rate. *American Journal of Gastroenterology* **108**, 1744–1753 (2013).
69. Vavricka, S. R. *et al.* Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* **18**, 496–505 (2012).
70. Nahon, S. *et al.* Diagnostic delay in a French cohort of Crohn’s disease patients. *J Crohns Colitis* **8**, 964–969 (2014).
71. D’Haens, G. Anti-TNF-alpha treatment strategies: results and clinical perspectives. *Gastroenterol Clin Biol* **33 Suppl 3**, S209-216 (2009).
72. Etchevers, M. J., Aceituno, M. & Sans, M. Are we giving azathioprine too late? The case for early immunomodulation in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* **14**, 5512–5518 (2008).
73. Walters, T. D. *et al.* Increased effectiveness of early therapy with anti-tumor necrosis factor- α vs an immunomodulator in children with Crohn’s disease. *Gastroenterology* **146**, 383–391 (2014).
74. Gilletta, C. *et al.* Changes in the Lémann Index Values During the First Years of Crohn’s Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* **13**, 1633-1640.e3 (2015).
75. Hojsak, I., Pavić, A. M., Mišak, Z. & Kolaček, S. Risk factors for relapse and surgery rate in children with Crohn’s disease. *Eur J Pediatr* **173**, 617–621 (2014).
76. Chauhan, N., Khan, H. H., Kumar, S. & Lyons, H. Clinical Variables as Predictors of First Relapse in Pediatric Crohn’s Disease. *Cureus* **11**, e4980 (2019).

77. Sassine, S. *et al.* Risk Factors of Clinical Relapses in Pediatric Luminal Crohn's Disease, a Retrospective Cohort Study. *Am J Gastroenterol* (2022).
78. Buchanan, E. *et al.* The use of exclusive enteral nutrition for induction of remission in children with Crohn's disease demonstrates that disease phenotype does not influence clinical remission. *Aliment Pharmacol Ther* **30**, 501–507 (2009).
79. Grob, L. *et al.* Effect of distance to specialist care for the diagnosis and disease outcome of inflammatory bowel disease in the Swiss inflammatory bowel disease cohort study. *Therap Adv Gastroenterol* **13**, 1756284819895217 (2020).
80. Majidova, K., Handfield, J., Kafi, K., Martin, R. D. & Kubinski, R. Role of Digital Health and Artificial Intelligence in Inflammatory Bowel Disease: A Scoping Review. *Genes (Basel)* **12**, 1465 (2021).
81. Cross, R. K. *et al.* A Randomized Controlled Trial of TELEmedicine for Patients with Inflammatory Bowel Disease (TELE-IBD). *Am J Gastroenterol* **114**, 472–482 (2019).
82. de Jong, M. J. *et al.* Telemedicine for management of inflammatory bowel disease (myIBDcoach): a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* **390**, 959–968 (2017).
83. Jackson, B. D., Gray, K., Knowles, S. R. & De Cruz, P. EHealth Technologies in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *ECCOJC* **10**, 1103–1121 (2016).
84. Taxonera, C. *et al.* Innovation in IBD Care During the COVID-19 Pandemic: Results of a Cross-Sectional Survey on Patient-Reported Experience Measures. *Inflamm Bowel Dis* **27**, 864–869 (2021).
85. Jones, J. L. *et al.* Crohn's and Colitis Canada's 2021 Impact of COVID-19 and Inflammatory Bowel Disease in Canada: Health Care Delivery During the Pandemic and the Future Model of Inflammatory Bowel Disease Care. *J Can Assoc Gastroenterol* **4**, S61–S67 (2021).
86. Habashi, P., Bouchard, S. & Nguyen, G. C. Transforming Access to Specialist Care for Inflammatory Bowel Disease: The PACE Telemedicine Program. *J Can Assoc Gastroenterol* **2**, 186–194 (2019).
87. Lees, C. W., Regueiro, M. & Mahadevan, U. Innovation in Inflammatory Bowel Disease Care During the COVID-19 Pandemic: Results of a Global Telemedicine Survey by the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* **159**, 805-808.e1 (2020).
88. Carlsen, K. *et al.* Self-managed eHealth Disease Monitoring in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Controlled Trial. *Inflamm Bowel Dis* **23**, 357–365 (2017).
89. Carlsen, K., Frederiksen, N. W. & Wewer, V. Integration of eHealth Into Pediatric Inflammatory Bowel Disease Care is Safe: 3 Years of Follow-up of Daily Care. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **72**, 723–727 (2021).
90. Michel, H. K., Maltz, R. M., Boyle, B., Donegan, A. & Dotson, J. L. Applying Telemedicine to Multidisciplinary Pediatric Inflammatory Bowel Disease Care. *Children (Basel)* **8**, 315 (2021).

Impact de l'éloignement géographique du centre de référence sur la prise en charge et l'évolution des enfants atteints de maladie de Crohn : résultats d'une étude rétrospective en Midi-Pyrénées.

RESUME EN FRANÇAIS :

Introduction : La maladie de Crohn est une maladie rare dont la prise en charge précoce contribue à la bonne évolution de la pathologie. L'organisation nationale coordonnée par un centre de référence permet d'optimiser les soins mais induit des disparités géographiques de santé.

Matériels et méthodes : Cette étude rétrospective avait pour objectif d'étudier l'impact de l'éloignement géographique sur le nombre de rechute et l'évolution des enfants suivis pour maladie de Crohn à l'Hôpital des Enfants de Toulouse entre 2010 et 2020.

Résultats : 81 enfants ont été inclus dans l'étude : 35 habitaient dans un périmètre de 30 minutes de l'hôpital et 46 à plus de 30 minutes. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en terme de rechute, d'évolution et de prise en charge de la maladie entre les deux groupes.

Conclusion : L'organisation régionale de la prise en charge de la maladie de Crohn semble efficace et permet de proposer à tous un suivi similaire malgré les disparités spatiales de santé en terme d'éloignement géographique, afin de concourir à la bonne évolution de la maladie.

Impact of geographical distance from the reference center on management and evolution of pediatric Crohn's disease

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée en pédiatrie

MOTS-CLÉS : Maladie de Crohn, pédiatrie, épidémiologie, centre de référence, accès aux soins, éloignement géographique.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Pr Emmanuel MAS