



HAL
open science

Maladie de Crohn : rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement du patient

Maxime Briant

► **To cite this version:**

Maxime Briant. Maladie de Crohn : rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement du patient. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03684499

HAL Id: dumas-03684499

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03684499>

Submitted on 1 Jun 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 12 MAI 2022

PAR

Mr BRIANT Maxime

Né le 24 Février 1997 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

MALADIE DE CROHN : RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS L'ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT

JURY :

Président : Mme ESTEVE Marie-Anne

Membres : Mme CERINI Claire, Maître de Conférence
M RUSSO Bernard, Docteur en Pharmacie

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTO GAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIUO-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
----------------------------------------------	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury,

A ma présidente de thèse, Mme Marie-Anne ESTEVE, pour avoir accepté de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A ma maitre de thèse, Mme Claire CERINI, pour votre gentillesse, votre disponibilité et la liberté que vous m'avez accordée dans la rédaction de cette thèse.

A mon maitre de stage, Mr RUSSO Bernard, pour tout ce que tu m'as appris pendant le stage, ta générosité et les nombreux moments de joie partagés à la pharmacie.

A ma famille et mes amis,

Pour m'avoir soutenu durant toutes ces années et pour avoir toujours cru en moi. Merci pour votre présence.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	7
SOMMAIRE	9
LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES TABLEAUX	12
LISTE DES ABREVIATIONS	13
INTRODUCTION	14
I. LA MALADIE DE CROHN	15
A. <i>ÉPIDÉMIOLOGIE</i>	15
B. <i>FACTEURS DE RISQUES</i>	17
1. Facteurs génétiques	17
2. Facteurs environnementaux	17
C. <i>SIGNES CLINIQUES</i>	19
1. Symptômes digestifs et généraux	19
2. Manifestations extra-digestives.....	19
D. <i>ÉVOLUTION, ACTIVITÉ ET COMPLICATIONS DE LA MALADIE</i>	21
1. Évolution de la maladie	21
2. Activité de la maladie	22
3. Complications	24
E. <i>DIAGNOSTIC</i>	25
1. Arguments cliniques	25
2. Arguments biologiques.....	25
3. Arguments endoscopiques.....	26
4. Arguments radiologiques	26
5. Arguments histologiques et diagnostic différentiel avec la rectocolite hémorragique.....	27
F. <i>TRAITEMENTS DISPONIBLES ET STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE</i>	29
1. Corticoïdes	29
2. Dérivés aminosalicylés	30
3. Immunomodulateurs hors biothérapies.....	31
4. Biothérapies	31
5. Thérapie cellulaire : Darvadstrocel.....	34
6. Chirurgie	35

7.	Sevrage tabagique.....	36
8.	Nutrition.....	36
9.	Stratégie de prise en charge du patient.....	36
G.	CAS PARTICULIERS : PÉDIATRIE ET GROSSESSE.....	40
1.	Pédiatrie.....	40
2.	Conception, Grossesse et Allaitement.....	42
II.	L'ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT À L'OFFICINE	45
A.	LE SEVRAGE TABAGIQUE.....	45
1.	« Repérer et aborder la question »	46
2.	« Evaluer la motivation »	47
3.	« Evaluer le niveau de dépendance physique ».....	48
4.	« Orienter certains fumeurs »	49
5.	« Proposer une stratégie ».....	50
6.	Les traitements nicotiques de substitution (TNS).....	51
7.	« Mettre en place un suivi »	53
B.	NUTRITHÉRAPIE.....	54
1.	Alimentation en phase aigue.....	54
2.	Alimentation en rémission.....	54
3.	Alimentation et dénutrition.....	55
4.	Alimentation et sténose.....	57
5.	Alimentation et corticothérapie.....	58
6.	Carences et suppléments.....	58
7.	Régime pauvre en FODMAPS (Fermentable by colonic bacteria Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols) 59	
8.	Conclusion.....	60
C.	CONSEILS ASSOCIÉS À LA DELIVRANCE DE BIOTHÉRAPIES.....	61
D.	VACCINATIONS	65
1.	Généralités	65
2.	La COVID-19.....	68
	CONCLUSION.....	70
	ANNEXES.....	71
	BIBLIOGRAPHIE.....	88
	SERMENT DE GALIEN.....	101

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Prévalence des MICI dans le monde (5)	15
Figure 2: Evolution du nombre d'inscrits en ALD 24 au cours du temps (11).....	16
Figure 3: Théorie pathogénique de la maladie de Crohn(23).....	18
Figure 4: Erythème noueux(38).....	20
Figure 5: Pyoderma gangrenosum(39)	20
Figure 6: Uvéite(38)	20
Figure 7: Visualisation d'une sténose iléale sur un transit de l'intestin grêle(60).....	24
Figure 8: Microscopie d'une muqueuse colique: granulome épithélioïde(flèche) avec infiltrat lymphoïde(72) .	28
Figure 9: Vue endoscopique (iléon) typique d'une maladie de Crohn: ulcérations superficielles sur une muqueuse saine(73)	28
Figure 10: Algorithme de traitement d'une maladie de Crohn active d'après les recommandations ECCO(103)	37
Figure 11: Echappement sous anti-TNF alpha: Arbre décisionnel selon les taux sériques(106)	38
Figure 12: arbre décisionnel post chirurgie de résection(107)	39
Figure 13: Conduite à tenir en cas de retard de croissance (109) DS : Déviation standard	41
Figure 14: Exemple d'une marche à suivre lors d'un dépistage (129)	46
Figure 15: Modélisation des différents stades de la motivation selon Prochaska et Di Clemente(133) adapté à l'officine par le Cespharm	47
Figure 16: Test de Fagerström simplifié en deux questions(129)	48
Figure 17: Les différentes méthodes d'aide au sevrage tabagique recommandées selon l'HAS(129)	50
Figure 18: Arbre décisionnel du soin nutritionnel de la SFNCM(146).....	56
Figure 19 : HUMIRA® spécialité de référence à base d'adalimumab, un anti-TNF alpha sous sa forme seringue(163).....	61
Figure 20: HUMIRA® sous sa forme stylo(163).....	61
Figure 21: Collecte et élimination du matériel d'injection usagé(164).....	63
Figure 22: Exemple d'une carte de traitement pour un patient traité par HUMIRA®	64
Figure 23: Description schématique d'un virion de SARS-CoV-2(175)	68
Figure 24: Pathologies à haut risque de formes graves COVID-19(180)	69

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Score CDAI(48).....	22
Tableau 2: Index de Harvey-Bradshaw(50)	23
Tableau 3: Diagnostic différentiel :Maladie de Crohn/rectocolite hémorragique	27
Tableau 4: Molécules et spécialités disponibles(80)	30
Tableau 5: Dose intraveineuse initiale de STELARA®(93)	34
Tableau 6: Utilisation des traitements contre MICI pendant la conception(114)	42
Tableau 7: Utilisation des traitements contre les MICI pendant la grossesse(114)	43
Tableau 8: Utilisation des traitements contre les MICI pendant l'allaitement(114)	44
Tableau 9:Causes de dénutrition et carences dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin(145) ...	55
Tableau 10: Manger sans FODMAPs en pratique(159)	60
Tableau 11: Calendrier simplifié des vaccinations 2021(169)	66
Tableau 12: Recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés dans le cadre d'un traitement pour une maladie inflammatoire chronique (172)	67

LISTE DES ABREVIATIONS

- ALD : Affection de longue durée
- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- CDAI : *Crohn Disease activity index*
- CNO : Compléments nutritionnels oraux
- ECCO : *European Crohn's and Colitis Organisation*
- ESGAR : *European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology*
- ESPEN : *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*
- HAS : Haute autorité de santé
- HPST : Hôpital, patient, santé, territoire
- MC : Maladie de Crohn
- MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
- NYHA : *New York Heart Association*
- RCH : Rectocolite hémorragique
- RCP : Résumé des caractéristiques du produit
- TNS : Traitements nicotiniques de substitution

INTRODUCTION

La maladie de Crohn fait partie du groupe des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) dans lequel on trouve également la rectocolite hémorragique (RCH) ainsi que des colites chroniques indéterminées. Actuellement en France, on estime le nombre de patients atteints d'une maladie de Crohn à 120 000(1).

Elle peut atteindre toutes les parties du tube digestif et présente une alternance entre des phases de poussées et des phases de rémissions asymptomatiques. L'intensité et la durée de chaque phase est très variable.

L'inflammation se situe le plus souvent au niveau du colon (colite), de l'iléon (iléite) ou encore les deux en même temps (iléocolite)(2).

En plus des manifestations intestinales, on peut trouver des symptômes extra-intestinaux notamment articulaires, oculaires ou cutanés.

L'origine de cette maladie serait multifactorielle avec l'intervention de facteurs environnementaux, immunologiques ainsi que des prédispositions génétiques(3).

Le but de cette thèse est de présenter quelques aspects de la prise en charge globale du patient dans lesquels le pharmacien d'officine peut jouer un rôle pour accompagner au mieux le patient atteint d'une maladie de Crohn. Pour cela, nous débuterons ce travail par une présentation générale de la maladie de Crohn avant de s'intéresser à l'accompagnement du patient par le pharmacien d'officine.

I. LA MALADIE DE CROHN

A. *ÉPIDÉMIOLOGIE*

On constate une présence beaucoup plus marquée de la maladie dans les pays industrialisés avec en parallèle une augmentation rapide des cas dans les pays émergents en cours d'industrialisation(4).

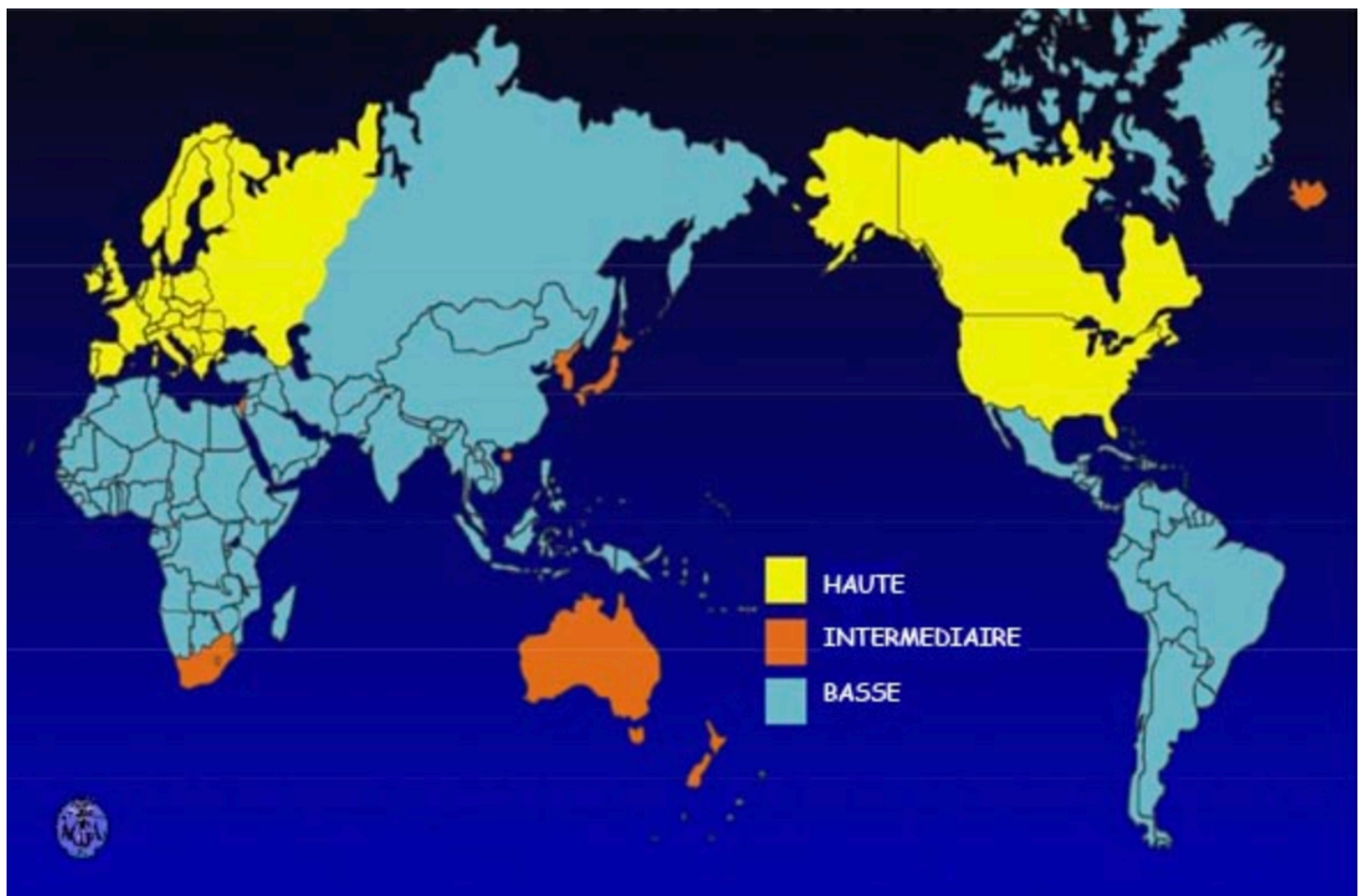


Figure 1: Prévalence des MICI dans le monde (5)

En Europe, l'incidence varie de 2 à 9 pour 100 000 habitants et la prévalence serait de 8 à 250 pour 100 000 habitants (maximale aux îles Féroé). Ainsi, il y aurait un peu moins d'un million de personnes avec une maladie de Crohn en Europe(6).

En France, environ une personne sur mille présente une maladie de Crohn et l'incidence serait proche de 6 pour 100 000 habitants par an(7).

Le pic de diagnostic se trouve entre 15 et 35 ans même si la maladie peut se déclarer à tout âge :

- 5% des cas de Crohn déclarés après 60 ans
- 10 à 15% de MICI pédiatriques avec un âge moyen de début compris entre 12 et 14 ans (70 % de ces formes chez l'enfant sont représentés par la maladie de Crohn, 25% de RCH et 5% d'autres formes de MICI)(8)

On compte un peu plus de 120 000 personnes avec la maladie de Crohn en France avec une petite prédominance féminine (55% de femmes) et environ 8000 nouveaux cas par an(9). La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique regroupés sous le terme de MICI font partie de l'affection de longue durée (ALD) numéro 24. Les chiffres annuels de l'assurance maladie concernant les données des 30 ALD offrent une idée du nombre de patients en France même si ces données ne tiennent pas compte de la totalité des patients car ils excluent ceux qui ne sont pas inscrits au régime général de l'assurance maladie.

On apprend ainsi qu'en 2019, il y a eu 15 510 nouveaux inscrits pour l'ALD 24 et cette augmentation est constante depuis 2008 avec un taux de nouveaux inscrits qui a augmenté de 75% en 11 ans.(10)

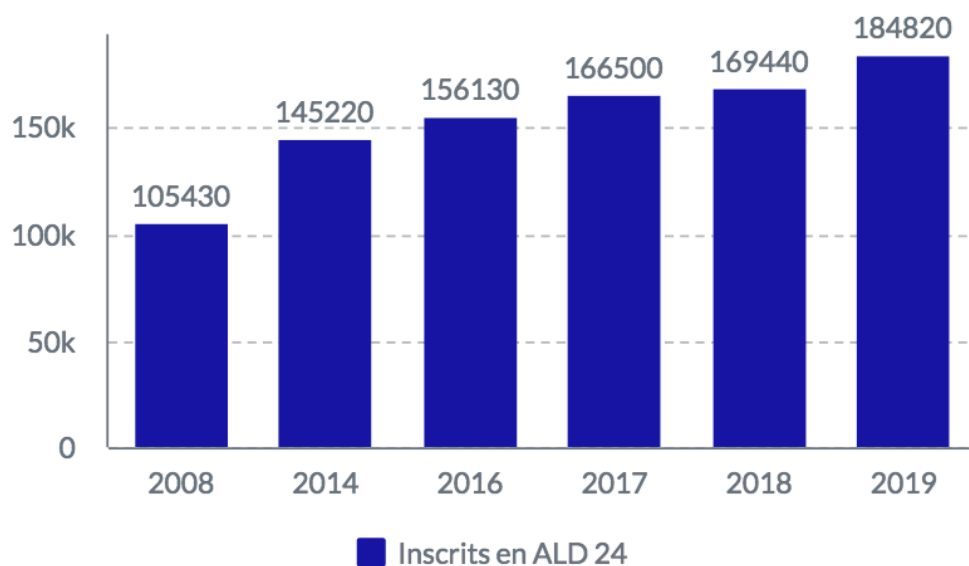


Figure 2: Evolution du nombre d'inscrits en ALD 24 au cours du temps (11)

B. FACTEURS DE RISQUES

1. Facteurs génétiques

Découverte en 1996 d'un premier gène de susceptibilité à la maladie de Crohn : le gène *Inflammatory bowel disease 1* (IBD1) sur le chromosome 16. Puis un autre gène également sur le chromosome 16 : le gène *nucleotide-binding oligomerization domain 2* (NOD2). La protéine NOD2 est activatrice du facteur de transcription NF-kB, chef d'orchestre de la réaction inflammatoire (facteur pro-inflammatoire)(12).

On constate aussi la présence de formes familiales (8 à 10% selon les études) qui se caractérisent par un âge de déclaration de la maladie plus jeune chez les enfants de parents présentant la maladie et par une ressemblance clinique intra-familiale.(13)

Actuellement, plus de 170 gènes de susceptibilités ont été découverts(14) pour la plupart partagés entre la MC et la RCH.

Enfin, on note également une association entre MICI et d'autres maladies ayant une composante génétique admise (Turner, spondylarthrite ankylosante, mucoviscidose). Mais dont l'association est suffisamment faible pour ne pas justifier un génotypage dans ces cas.

2. Facteurs environnementaux

L'épidémiologie de la maladie de Crohn suggère un rôle important de l'environnement.

En effet l'adoption du mode de vie occidental semble expliquer les variations d'incidence entre pays industrialisés et pays en voie de développement. L'exemple des études sur les populations de migrants est parlant car il montre que des populations peu touchées initialement rejoignent finalement des taux d'incidence comparables à ceux des pays d'accueil industrialisés(15).

Le tabac est le seul facteur de risque identifié avec certitude (16). Un fumeur présente un risque deux fois plus élevé d'être atteint d'une maladie de Crohn par rapport à un non-fumeur(17). L'évolution de la maladie sera plus néfaste avec un nombre de poussées accentué, des symptômes plus marqués, des chirurgies nombreuses et plus de rechutes. La maladie sera plus compliquée à gérer au niveau médicamenteux avec un recours plus important aux immunosuppresseurs et aux corticoïdes(18). Ainsi, le sevrage tabagique constitue un réel objectif thérapeutique avec des effets bénéfiques (diminution du nombre de rechutes et de chirurgies) visibles dès la première année(19). En revanche, on constate le phénomène inverse dans la RCH avec un effet protecteur du tabac.

Concernant l'alimentation, à ce jour aucun facteur alimentaire n'a été clairement mis en cause dans la maladie de Crohn. Cependant, la localisation de l'inflammation au niveau de l'intestin peut laisser penser à un rôle

éventuel de l'alimentation(20). Une étude récente de l'INSERM laisse suggérer que des émulsifiants alimentaires retrouvés dans des plats préparés puissent nuire à des bactéries du microbiote intestinal et ainsi augmenter le risque d'inflammation intestinale chronique(21).

D'ailleurs, le microbiote intestinal fait lui-même l'objet de nombreuses études. On constate de façon fréquente un déséquilibre de la flore intestinale (dysbiose) chez les patients atteints de la maladie de Crohn(22). A titre d'exemple, 5% des malades présente une famille d'*Escherichia Coli* qui adhèrent plus aisément et pénètrent plus facilement la paroi intestinale entraînant ainsi une inflammation locale(17). Cependant, la composition de ce microbiote intestinal dépend elle-même de facteurs génétiques et environnementaux ce qui représente bien la complexité de l'étude étiologique de cette maladie.

Parmi les autres facteurs environnementaux faisant l'objet d'études on peut citer les agents infectieux (*Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria monocytogenes* etc.), l'hygiène, certains médicaments (contraceptifs oraux et AINS notamment) ou encore le stress mais aucune preuve formelle permet pour l'instant d'affirmer qu'un de ces facteurs serait à lui seul à l'origine de la maladie.

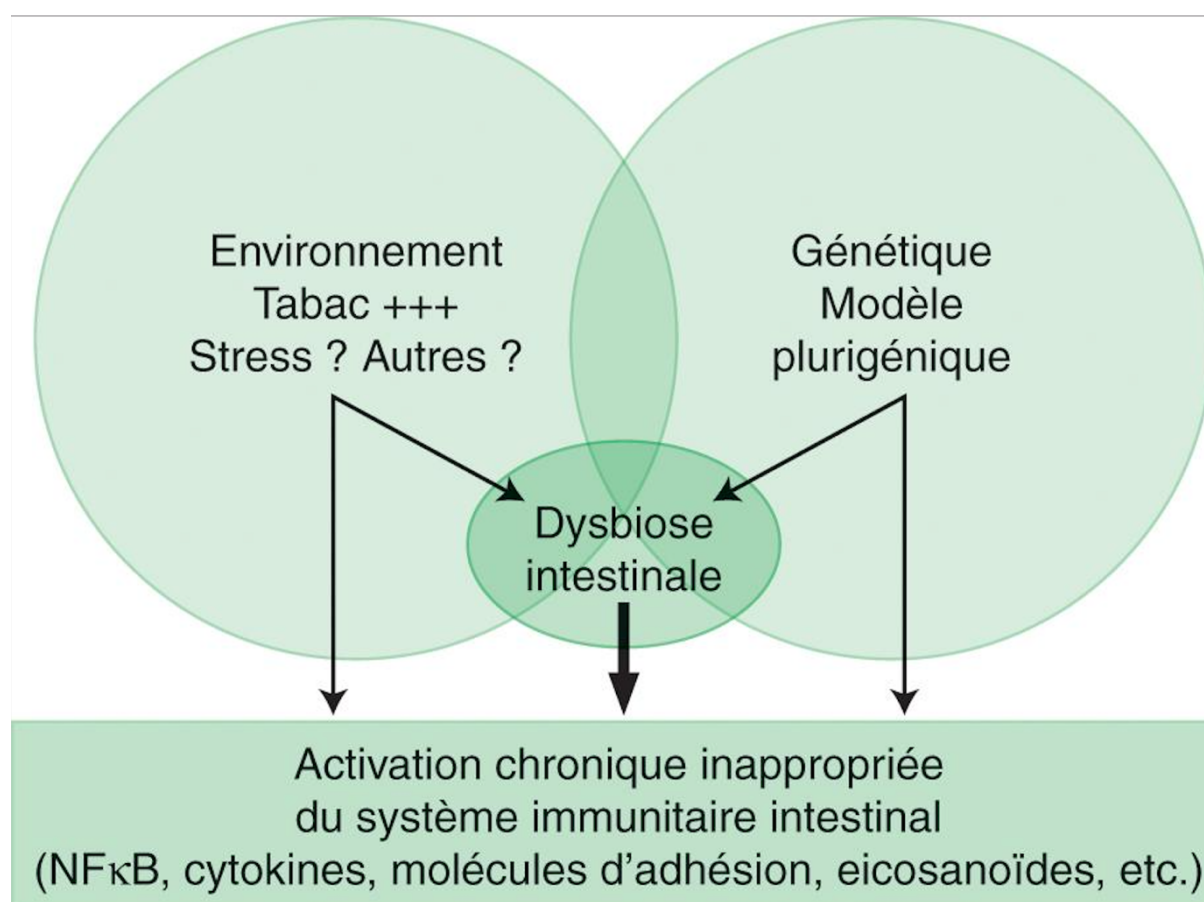


Figure 3: Théorie pathogénique de la maladie de Crohn(23)

C. *SIGNES CLINIQUES*

1. Symptômes digestifs et généraux

On retrouve des symptômes peu spécifiques qui rendent souvent le diagnostic compliqué et tardif.

Parmi ces signes on peut citer (25-28):

- Diarrhée fréquentes quel qu'en soit le type : présence de glaire, rectorragies, dysentérique, cholériforme etc.
- Douleurs abdominales à type de spasmes, météorisme etc.
- Ténésmes
- Constipation plus rare mais possible
- Signes proctologiques : fissures anales, abcès, fistules
- Signes généraux : Altération de l'état général avec une fatigue excessive retrouvée chez 44 à 86% des patients (24), parfois accompagné de fièvre, un amaigrissement voir un état de dénutrition, sudations nocturnes, aménorrhées
- Nausées, vomissements
- Chez l'enfant et l'adolescent on retrouve souvent une cassure de la courbe staturo-pondérale ainsi qu'un retard pubertaire

2. Manifestations extra-digestives

Elles concernent tout de même plus d'un tiers des patients(25) et peuvent toucher différents organes(31-36) :

- Articulations : elles représentent la plus grande partie des atteintes extra-intestinales (20 à 30% des malades). Elles sont de deux types : périphériques ou axiales
 - Périphériques : Sont les plus fréquentes (15 à 20%) et concernent les membres (surtout inférieurs), l'évolution est généralement corrélée à celle des poussées digestives. On distingue deux sous-types :
 - ✓ Pauci-articulaires= type 1 : Moins de cinq articulations sont touchées
 - ✓ Poly-articulaires= type 2 : Plus de cinq articulations sont touchées
 - Axiales : Plus rares (5 à 10%) et concernent le tronc, l'évolution est plutôt indépendante de l'activité digestive de la maladie. Les patients porteurs de l'antigène HLAB27 sont plus souvent associés à ce type de rhumatisme(26). On trouve également deux sous types :
 - ✓ Sacro-iliite : Douleurs lombaires basses
 - ✓ Spondylarthrite : Douleurs rachidiennes
- Peau/muqueuses : Les 3 dermatoses les plus fréquemment rencontrées sont :

- L'érythème noueux (4 à 6 % des malades avec des lésions type ecchymoses)
- Les aphtoses buccales (20% des malades mais le lien direct avec la maladie est difficile car il s'agit également d'un symptôme relativement fréquent chez des sujets sains)
- Le pyoderma gangrenosum (1 à 2% des malades avec des lésions de type ulcéreuses)
- Atteintes ophtalmiques : Le plus souvent des uvéites, plus rarement des épisclérites ou des sclérites
- Atteintes hépatobiliaires : La plus fréquente est la stéatose mais la plus spécifique est la cholangite sclérosante primitive.
- Autres atteintes à rare prévalence : pancréatique, cardiaque, rénale, neurologique, pulmonaire
- Une étude de cohorte britannique a montré que le risque d'évènements thromboemboliques veineux est multiplié de 2 à 3 chez les patients atteints de Crohn en phase de poussée et suivis en ambulatoire(27)



Figure 5: Pyoderma gangrenosum(29)

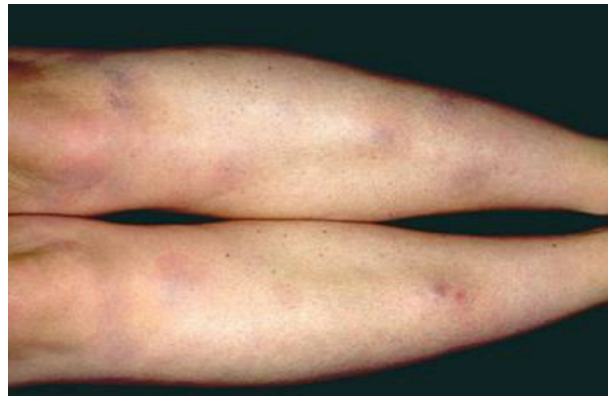


Figure 4: Erythème noueux(28)



Figure 6: Uvéite(28)

D. ÉVOLUTION, ACTIVITÉ ET COMPLICATIONS DE LA MALADIE

1. Évolution de la maladie

La maladie de Crohn présente une alternance entre des phases de poussées dont l'intensité et la durée varient et des phases de rémissions asymptomatiques. Néanmoins, même lors de ces phases de rémission clinique l'inflammation peut continuer à progresser.

Une fois le diagnostic posé, il est complexe de prédire l'évolution de la maladie ce qui impose un suivi régulier du patient à la fois clinique, biologique et morphologique (endoscopie, coloscopie, IRM etc.).

Concernant l'espérance de vie des malades, certaines études concluent à un risque légèrement supérieur à la population générale(30), d'autres à un risque globalement comparable hormis les cas où l'inflammation est très étendue. Ce sur-risque pourrait en partie s'expliquer par la proportion de fumeurs chez les malades de Crohn qui est supérieure à celle de la population générale.

Comme dit plus haut, il n'est pas aisé de prévoir l'évolution de maladie car elle est propre à chaque patient(31), cependant quelques tendances méritent d'être signalés :

- Comme le rapporte l'étude française BIRD publiée en 2017(32), plus d'un patient sur deux est concerné par une baisse de la qualité de vie liée à la pathologie.
- Avec le temps, l'évolution naturelle de la maladie tend vers une augmentation de l'activité inflammatoire avec d'avantage de lésions pénétrantes, de sténoses ainsi qu'une augmentation du risque de recours à la chirurgie(33)
- Un patient sur deux a recours à la chirurgie au moins une fois au cours de la maladie(34)
- On observe un taux de récurrence clinique post-chirurgicale proche des 10% par an (34)
- Certains facteurs semblent être prédictifs d'une évolution péjorative de la maladie. On peut citer notamment (35):
 - Un âge de diagnostic inférieur à 40 ans
 - Un recours précoce aux corticoïdes
 - Une localisation iléale, ano-périnéale ou digestive haute
 - Le tabac
 - Le sexe masculin
 - Un taux de protéine C-réactive supérieur à 53mg/ml lors du diagnostic

2. Activité de la maladie

Pour faciliter l'évaluation de l'activité de la maladie que cela soit au moment du diagnostic ou lors du suivi (dans le but d'évaluer la réponse aux traitements entre autres), il est important de noter qu'il existe à disposition des praticiens différents scores et indices(36). L'indice CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) aussi appelé score de Best est probablement le plus employé. Il est calculé sur une période de 7 jours (idéalement les 7 jours précédant la consultation) et se base sur des critères essentiellement cliniques et un critère biologique (hématocrite). L'intérêt de certains de ces scores dont le CDAI est cependant limité car il est très peu corrélé à la réalité au niveau de la muqueuse intestinale(37). Ils sont tout de même très utilisés dans les essais cliniques.

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	Somme	Coefficient multiplicateur	Total
Nombre de selles liquides ou molles									2	
Douleurs Abdominales : <ul style="list-style-type: none"> • Absente = 0 • Légères = 1 • Moyennes = 2 • Intenses = 3 									2	
Bien-être général : <ul style="list-style-type: none"> • Bon = 0 • Moyen = 2 • Médiocre = 3 • Mauvais = 4 • Très mauvais = 5 									2	
Autres manifestations :										
Arthrites ou arthralgies									20	
Iritis ou uvéite									20	
Erythème noueux, pyoderma, aphtes buccaux									20	
Fissures, fistules, abcès anal ou périrectal									20	
Autre fistule intestinale									20	
Fièvre (> 38° dans la semaine)									20	
Traitement anti-diarrhéique (loperamine ou opiacés) <ul style="list-style-type: none"> • Non = 0 • Oui = 1 									30	
Masse abdominale : <ul style="list-style-type: none"> • Absente = 0 • Douteuse = 1 • Certaine = 5 									10	
Hématocrite* : <ul style="list-style-type: none"> • Homme : 47 - Hématocrite • Femme : 42 - Hématocrite 									6	
Poids* : <ul style="list-style-type: none"> • 100 x (1-Poids actuel/Poids théorique) 										
* Le signe doit être conservé donc ajout ou soustraction										
									TOTAL	

Tableau 1: Score CDAI(38)

L'interprétation du score CDAI selon les recommandations ECCO(39) permet de distinguer 4 situations :

- Score <150 : maladie de Crohn non active
- $150 \leq \text{score} < 220$: activité légère
- $220 \leq \text{score} < 450$: activité modérée
- Score >450 : activité sévère

Parmi les autres scores existants, on peut citer par exemple l'indice de Harvey-Bradshaw (plus simple d'utilisation que le CDAI en pratique clinique), le CDEIS (*Crohn's Disease Endoscopic Index Score*) qui permet d'évaluer le degré de sévérité des lésions observées à l'endoscopie, l'indice de Rutgeerts qui évalue le risque de récurrence clinique suite à une résection iléo-colique, le PDAI (*Perineal Disease Activity Index*) en cas de lésions périnéales ou encore le PCDAI (*Pediatric Crohn Disease Activity Index*) utilisé pour les enfants.

	Valeur
Bien-être général : <ul style="list-style-type: none"> • bon = 0 • moyen = 1 • médiocre = 2 • mauvais = 3 • très mauvais = 4 	
Douleurs abdominales : <ul style="list-style-type: none"> • absentes = 0 • faibles = 1 • moyennes = 2 • intenses = 3 	
Selles liquides : nombre/jour	
Masse abdominale : <ul style="list-style-type: none"> • absente = 0 • douteuse = 1 • certaine = 2 • certaine avec défense 	
Signes extra-digestifs, fistule, fissure anale : 1 point par item présent	
Score (= somme)	
Score < 4 : maladie inactive Score compris entre 4 et 8 : maladie active minime	Score compris entre 8 et 12 : maladie active modérée Score supérieur à 12 : maladie active sévère

Tableau 2: Index de Harvey-Bradshaw(40)

Les autres scores et les interprétations sont disponibles dans les annexes.

3. Complications

On peut citer(41–48) :

- Les fistules :

Résultat de l'ouverture d'un abcès. Une liaison anormale se crée entre la partie intestinale concernée et un organe voisin (ou une autre partie intestinale).

Ainsi on distingue plusieurs types de fistules :

- Entéro-entérales
- Entéro-vésicales
- Entéro-vaginales
- Entéro-cutanées
- Entéro-abdominales
- Entéro-coliques

Il s'agit d'une complication fréquente pouvant entraîner fièvre et des douleurs.

Un anti-TNF alpha (Infliximab) et toutes les spécialités le contenant possèdent l'AMM pour traiter la maladie de Crohn active fistulisée chez les adultes en 2^{ème} intention après échec de la thérapie conventionnelle (chirurgie, antibiotiques, immunosuppresseur)(49).

- Les sténoses :

Il s'agit d'un rétrécissement de la lumière intestinale. On distingue deux types de sténoses :

- Sténoses inflammatoires : transitoires, présentes uniquement lors des poussées et traitées comme telles.
- Sténoses cicatricielles : définitives, nécessitent parfois une chirurgie sinon une dilatation endoscopique à l'aide d'un ballonnet.

Le risque majeur redouté est l'obstruction de la sténose entraînant une occlusion intestinale.

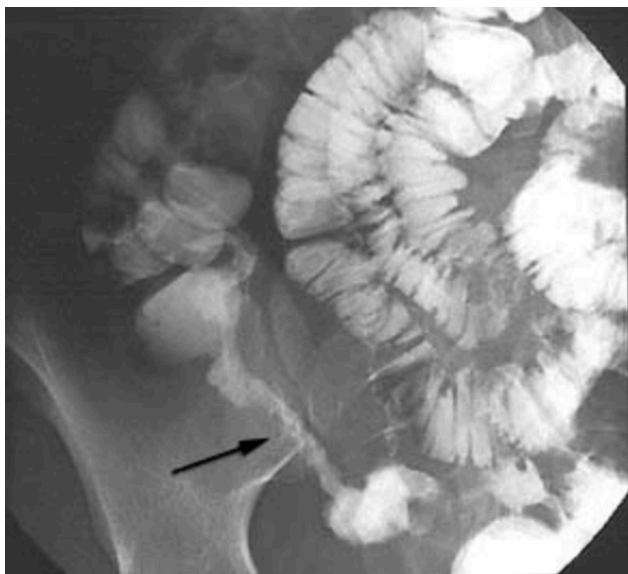


Figure 7: Visualisation d'une sténose iléale sur un transit de l'intestin grêle(50)

- Des cas rares de péritonite aiguë par perforation intestinale : urgence thérapeutique
- Hémorragies au niveau des lésions digestives : bénignes la plupart du temps mais potentiellement sévères
- Dénutrition
- Concernant les cancers : de la même façon que pour la rectocolite hémorragique, il existe un risque majoré de cancer colorectal dans la maladie de Crohn mais cela concerne uniquement les formes avec atteinte colique étendue évoluant depuis plusieurs années (7 à 10 ans).

E. DIAGNOSTIC

Comme le précise les dernières recommandations ECCO-ESGAR (fusion de « *The European Crohn's and Colitis Organisation* [ECCO] et de *the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology* [ESGAR]) de 2019(51), il n'existe pas à l'heure actuelle de référentiel unique permettant de diagnostiquer d'une seule façon la maladie de Crohn ou encore la rectocolite hémorragique.

Les praticiens doivent poser le diagnostic initial en se basant sur des critères cliniques, biologiques mais aussi endoscopiques, histologiques et radiologiques.

Les tests de génotypage et les tests sérologiques ne sont pas utiles au diagnostic en routine.

Généralement, le diagnostic initial se fait en période de poussée.

1. Arguments cliniques

La première étape est l'anamnèse du patient avec un interrogatoire comprenant entre autres la recherche de cas familiaux, d'un voyage récent à l'étranger, d'un tabagisme, d'une appendicectomie, de signes évocateurs digestifs (tableau d'appendicite aiguë, signes ano-périnéaux etc.), ou encore de signes généraux.(52)

Les symptômes évocateurs dépendent de la localisation de la maladie mais dans la majorité des cas ils seront digestifs. Pour autant on n'exclut pas de l'interrogatoire primaire la recherche de manifestations extra-digestives articulaires, oculaires ou encore cutanées.(2)

Devant un examen clinique évocateur, un bilan biologique doit être effectué.

2. Arguments biologiques

Il s'agit d'une recherche d'anomalies biologiques qui seront non spécifiques mais pouvant être compatibles avec une maladie de Crohn ou permettant d'écartier celle-ci :(53)

- Recherche d'un syndrome inflammatoire par dosage sanguin de la protéine-C réactive
- Hémogramme : Anémie, thrombocytose

- Equilibre nutritionnel et vitamines : hypoalbuminémie, carence vitaminiques (B12, B9 etc.)
- Bilan hépatique (comprenant les phosphatases alcalines), rénal : troubles hépatiques possibles en cas de cholangite sclérosante primitive
- Coprocultures et examens parasitologiques : exclusion d'une éventuelle cause infectieuse (*Clostridium difficile*, tuberculose etc.)
- Le dosage d'une protéine la calprotectine dans les selles est intéressant pour plusieurs raisons : C'est un indicateur de l'inflammation digestive (par infiltration des leucocytes neutrophiles) non spécifique d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin mais qui peut permettre par exemple d'écarter un trouble fonctionnel intestinal(54,55). De plus, il sera utile au suivi de la maladie pour évaluer la cicatrisation muqueuse(56) et également pour évaluer la réponse au traitement en place. Il s'agit pour l'instant d'une prestation non remboursée par l'assurance maladie comme le confirme le dernier document de la Haute Autorité de Santé (HAS) de mai 2019(57).

3. Arguments endoscopiques

- L'endoscopie digestive et plus précisément l'iléo-coloscopie a une place centrale dans la démarche diagnostique(54). Un endoscope (sonde avec caméra) est introduit dans le système digestif du patient sous anesthésie générale ou simple sédation. Cette sonde rend possible la réalisation de prélèvements biopsiques sur muqueuses malades et saines. Cet examen de référence permet ainsi d'établir la topographie des lésions éventuelles et d'évaluer la gravité d'une poussée mais aussi de suivre l'évolution de la maladie à long terme(57).
- Par ailleurs, en cas de suspicion de localisation haute de la maladie ou en cas de difficulté à définir le type de colite il est possible de réaliser une endoscopie œsogastroduodénale (dite « gastroscopie ») avec biopsies(53).
- Un examen par vidéocapsule endoscopique peut être utile si l'utilisation de l'endoscope n'est pas adaptée ou encore si les examens endoscopiques sont normaux malgré une forte suspicion clinique et biologique.(51)

4. Arguments radiologiques

D'une manière générale la radiologie est moins efficace que l'endoscopie en terme de sensibilité diagnostique(58) mais dans certains cas il est possible et utile de réaliser des examens d'imageries parmi lesquels on peut citer (53):

- L'entéro-IRM et/ou IRM abdomino-pelvienne : images précises de lésions ano-périnéales
- L'entéro-scanner et/ou scanner abdomino-pelvien : recherche et visualisation de complications (abcès, fistules, sténoses)
- L'échographie abdomino-pelvienne : recherche et visualisation de complications (abcès, fistules, sténoses)

- Radiographie de l'abdomen sans préparation (ASP) désormais réservée aux seuls cas d'urgences(57) d'après la HAS(59)
- Transit baryté de l'intestin grêle : de moins en moins utilisé(59)

5. Arguments histologiques et diagnostic différentiel avec la rectocolite hémorragique

L'analyse histologique des biopsies effectuées lors des examens endoscopiques permet généralement de poser définitivement le diagnostic et de classer la colite en tant que maladie de Crohn en écartant une rectocolite hémorragique ou une colite indéterminée.(60)

	Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique
Localisations possibles	Iléon, colon(ascendant++), anus	Rectum, colon
Lésions	Inégales, présence de segments de muqueuse normale mais lésions profondes	Continues et superficielles
Atteinte rectale	Plus ou moins présente	Toujours
Sténoses, fistules, fissures	Possibles	Jamais
Lésions ano-périnéales	Plus ou moins présentes	Absentes
Histologie :	Transmurale	Muqueuse/sous-muqueuse
1) Inflammation		uniquement
2) Granulome épithélioïde	Possible et histo-pathognomonique(61)	Absent
3) Présence de mucus au microscope	OUI	NON

Tableau 3: Diagnostic différentiel : Maladie de Crohn/rectocolite hémorragique

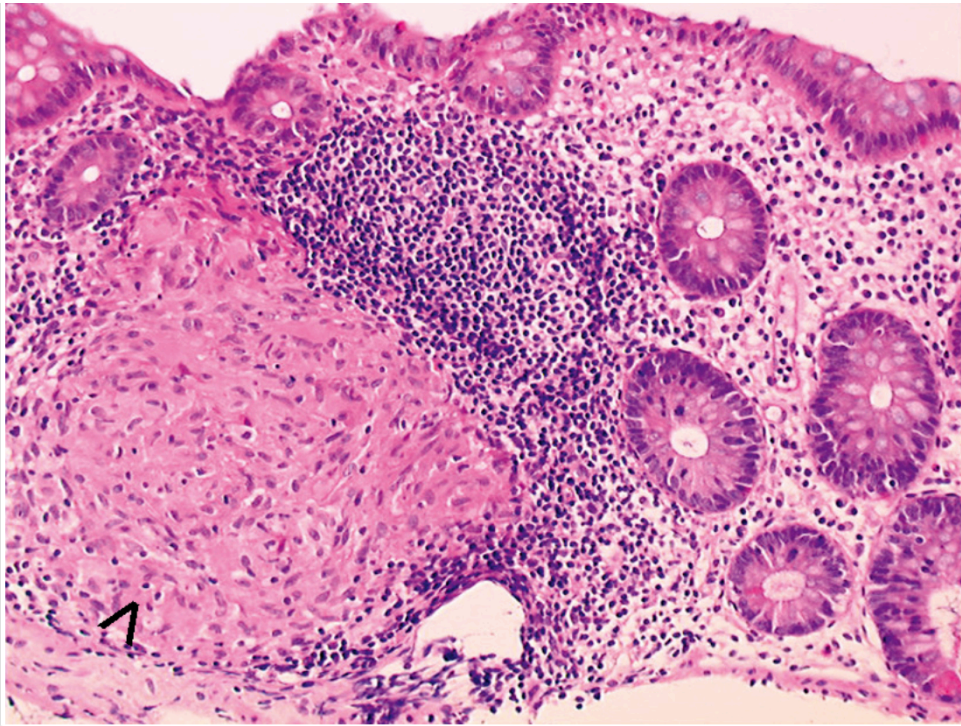


Figure 8: Microscopie d'une muqueuse colique: granulome épithélioïde(flèche) avec infiltrat lymphoïde(62)

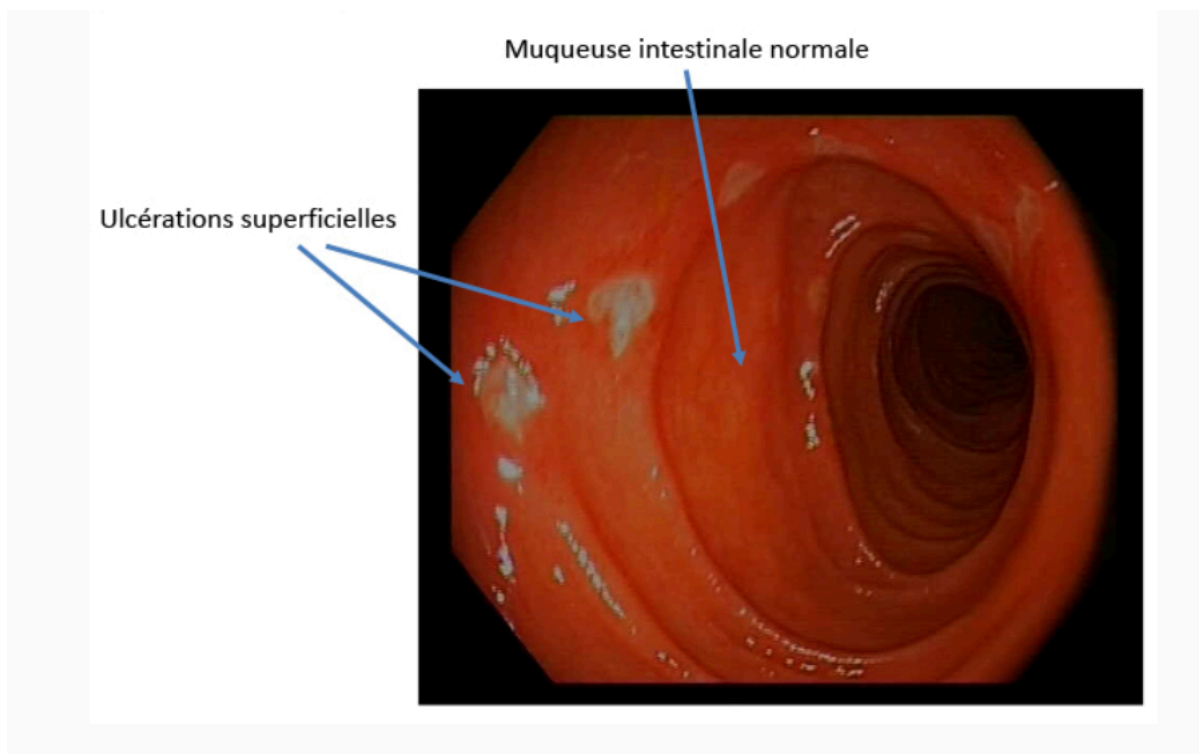


Figure 9:Vue endoscopique (iléon) typique d'une maladie de Crohn: ulcérations superficielles sur une muqueuse saine(63)

F. TRAITEMENTS DISPONIBLES ET STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE

1. Corticoïdes

Par leurs effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs, ils sont utilisés dans le traitement des poussées en vue d'obtenir la rémission.

Ils sont désormais considérés comme inefficaces dans le maintien de la rémission clinique(64).

Entraînent généralement une diminution rapide et efficace des symptômes(65) mais les effets indésirables (syndrome de Cushing, hypokaliémie, diabétogène, hypertension artérielle, ostéoporose et retard de croissance chez l'enfant, risque infectieux, cataracte, glaucome ou encore troubles neuropsychiatriques) empêchent l'usage prolongé.

Il faut privilégier des cures courtes en incluant toujours la diminution progressive des doses.

La posologie recommandée est de l'ordre de 0,5 à 1mg/Kg/jour en équivalent prednisone.

- Corticoïdes classiques per os :

Molécules et spécialités disponibles : bétaméthasone (BETNESOL®, CELESTENE®), dexaméthasone (DECTANCYL®), méthylprednisolone (MEDROL®), prednisolone (SOLUPRED®) et prednisone (CORTANCYL®).

- Budésonide (66) :

Spécialités disponibles : ENTOCORT®, MIKICORT® et CORTIMENT®

Indication AMM : « Induction d'une rémission chez des patients atteints d'une maladie de Crohn active d'intensité légère à modérée, affectant l'iléon et/ou le côlon ascendant. »

En effet, ces spécialités sous forme de micro-granules gastro-résistantes ont la particularité d'agir plus spécifiquement au niveau de l'iléon et du colon droit avec une biodisponibilité faible entraînant donc moins d'effets secondaires que les corticoïdes classiques(67).

La posologie recommandée est de 9mg/ jour en une ou trois prises pendant 2 mois.

Le budésonide peut aussi être utilisé en relais d'une corticothérapie classique dans l'attente de l'efficacité d'un immunosuppresseur. Dans ce cas-là la posologie recommandée est de 6mg/jour en 1 seule prise pendant maximum 9 mois.

- Corticoïdes par voie locale

Spécialités disponibles : bétaméthasone phosphate disodique (BETNESOL®) et hydrocortisone (COLOFOAM®).

Indication AMM : « Maladie de Crohn Colique »

Pour les formes rectales et/ou touchant le colon descendant, les corticoïdes par voie rectale peuvent être utilisés en traitement court d'une ou deux semaines généralement.

Posologie : Généralement 1 lavement par jour.

2. Dérivés aminosalicylés

Ils sont utilisés depuis de nombreuses années dans les MICI mais leur efficacité dans la maladie de Crohn est de plus en plus contestée et ils n'ont désormais qu'une faible place dans la stratégie thérapeutique de cette maladie(68). Cependant, en pratique clinique ils sont encore trop largement utilisés et environ 1 patient sur 2 est traité par 5-ASA au cours de la maladie notamment à proximité du diagnostic(80).

Mode d'action : Pas complètement élucidé, celui-ci repose en partie et de façon certaine sur une action anti-inflammatoire locale directe sur les muqueuses de l'intestin grêle et coliques.

NOM DE LA MOLÉCULE	NOM COMMERCIAL DU MÉDICAMENT	FORMES
Sulfasalazine	Salazopyrine®	Orale à 500 mg
Mésalazine	Fivasa®	Orale à 400 et 800 mg Suppositoire à 500 mg
Mésalazine	Pentasa®	Orale à 500 mg, 1 g et 2 g Suppositoire à 1 g Solution pour lavement à 1 g
Mésalazine	Rowasa®	Orale à 250 et 500 mg Suppositoire à 500 mg
Olsalazine	Dipentum®	Orale à 250 mg et 500 mg
Acide para-aminosalicylé	Quadrasa®	Solution pour lavement à 2 g

Tableau 4: Molécules et spécialités disponibles(70)

On notera que seules les spécialités entourées en rouge sur le tableau disposent d'une AMM dans le cadre de la maladie de Crohn les autres étant réservées à la rectocolite uniquement.

Dans un rapport du 20 février 2019(71), la HAS annonce que le Service Médical Rendu (SMR) de la SALAZOPYRINE® dans le cadre de la maladie de Crohn est insuffisant et entraîne donc son déremboursement. De plus, il est annoncé que l'utilisation de la mésalazine doit être privilégiée compte tenu de sa meilleure tolérance.

On note aussi que seules les formes orales disposent d'une AMM dans la maladie de Crohn.

La mésalazine présente un profil de tolérance plutôt bon(72) mais quelques effets indésirables rares sont possibles : Néphropathie interstitielle chronique justifiant une surveillance rénale biannuelle, pancréatite, myocardite, péricardite ou encore pneumopathie interstitielle(73).

3. Immunomodulateurs hors biothérapies

- Azathioprine

Indication AMM : « Traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) modérées à sévères chez les patients chez qui une corticothérapie est nécessaire »

Il s'agit d'une prodrogue du 6-mercaptopurine mais ce dernier aussi disponible sous le nom de spécialité PURINETHOL® ne possède pas d'AMM.

Spécialité disponible : IMUREL® dosé à 25 ou 50 mg.

Posologie recommandée : 1,5 à 2,5mg/Kg/Jour.

Un délai important de plusieurs mois (3 à 6 mois généralement) est nécessaire avant de juger de l'efficacité du traitement(64).

Il est recommandé de mesurer l'activité de la TPMT avant l'instauration du traitement pour déceler un éventuel métaboliseur lent favorisant un surdosage(74).

Les effets indésirables incluent notamment un risque rare mais sévère d'hématotoxicité imposant un contrôle rigoureux et fréquent de la NFS (hebdomadaire pendant 2 mois puis mensuel ou au moins tous les trimestres), une hépatotoxicité pour 1 à 3% des cas (bilan trimestriel), un risque néoplasique (lymphomes et cancers dermatologiques notamment)(75,76).

- Méthothrexate

Indication AMM : « traitement des formes légères à modérées de la maladie de Crohn, utilisé seul ou en association aux corticostéroïdes, chez les patients adultes réfractaires ou intolérants aux thiopurines ».

Spécialités disponibles : METHOTREXATE®, NOVATREX®, IMETH®, NORDIMET®, METOJECT®

Disponible par voie orale et par voie injectable (SC ou IM).

Posologie : 25mg/**semaine** en initiation de traitement puis éventuelle baisse du dosage à 15 voir 10mg/semaine selon la réponse clinique et biologique.

L'association systématique d'une prise per os de 5mg d'acide folique (SPECIAFOLDINE®) est recommandée pour tenter de diminuer la survenue d'effets indésirables notamment gastro-intestinaux. Cette prise doit avoir lieu 2 ou 3 jours après la prise de méthotrexate(77).

Au vue de son profil tératogène, le méthotrexate est contre-indiqué pendant la grossesse, l'allaitement et nécessite une contraception efficace chez la femme en âge de procréer.(78)

La surveillance est du même type qu'avec l'azathioprine à savoir NFS et bilan hépatique fréquents.

La surveillance hépatique doit se faire de préférence quelques jours après une injection (1 ou 2 jours avant l'injection suivante par exemple) car une augmentation transitoire des enzymes hépatiques se produit juste après l'injection(79).

4. Biothérapies

- Anti-TNF alpha : infliximab et adalimumab

Spécialités disponibles pour l'infliximab : FLIXABI® 100, INFLECTRA® 100, REMICADE® 100, REMSIMA® 100 et 120.

A noter que REMICADE® est le médicament de référence, les autres étant des **biosimilaires**(80).

Seul le REMSIMA® 120 s'administre en voie sous-cutanée et est disponible en pharmacie d'officine, les autres spécialités d'infliximab sont uniquement des solutions à diluer pour perfusions réservées à l'usage hospitalier.

Spécialités disponibles pour l'adalimumab : AMGEVITA® 20 et 40, HULIO® 40, HUMIRA® 20,40 et 80, HYRIMOZ® 40, IDACIO® 40, IMRALDI® 40 et YUFLYMA® 40.

Toutes les spécialités d'adalimumab sont disponibles à l'officine.

HUMIRA® est le médicament de référence, les autres sont des **biosimilaires**.

Indications AMM infliximab :

- ✓ « Dans le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré »
- ✓ « Dans la maladie de Crohn active **fistulisée**, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement conventionnel approprié et bien conduit (comprenant antibiotiques, drainage et thérapie immunosuppressive) »
- ✓ « Dans le traitement de la maladie de Crohn active, **sévère**, chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. »

Indications AMM adalimumab :

- ✓ « Dans le traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré »
- ✓ « Dans le traitement de la maladie de Crohn active **modérée à sévère**, chez les enfants et les adolescents à partir de 6 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention ; ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués. »

Donc seul l'infliximab possède l'indication en cas de fistules et chez les enfants l'infliximab possède l'indication qu'en cas de maladie « sévère » contre « modérée à sévère » pour l'adalimumab.

Mode d'action commun : Le TNF alpha est un facteur pro-inflammatoire qui module l'immunité cellulaire. Ses fonctions et les réponses biologiques qu'ils entraînent sont neutralisés par ces anticorps monoclonaux.

L'infliximab est d'origine chimérique murin/humain et l'adalimumab est d'origine humaine.

Posologie infliximab : 5mg/Kg le 1^{er} jour à renouveler 2 semaines plus tard puis **si réponse clinique** une autre dose à la semaine 6 et enfin une dose d'entretien toutes les 8 semaines (alternative possible à 10mg/Kg).

Posologie adalimumab : 160mg à la semaine 0 puis 80mg à la semaine 2 et enfin une dose d'entretien de 40mg toutes les 2 semaines (alternative possible par une injection toutes les semaines).

Avant tout traitement par anti-TNF alpha et toute biothérapie d'une manière générale, un bilan est nécessaire avec notamment(81)(82) :

- Vérifier l'absence d'une infection sévère particulièrement d'abcès/fistules dans le cadre de la maladie et écarter une tuberculose latente
- Mise à jour si nécessaire des vaccinations (hors vaccin vivants)
- Vérifier l'absence d'une tumeur, d'une insuffisance cardiaque (stade III ou IV selon la NYHA) ou encore d'une pathologie démyélinisante comme la sclérose en plaques

Une liste des mesures indispensables et recommandées avant instauration d'un traitement par anti-TNF alpha est disponible en annexe.

Concernant les principaux effets indésirables on peut citer le risque infectieux accru (infections sévères rares mais possibles), le risque cancéreux (lymphomes, cancers dermatologiques) ou encore le risque d'apparition/aggravation d'une pathologie démyélinisante.

- Anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$: védolizumab

Spécialités disponibles : ENTYVIO® 108 et 300 (usage hospitalier uniquement pour le dosage à 300)

Indication AMM : « Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF alpha ».

Mode d'action : Blocage spécifique de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ qui permet normalement le passage de lymphocytes vers la muqueuse digestive(83).

Védolizumab est un anticorps monoclonal humanisé.

Posologie :

- En traitement d'induction : perfusion de 300mg à la semaine 0 puis à la semaine 2 et 6 avec enfin une perfusion toutes les 8 semaines.
- En entretien : 108mg en sous cutanée toutes les 2 semaines
- Inhibiteur des IL-12 et IL-23 : ustékinumab

Spécialités disponibles : STELARA® 45, 90 et 130 (usage hospitalier uniquement pour le dosage à 130)

Indication AMM : « Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF alpha ».

Mode d'action : Blocage spécifique de deux interleukines (IL-12 et IL-23) qui participent aux fonctions immunitaires et qui sont mal régulées dans certaines pathologies dont la maladie de Crohn.(84)

Anticorps d'origine humaine.

Posologie :

- 1^{ère} injection en perfusion à l'hôpital en fonction du poids selon le tableau ci-contre :
- 2^{ème} injection en sous-cutanée en ville à la semaine 8 avec 90mg puis toutes les 8 à 12 semaines avec 90mg

Poids du patient	Dose ²
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg to ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

² environ 6 mg/kg

Tableau 5: Dose intraveineuse initiale de STELARA®(84)

5. Thérapie cellulaire : Darvadstrocel

Indication AMM : « Traitement de fistules péri-anales complexes chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn luminale non active/légèrement active, lorsque les fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins un traitement conventionnel ou une biothérapie. »

Nom de spécialité ALOFISEL® : médicament réservé à l'usage hospitalier

Tarif de responsabilité HT : **54 000 Euros** pour 1 dose= 4 flacons

Statut de médicament orphelin.

Composition : 5 millions de cellules/ml, il s'agit d'une suspension de cellules souches adipeuses humaines.

L'administration se fait par voie intra-lésionnelle sous anesthésie générale ou loco-régionale à la suite d'une étape indispensable de préparation des fistules.

En raison de la nature sensible du produit et de son prix le pharmacien hospitalier a un rôle dans le contrôle qualité, la conservation (deux dispositifs de contrôle de la température sont inclus dans la boîte d'expédition) et doit veiller à la bonne utilisation du produit par les équipes de soins.(85,86)

6. Chirurgie

Au cours de leurs vies 70% des patients auront recours à une chirurgie en rapport avec la maladie et son évolution naturelle et même si les chiffres sont à la baisse avec l'utilisation plus importante des biothérapies et des immunosuppresseurs(87), cela reste un volet important dans la prise en charge des patients.

Les dernières recommandations du consensus ECCO(88) permettent de distinguer les situations éventuelles pouvant justifier ou imposer un recours à la chirurgie dans la maladie de Crohn :

- Forme iléo-caecale sténosante de type cicatricielle (donc non inflammatoire)
- Forme avec présence d'abcès abdominaux après le traitement conventionnel (Drainage, antibiothérapie, biothérapie) si nécessaire ou en association avec celui-ci
- Forme non compliquée réfractaire au traitement médicamenteux
- Péritonite associée

Il est également important de signaler qu'une récurrence post-chirurgicale survient pour la majorité des patients, avec un taux de rechute à 10 ans aux alentours des 50%(89). Parmi les facteurs de risque prédictifs d'une rechute on peut citer le tabagisme, des lésions ano-périnéales, une résection importante (>30cm), des antécédents de chirurgies de résection antérieures ou encore l'absence de traitement préventif(90).

En effet, selon le niveau de risque du patient il sera nécessaire d'instaurer un traitement préventif par anti-TNF ou azathioprine avec dans tous les cas un contrôle endoscopique notamment 6 mois après la chirurgie (cf. partie 9. « Stratégie de prise en charge du patient »).

7. Sevrage tabagique

Cf. partie II « accompagnement du patient à l'officine »

Ce thème sera traité dans le cadre du rôle du pharmacien d'officine.

8. Nutrition

Cf. partie II « accompagnement du patient à l'officine »

Ce thème sera traité dans le cadre du rôle du pharmacien d'officine.

9. Stratégie de prise en charge du patient

La stratégie médicamenteuse s'établit en tenant compte de plusieurs critères dont notamment le profil de la maladie (la localisation est déterminante), l'activité de la maladie ou encore sa répercussion sur la qualité de vie du malade. L'algorithme décisionnel de prise en charge selon les recommandations du Vidal® est disponible en annexe. Ainsi, on peut décrire quelques situations fréquentes et leurs recommandations spécifiques de prise en charge :

- Prise en charge de la poussée

L'objectif est clair, on souhaite obtenir une rémission (d'abord clinique puis biologique et morphologique au niveau de la muqueuse)(91).

Classiquement, le traitement des phases de poussées repose sur l'utilisation de corticoïdes selon un protocole dégressif dès lors qu'on constate une amélioration clinique des symptômes.

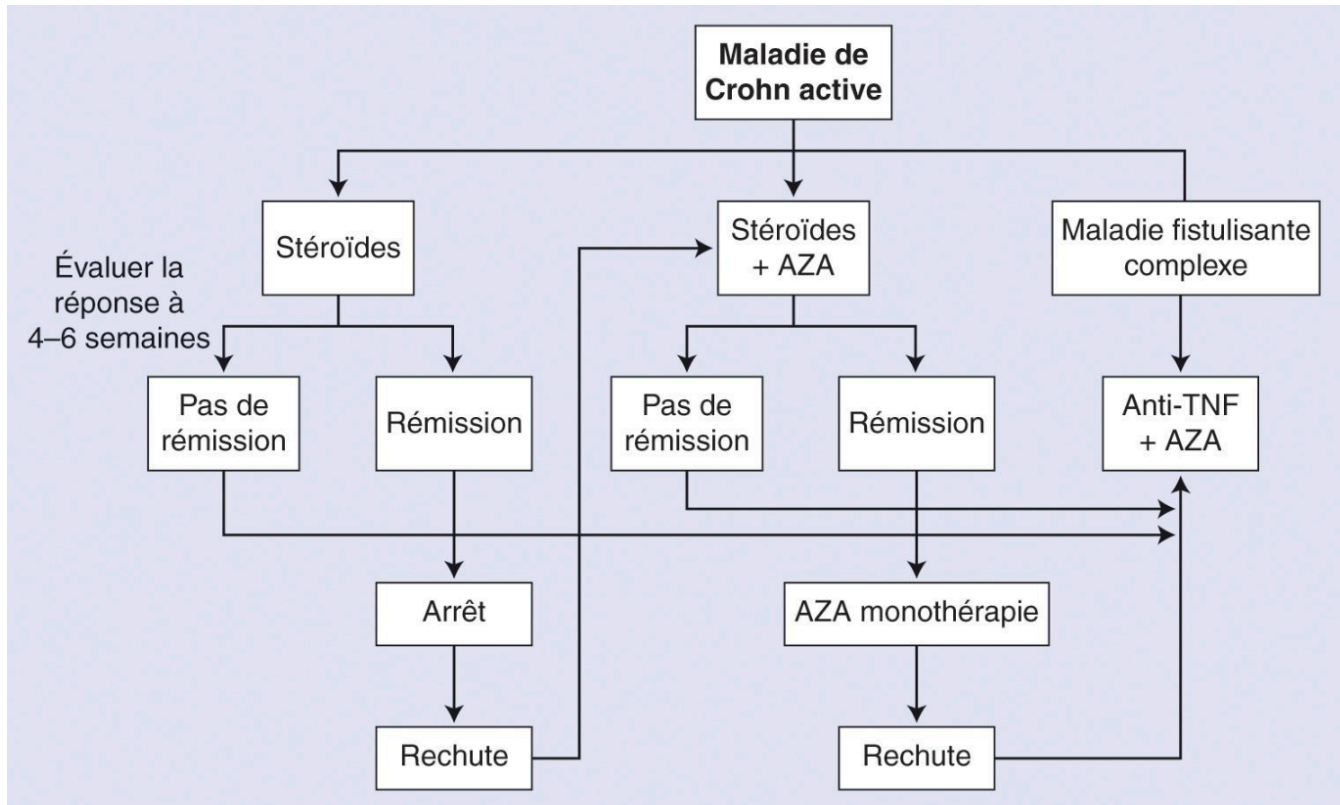
Dans le cas des formes iléales ou iléo-coliques d'activité légères à modérées c'est le budésonide qui doit être utilisé au vu de son meilleur profil de tolérance(92). En revanche, si la forme iléale ou iléo-colique est sévère il est recommandé de basculer sur les corticoïdes classiques qui sont tout de même plus efficaces(93).

Dans certains cas de formes sévères où le patient est non-répondeur à la corticothérapie ou en présence de complications ou facteurs de risques d'évolution péjorative (à titre d'exemples : localisation haute de la maladie, lésions anales ou péri-anales, jeune âge au moment du diagnostic, plus de 100cm d'intestin grêle atteint etc.), l'utilisation d'anti-TNF alpha plus ou moins associé à l'azathioprine doit être envisagée.

C'est seulement en cas d'échec ou d'intolérance aux anti-TNF alpha que les autres biothérapies sont envisagées(94).

Notions de corticorésistance et corticodépendance(95) :

- Corticorésistance : « La maladie reste active (CDAI >150) malgré une corticothérapie systémique de 0,75mg/kg/jour pendant une période de 4 semaines »
- Corticodépendance : « malades incapables de réduire la corticothérapie en-dessous de 10 mg d'équivalent-prednisone par jour ou de 3 mg de budésonide par jour, dans les 3 mois suivant l'instauration de la corticothérapie, ou présentant une rechute dans les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie. »



AZA : azathioprine ; TNF : tumor necrosis factor

Figure 10: Algorithme de traitement d'une maladie de Crohn active d'après les recommandations ECCO(94)

- Traitement préventif de la rechute(91,92,96,97)

Les objectifs du traitement d'entretien sont multiples : on souhaite maintenir au maximum la phase de rémission, diminuer le nombre de rechutes et freiner l'histoire naturelle de la maladie qui tend vers des lésions plus sévères (sténosantes, perforantes etc.)(2).

Il repose en première intention sur l'utilisation d'immunosuppresseurs et particulièrement l'azathioprine qui doit aussi être utilisé en cas de rechute précoce à l'arrêt de la cortisone (corticodépendance).

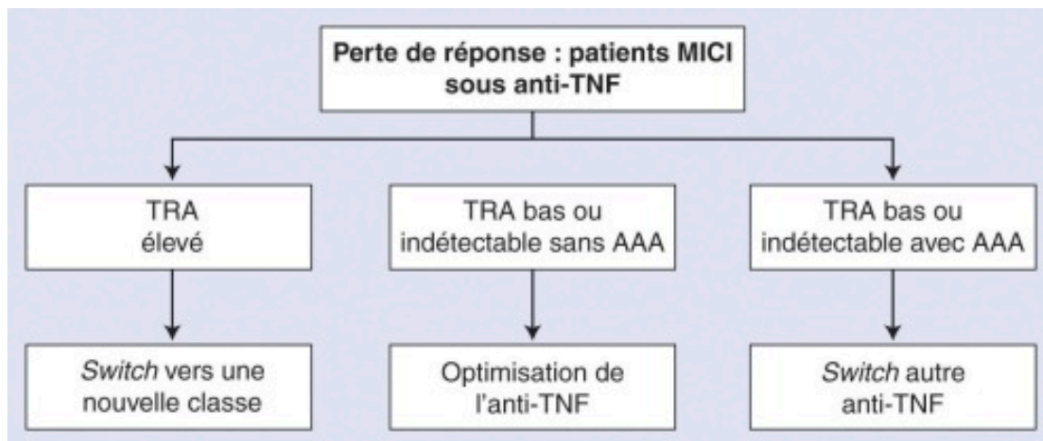
On notera également que si les corticoïdes classiques ne sont pas utilisés en traitement d'entretien, le budésotide peut être utilisé notamment chez les patients cortico-dépendants dans l'attente de l'efficacité du traitement immunosuppresseur (on rappelle que ces derniers ont des délais d'actions pouvant aller jusqu'à plusieurs mois). Le méthotrexate est une alternative pour les patients intolérants à l'azathioprine.

Pour les formes sévères et/ou en présence de facteurs de mauvais pronostic et/ou après échec d'un immunosuppresseur, il est recommandé d'envisager un traitement d'entretien par anti-TNF alpha.

Dans les cas où une poussée a pu être stoppée par une biothérapie et/ou un immunosuppresseur, le même traitement doit être envisagé en tant que traitement d'entretien.

Conduite à tenir en cas de perte de réponse à un anti-TNF alpha :

- En 1^{ère} intention : Augmenter le dosage ou raccourcir l'intervalle entre deux injections, l'efficacité de l'une ou l'autre de ces mesures est considérée comme équivalente
- Si échec, alors on peut envisager l'utilisation d'un autre anti-TNF alpha
- Il est aussi possible de baser sa décision en utilisant les taux résiduels d'anti-TNF alpha et les taux d'anticorps anti-médicaments :



anticorps antimédicaments (AAA)

TRA : taux sérique d'anti-TNF ; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

Figure 11: Échappement sous anti-TNF alpha: Arbre décisionnel selon les taux sériques(97)

- Traitement préventif de la récurrence post-opératoire(98)

La mise en place d'un traitement préventif se décide en fonction du nombre de facteurs de risque.

Ces facteurs de risque selon le consensus ECCO(92)sont au nombre de 5 :

- Tabagisme
- Deuxième chirurgie
- Maladie de type pénétrante
- Lésions ano-périnéales
- Résection de plus de 50cm.

Le traitement doit démarrer dans les deux semaines suivant la résection et durer au moins 2 ans.

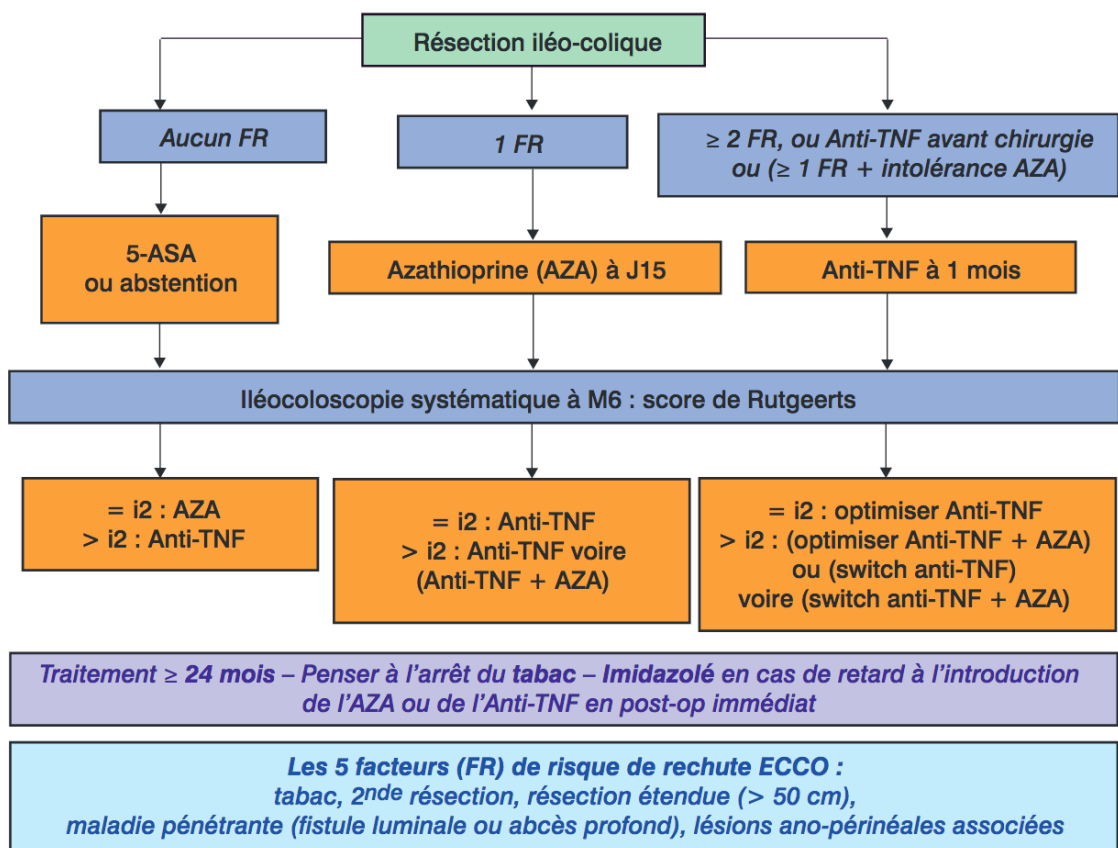


Figure 12: arbre décisionnel post chirurgie de résection(98)

Ainsi :

- En l'absence de facteurs de risque il est recommandé d'introduire un traitement par mésalazine (efficacité légère mais réelle et bonne tolérance) à la posologie de 3g/jour minimum ou de s'abstenir
- En présence d'un seul facteur de risque, il est recommandé d'introduire un traitement par azathioprine à la posologie de 2-2,5mg/kg/jour.
- En présence de deux facteurs de risque et plus, il est recommandé d'introduire un traitement par biothérapie anti-TNF alpha

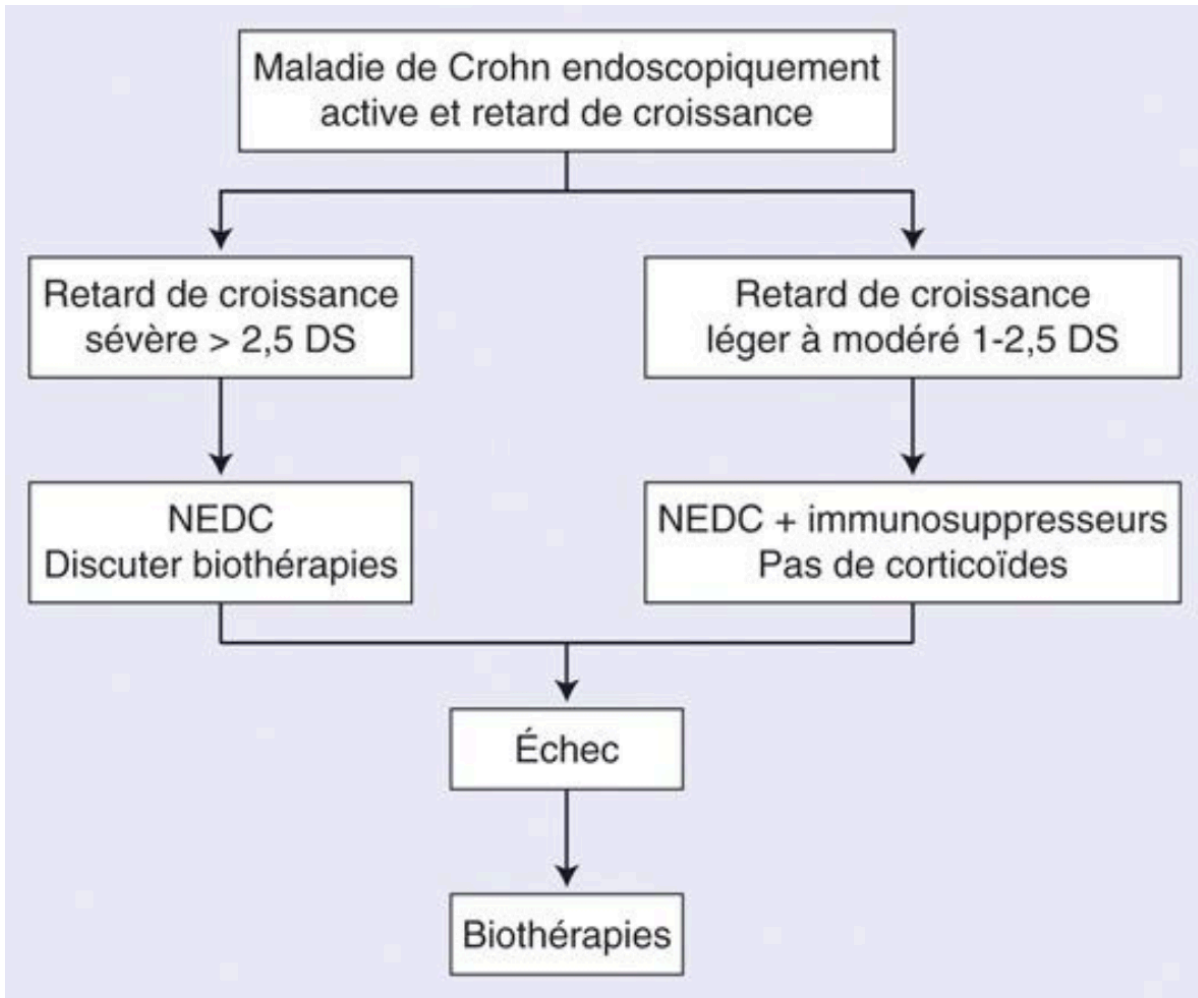
On rappelle également qu'il est indispensable de réaliser une endoscopie de contrôle à 6 mois avec évaluation de l'atteinte iléocoloscopique selon le score de Rutgeerts (cf. annexe) pour prédire au mieux la récurrence clinique.

G. CAS PARTICULIERS : PÉDIATRIE ET GROSSESSE

1. Pédiatrie

Quelques notions clés méritent d'être signalées concernant la maladie de Crohn pédiatrique :

- La maladie de Crohn survient à un âge pédiatrique dans 20 à 30 % des cas et l'incidence est en augmentation ces dernières années avec un taux variant entre 6 et 7 pour 100 000 nouveaux cas(99).
- A l'inverse de chez l'adulte, on constate chez l'enfant plus de cas masculins que féminins (sexe ratio de 1,4) jusqu'à la puberté(100).
- Les signes cliniques chez l'enfant sont globalement assez proches de ceux retrouvés à l'âge adulte néanmoins on retrouve fréquemment un retard staturo-pondéral et pubertaire avec plus souvent des signes extra-digestifs (1 fois sur 4 au diagnostic et 1 fois sur 2 lors de l'évolution de la maladie)(101).
- En raison du caractère souvent atypique de la maladie de Crohn chez l'enfant, le délai diagnostic est souvent assez long et peut durer plusieurs années(102).
- Il est généralement admis que les cas de maladie de Crohn se déclarant à l'âge pédiatrique seront potentiellement plus graves que les autres(102).
- L'activité de la maladie est souvent évaluée selon un score pédiatrique tenant compte spécifiquement de la croissance : Le *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI).
- L'étude des courbes de croissance en consultations est fondamentale(100)
- Concernant la prise en charge thérapeutique :(100,102,103)
 - Elle est globalement comparable à celle de l'adulte avec quelques spécificités
 - L'usage des corticoïdes doit être limité compte-tenu des effets indésirables sur la croissance
 - La nutrition artificielle et particulièrement la nutrition entérale exclusive est recommandée en 1^{ère} intention en cas de poussée pour prévenir ou corriger les carences nutritionnelles et est aussi efficace que la corticothérapie



NEDC : nutrition entérale à débit constant.

Figure 13: Conduite à tenir en cas de retard de croissance (100) DS : Déviation standard

2. Conception, Grossesse et Allaitement

D'une manière générale, grossesse et maladie de Crohn ne sont pas incompatibles mais un certain nombre de précautions sont nécessaires notamment un suivi coordonné gastro-entérologue/obstétricien.

- Concernant la fertilité/conception(104) :
 - Lors d'une maladie en rémission et en l'absence d'antécédents chirurgicaux, la fertilité n'est pas diminuée
 - Si la fécondation a lieu en période de poussée ou qu'une poussée survient lors d'une grossesse, il y a un sur-risque de prématurité, d'hypotrophie fœtale et de fausse-couche spontanée
 - La grande majorité des traitements sont maintenus lors de la conception et au cours de la grossesse
 - La fertilité d'un homme traité par sulfasalazine peut transitoirement être diminuée (oligospermie réversible 2 mois après l'arrêt du traitement)
- Concernant les traitements avant la conception :

	Chez l'homme	Chez la femme
Mesalamine	Possible	Possible
Salazopyrine	Possible	Possible, avec supplémentation en acide folique
Corticoïdes	Possible	Possible
Thiopurines	Possible	Possible
Méthotrexate	Contre-indiqué, arrêt 3-6 mois avant	Contre-indiqué, arrêt en même temps que la contraception
Infliximab	Possible	Possible
Adalimumab	Possible	Possible
Golimumab	Possible	Possible
Vedolizumab	Possible	Possible
Ustekinumab	Possible	Possible

Tableau 6: Utilisation des traitements contre MICI pendant la conception(105)

- On constate que seul le méthotrexate est contre-indiqué

- Concernant les traitements pendant la grossesse :

Mesalamine	Possible (< 2-3 g/j)
Salazopyrine	Possible, avec supplémentation en acide folique
Corticoïdes	Possible
Thiopurines	Possible
Méthotrexate	Contre-indiqué
Infliximab	Possible, arrêt au 2 ^e -3 ^e trimestre si maladie contrôlée
Adalimumab	Possible, arrêt au 2 ^e -3 ^e trimestre si maladie contrôlée
Golimumab	Possible, arrêt au 2 ^e -3 ^e trimestre si maladie contrôlée
Vedolizumab	Données insuffisantes
Ustekinumab	Données insuffisantes

Tableau 7: Utilisation des traitements contre les MICI pendant la grossesse(105)

- La posologie de la mesalazine est limitée à 3g/jour en raison d'un risque supposé d'insuffisance rénale de l'enfant(106)
- Une supplémentation en acide folique (2mg/jour avant et pendant la grossesse) est recommandée lors d'un traitement par sulfasalazine en prévention d'une anomalie de fermeture du tube neural(105)
- Les corticoïdes sont autorisés, seul 10% de la dose passera le placenta mais une surveillance reste néanmoins nécessaire pour la maman (pour dépister un éventuel diabète gestationnel) et l'enfant (faible poids possible à la naissance)(105)
- Peu de données disponibles concernant le budésonide mais aucune inquiétude particulière(107)
- L'azathioprine est tératogène et embryotoxique chez l'animal mais cela ne semble pas se vérifier chez l'homme et son utilisation est largement répandu y compris chez les femmes enceintes(108)
- Le méthotrexate fait l'objet d'une contre-indication absolue pendant la grossesse en raison du risque de nombreuses malformations (membres, SNC, appareil cardiovasculaire, crâne et face)(109)
- Concernant les principales biothérapies utilisées dans la maladie de Crohn (anti-TNF alpha infliximab et adalimumab), les données sont plutôt rassurantes : aucun effet malformatif ou complications de la grossesse signalés(110,111). Le passage placentaire commence environ à partir de la moitié du deuxième trimestre. Il en résulte une contre-indication à l'administration de vaccins vivants aux enfants exposés jusqu'à 6 mois-1 an. La décision d'arrêter un anti-TNF alpha (entre la 12^{ème} et la 20^{ème} semaine de grossesse d'après les experts) peut être prise au cas par cas en fonction du risque de récurrences(104).

- Concernant les traitements pendant l'allaitement(112) :

Mesalamine	Possible
Salazopyrine	Possible
Corticoïdes	Possible (> 50 mg/jour: 4h entre la prise du traitement et la tétée)
Thiopurines	Possible
Méthotrexate	Ne pas allaiter pendant les 24h suivant la prise
Infliximab	Possible
Adalimumab	Possible
Golimumab	Possible
Vedolizumab	Données insuffisantes
Ustekinumab	Données insuffisantes

Tableau 8: Utilisation des traitements contre les MICI pendant l'allaitement(105)

- Pour les corticoïdes, la concentration dans le lait maternel est faible mais il est recommandé d'espacer de 4 heures une tétée et la prise du médicament
 - Très faible passage du méthotrexate dans le lait maternel mais compte tenu du profil des effets indésirables une précaution de 24h (car faible demi-vie) entre allaitement et prise médicamenteuse semble cohérente(113)
 - On retrouve également des faibles concentrations dans le lait maternel pour les médicaments suivants : Azathioprine, infliximab et adalimumab. L'usage est donc possible pendant l'allaitement.
- Concernant l'usage des antibiotiques(105,114) : Le métronidazole et la ciprofloxacine sont les deux les plus utilisés lorsque nécessaires en cas de maladie de Crohn (abcès, complications septiques etc.). Leur usage en cure courte seulement lors de la grossesse est possible. En revanche, du fait de leur excrétion dans le lait maternel (et des effets néfastes possibles sur l'enfant), l'usage lors de l'allaitement est déconseillé.
 - Concernant le mode d'accouchement (104,112,115,116): L'accouchement par voie basse reste possible dans la majorité des cas même si la césarienne est plus fréquente chez les patientes MICI en comparaison à la population générale. Ainsi, une césarienne peut s'avérer nécessaire en cas d'antécédents ou en présence d'une localisation périnéale ou rectale. L'épisiotomie doit dans la mesure du possible être évitée au regard d'éventuelles complications périnéales.

II. L'ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT À L'OFFICINE

A. LE SEVRAGE TABAGIQUE

Comme évoqué précédemment, le sevrage tabagique est un objectif visé tout particulièrement dans la maladie de Crohn. On rappelle que le tabagisme est à l'heure actuelle le seul facteur de risque identifié avec certitude : la maladie est environ 2 fois plus fréquente chez le fumeur que chez le non-fumeur(117).

Et quand elle survient, on sait que l'évolution sera néfaste (118):

- Plus de poussées
- Des symptômes plus marqués
- Plus de chirurgies
- Plus de rechutes
- Et un recours plus fréquent et plus précoce aux corticoïdes, immunosuppresseurs et aux biothérapies

De surcroît, comme semble en témoigner une étude française de 2015(119), les patients atteints d'une maladie de Crohn (ou d'une MICI de façon générale) sont peu ou mal informés des effets du tabagisme sur la maladie. C'est dans cette optique d'accompagnement et d'information du patient fumeur que le pharmacien d'officine doit s'inscrire.

La loi HPST de 2009 ainsi que l'HAS en 2013 (dans ses recommandations de bonnes pratiques) reconnaissent et renforcent le rôle du pharmacien d'officine dans cette thématique.

Le rôle du pharmacien d'officine dans le sevrage tabagique est développé ci-après en suivant le plan proposé par le Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm) dans sa fiche pratique de 2019 destinée aux pharmaciens(120).

1. « Repérer et aborder la question »

- Il s'agit d'abord pour le pharmacien d'officine de repérer les patients fumeurs. Pour cela plusieurs moyens peuvent être utilisés :
 - Affiches à l'intérieur et à l'extérieur de l'officine
 - Mise à disposition de brochures d'information
 - Au comptoir en présence d'une opportunité : délivrance de médicaments dont l'indication est liée à une pathologie aggravée par le tabagisme (dans notre cas la maladie de Crohn mais cela peut être aussi une hypertension artérielle, une bronchopneumopathie chronique obstructive, un diabète etc.), devant une toux chronique, un patient fumeur connu de l'officine, une femme enceinte ou ayant un projet de grossesse, délivrance d'une contraception orale, à l'occasion de la journée mondiale sans tabac le 31 mai ou encore le mois sans tabac en novembre etc...
- Comment s'y prendre ? (121)

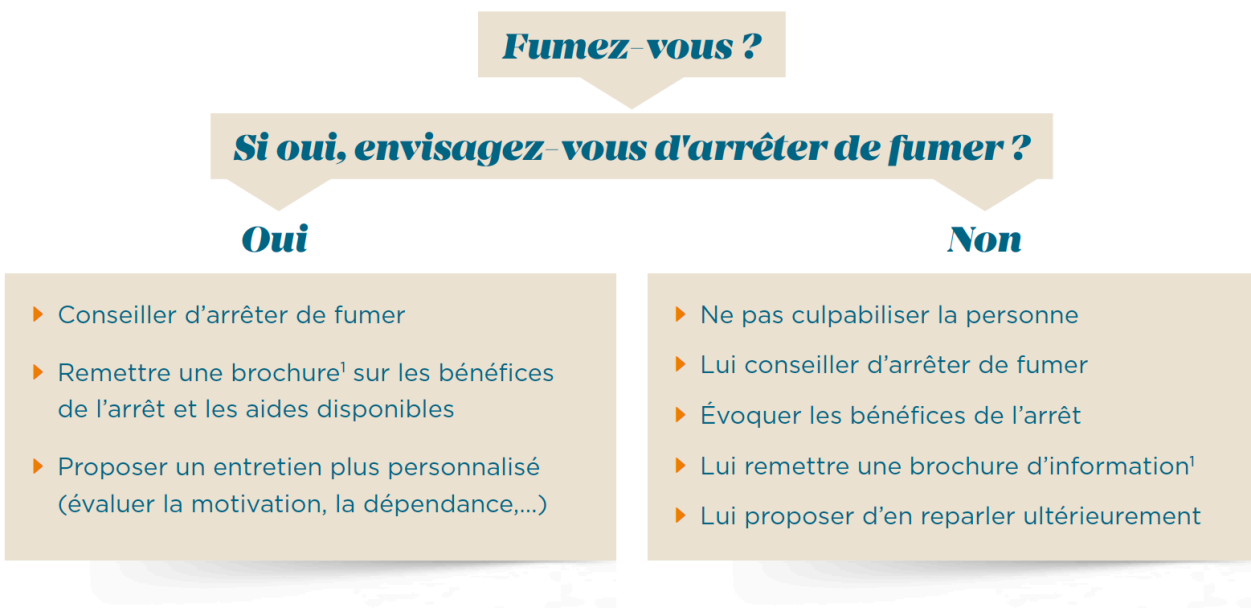


Figure 14: Exemple d'une marche à suivre lors d'un dépistage (120)

La conduite à tenir décrite ci-dessus (figure 14) est appelée « conseil minimal », c'est une démarche simple et rapide mais efficace (122) que le pharmacien d'officine peut mettre en place au comptoir.

2. « Évaluer la motivation »

Une fois qu'un patient fumeur est « repéré », il est recommandé de situer le niveau de motivation du patient(123). Pour cela, différents outils sont disponibles et peuvent être utilisés. Le cycle Prochaska et Di Clemente en 6 stades est très souvent utilisé :

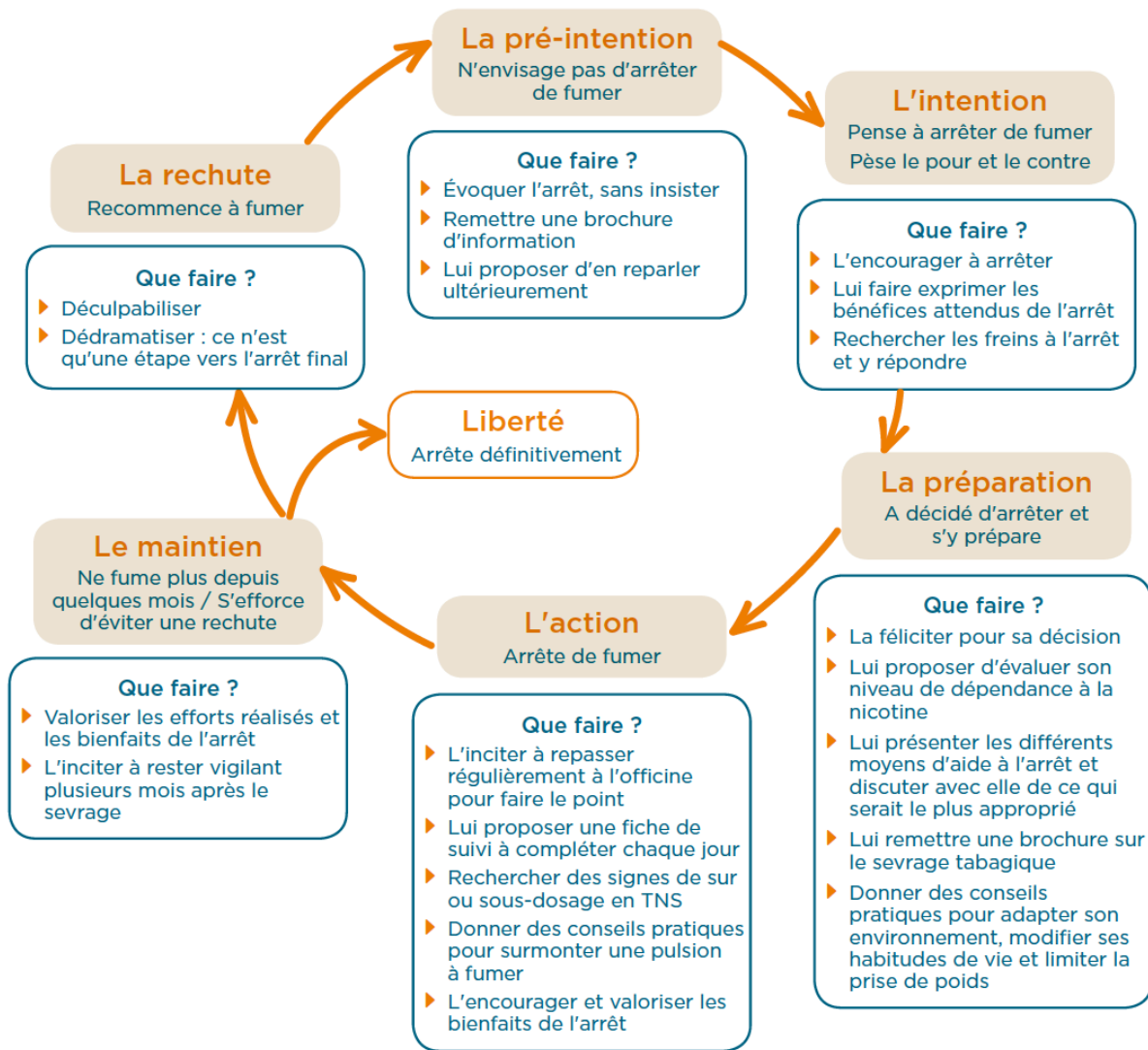


Figure 15: Modélisation des différents stades de la motivation selon Prochaska et Di Clemente(124) adapté à l'officine par le Cespharm

D'autres outils peuvent également être utilisés à cet effet comme le test de Richmond, une échelle analogique (cf. annexes) ou encore le test Q-MAT.

3. « Évaluer le niveau de dépendance physique »

Selon l’HAS(123), il est recommandé d’utiliser le test de Fagerström en 2 questions (plus adapté à l’officine d’après le Cespharm) ou 6 questions (cf. annexes)

Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?		Dans quel délai après le réveil fumez-vous votre première cigarette ?	
10 ou moins	0	Moins de 5 minutes	3
11 à 20	1	Entre 6 et 30 minutes	2
21 à 30	2	Entre 31 et 60 minutes	1
31 ou plus	3	Après plus d'une heure	0

SCORE	INTERPRÉTATION DU RÉSULTAT	CONDUITE À TENIR
0 à 1	Pas de dépendance à la nicotine. Le fumeur peut arrêter de fumer sans avoir recours aux TNS.	→ Prodiguer des conseils de type « comportemental »
2 à 3	Dépendance modérée à la nicotine. L'utilisation des TNS va augmenter les chances de réussite de la personne.	→ L'aider à choisir la forme galénique la mieux adaptée à son cas et à déterminer la dose appropriée.
4 à 6	Dépendance forte à la nicotine. L'utilisation de traitements pharmacologiques est recommandée (TNS suffisamment dosés, bupropion, varénicline).	<ul style="list-style-type: none"> → Si le fumeur souhaite utiliser des TNS : l'aider à choisir la forme galénique la mieux adaptée à son cas et à déterminer la dose appropriée. → Si le fumeur est très fortement dépendant et/ou souhaite arrêter de fumer à l'aide du bupropion ou de la varénicline : l'orienter vers une consultation médicale ou de tabacologie.

Figure 16: Test de Fagerström simplifié en deux questions(120)

Le résultat du test permet d’orienter le choix du pharmacien d’officine dans la prise en charge du sevrage de son patient fumeur : Il conseillera par exemple l’utilisation de TNS, l’abstention médicamenteuse au profit d’une thérapie comportementale ou encore la réorientation vers une structure spécialisée.

Lors de l’évaluation de la dépendance à la nicotine, pour éviter un futur échec, il est fortement conseillé de dépister d’éventuelles autres consommations addictives notamment cannabis et alcool. Il existe pour cela des questionnaires spécifiques à disposition du pharmacien (par exemple le test AUDIT pour l’alcool et test CAST pour le cannabis)(125).

4. « Orienter certains fumeurs »

Toujours selon l'HAS(123), dans certains cas elle estime qu'il est préférable d'orienter le patient vers une prise en charge médicale. Il s'agit notamment des situations suivantes :

- En présence de co-addictions
- En présence d'une dépression ou d'antécédents dépressifs
- En cas de très forte dépendance physique
- En présence d'une pathologie lourde
- Échecs multiples avec différentes méthodes de sevrage
- Patient souhaitant recourir à un traitement de 2^{ème} intention : bupropion ou varénicline
- Femme enceinte en échec de sevrage

Ainsi, le pharmacien d'officine se doit de connaître les lieux et les professionnels spécialisés à proximité de son officine pour proposer des solutions d'orientation à ce type de patients.

Par exemple, le site « <https://www.tabac-info-service.fr/je-trouve-un-tabacologue> » géré par Santé publique France (agence nationale de santé publique) propose un annuaire qui permet de trouver et d'orienter le patient vers un tabacologue proche de chez lui.

Quelques notions clés concernant la femme enceinte (120):

- L'utilisation des TNS est possible lors d'une grossesse
- Il est recommandé d'utiliser de préférence des formes orales (car la durée d'action est plus courte) mais les autres formes sont aussi utilisables
- Les traitements de 2^{ème} intention bupropion et varénicline sont contre-indiqués

5. « Proposer une stratégie »

Le seul et unique objectif final doit être l'arrêt total de la consommation de tabac. Pour atteindre cet objectif, selon le souhait du patient il est possible au choix (126):

- De procéder à un arrêt total dès le début
- Ou de commencer par une réduction progressive de la consommation pour ensuite tendre vers l'objectif final d'arrêt total

Dès le début du processus, le pharmacien a un rôle important à jouer :

- Il présente au patient les différentes méthodes d'aide au sevrage disponibles et validées scientifiquement (cf. figure 17)
- Met à disposition de la documentation à son patient
- Rôle particulier vis-à-vis des traitements nicotiques de substitution (information, conseils pratiques etc.)

→ En première intention :

- ▶ **Accompagnement par un professionnel de santé** : soutien psychologique, conseil, thérapies cognitivo-comportementales⁴,...
- ▶ **Traitements nicotiques de substitution** pour les fumeurs dépendants à la nicotine.
- ▶ **Entretien motivationnel** : cette approche a pour but de susciter ou de renforcer la motivation à l'arrêt du tabagisme en explorant avec le fumeur son ambivalence.
- ▶ **Soutien téléphonique** :
À titre d'exemple : la **ligne Tabac Info Service (3989)**
 - ➔ Information, conseils et orientation du fumeur. Possibilité de bénéficier d'un suivi personnalisé et gratuit par un tabacologue.
- ▶ **Outils d'autosupport** :
À titre d'exemple : le site de référence www.tabac-info-service.fr
 - ➔ Information, conseils, outils d'auto-évaluation. Possibilité de bénéficier d'un coaching personnalisé par emails.

→ En deuxième intention : Varénicline ou Bupropion.

Figure 17: Les différentes méthodes d'aide au sevrage tabagique recommandées selon l'HAS(120)

6. Les traitements nicotiques de substitution (TNS)

Comme le rappelle l'HAS, « L'accompagnement et le soutien psychologique sont la base de la prise en charge »(127) mais face à un patient dépendant à la nicotine, les TNS doivent être proposés en 1^{ère} intention : ils atténuent les effets indésirables liés au sevrage, réduisent les *craving* (forte envie de fumer) et sont efficaces pour prévenir les rechutes(124).

- Notions clés concernant les TNS (128):
 - Il est recommandé d'associer TNS et accompagnement psychologique (type thérapie cognitivo-comportementale ou entretien motivationnel)
 - Il est également recommandé pour une meilleure efficacité d'associer une forme transdermique et une forme per os
 - Il n'est pas interdit de fumer quand on a un TNS
 - Utilisation possible globalement dès 15 ans (18 ans éventuellement selon la forme)
 - Absence de contre-indication à l'utilisation des TNS à l'exception des non-fumeurs/fumeurs occasionnel ou d'une allergie à l'un des constituants
 - Aucun effet indésirable grave identifié
 - Durée d'utilisation : généralement 3 à 6 mois à renouveler si besoin. En cas d'appréhension du patient concernant la durée, il peut être utile de mettre en regard la durée du tabagisme (souvent plusieurs années) et la durée du sevrage.
 - Les TNS sont remboursées par l'assurance maladie à hauteur de 65% sur prescription émanant d'un médecin, sage-femme, chirurgien-dentiste, masseur-kinésithérapeute ou infirmier. A condition que le TNS soit inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/441422/document/liste-substituts-nicotiniques_assurance-maladie_2021-10-15_0.pdf.

- Quel dosage proposer aux patients ? Cela dépendra de plusieurs facteurs(126) :
 - Stratégie choisie pour atteindre l'arrêt total : Arrêt total d'emblée ou réduction
 - Consommation du patient : l'équivalence 1 cigarette manufacturée équivaut à 1mg de nicotine est souvent utilisée car simple (même si elle n'est pas démontrée scientifiquement). D'autres facteurs interviennent notamment le type de tabac, la façon de fumer, le métabolisme etc... L'exemple de la cigarette dite « roulée » est marquant puisqu'on estime qu'une seule de ces cigarettes correspond à 2 ou 3 cigarettes manufacturées.
 - Score au test de Fagerström

- Comment adapter le dosage (120)?
 - Il est nécessaire de réadapter le dosage après 7 à 10 jours de traitement
 - Trouver l'équilibre entre surdosage (rare) et sous-dosage (beaucoup plus fréquent)
 - Signes du syndrome de sevrage (sous-dosage) : irritabilité, anxiété, troubles du sommeil, humeur dépressive, *craving*, sensation de faim, somnolence diurne, maux de tête.
 - Signes évocateurs d'un surdosage : tachycardie, bouche pâteuse, vertiges, nausées, céphalées, diarrhées, dégoût de la cigarette, insomnie sévère, lipothymie, faiblesse musculaire.

- Comment et quand procéder à la réduction du dosage des TNS ?(120,126)
 - Il est important de ne pas se précipiter pour éviter les rechutes, comme mentionné précédemment, un sevrage s'étale sur plusieurs mois généralement par période de 3 à 6 mois renouvelable au besoin.
 - Il est conseillé d'envisager une diminution du dosage lorsque le patient est dans une zone de confort depuis 1 ou 2 mois
 - Il est recommandé de commencer par une diminution du dosage de la forme transdermique tout en maintenant les formes per os à la demande

- Les différentes formes galéniques disponibles(129) :

L'association d'une forme transdermique et d'une forme per os est le plus efficace mais en dehors de cette recommandation, le choix se fait en fonction des préférences du patient fumeur.

On retrouve :

- Formes transdermiques
- Gommages à mâcher
- Comprimés ou pastilles à sucer, comprimés sublinguaux
- Inhalateurs
- Sprays buccaux

Le pharmacien d'officine doit connaître les conseils de bon usage relatifs à chaque forme galénique et savoir expliquer les différences entre les formes. Des fiches de conseils sur les TNS réalisées par l'ordre des pharmaciens sont disponibles aux annexes.

7. « Mettre en place un suivi »

Après l'entretien initial qui aura permis d'informer le patient, d'obtenir des éléments sur le patient lui-même, sa dépendance, sa motivation etc. mais également d'établir une stratégie et un protocole de sevrage, plusieurs entretiens de suivi seront nécessaires.

- Quels sont les objectifs du suivi ?(120,126)
 - Évaluer le ressenti du patient et toujours valoriser sa démarche (faire preuve d'empathie)
 - Repérer d'éventuels signes de sous-dosage ou surdosage
 - Rappeler les bonnes pratiques d'utilisation des TNS
 - Faire un point sur le poids, l'humeur, le sommeil, le stress et le transit de la personne
 - Travailler sur l'aspect comportemental de l'addiction
- Fréquence des entretiens de suivi :(126)
 - Le premier entretien de suivi est conseillé 7 à 10 jours après l'entretien initial
 - Plusieurs entretiens de suivi à 7 jours jusqu'à ce que le patient entre dans une zone de confort
 - Une fois dans cette zone, il est possible de passer à un suivi mensuel
 - On rappelle que la durée totale du sevrage est flexible mais que celui-ci ne doit en aucun cas être brutale (3 à 6 mois généralement)
 - Prévoir un entretien de prévention des rechutes en fin de sevrage

B. NUTRITHÉRAPIE

1. Alimentation en phase aigue

« Lors des poussées marquées, un régime d'épargne intestinale (apports restreints en fruits et légumes) peut être prescrit transitoirement. Selon la HAS, un régime sans résidu strict n'est pas justifié. » (130).

Il n'y a pas de régime particulier à suivre car aucun n'a prouvé son efficacité jusqu'à présent(131). Le but est de maintenir une alimentation variée et quantitativement suffisante. Cependant, il est possible d'adapter temporairement l'alimentation en fonction du type et de l'intensité des symptômes(132).

Dans le cas de diarrhées abondantes par exemple, quelques conseils utiles peuvent être donnés au patient(133) :

- Couvrir les pertes d'eau en s'hydratant abondamment (1,5 L/jour au moins) tout au long de la journée en petites quantités.
- Fractionner les repas
- Certains aliments sont à privilégier : riz, carottes, betteraves, courgettes (en purée ou en bouillon par exemple), fromages à pâte dure (emmental, gruyère, parmesan etc.), bananes, poires.
- D'autres sont à éviter transitoirement : fruits et légumes crus, pain complet et autres céréales riches en fibres, fromage blanc, lait, oléagineux.
- Les boissons très froides et/ou gazeuses sont aussi à éviter, il est plutôt conseillé de boire des tisanes, du thé, des bouillons, des eaux minérales (en évitant celles qui sont riches en magnésium) ou du robinet et éventuellement des boissons à base de cola dégazéifiées. Le vin est également à déconseiller car il accélère le transit.
- Maintenir un apport protéique suffisant (volaille, œufs etc.)

2. Alimentation en rémission

D'une manière générale, il n'y a pas de recommandations en faveur d'un régime particulier en période de rémission. Il est fréquent que les patients choisissent par eux-mêmes des régimes notamment pauvres en fibres, en légumes et souvent hypocaloriques. Ces derniers sont responsables de carences multiples(134).

Ainsi, il faut privilégier une alimentation variée et équilibrée pour couvrir les besoins nutritionnels et éviter les carences. Il est recommandé (135) que les patients soient accompagnés par un diététicien pour reprendre une alimentation « normale » et rééduquer de manière progressive le transit intestinal. Un tableau exemple de réintroduction alimentaire est disponible aux annexes.

Si aucun régime ne peut être généraliser pour les patients atteints de maladie de Crohn ou de MICI d'une manière générale, il est cependant fréquent de retrouver des intolérances alimentaires (lactose, épices, herbes, fritures, produits riches en fibres etc.). Ces dernières nécessitent une adaptation personnalisée de l'alimentation confirmant l'intérêt d'un diététicien pour gérer ces intolérances tout en évitant la malnutrition.

3. Alimentation et dénutrition

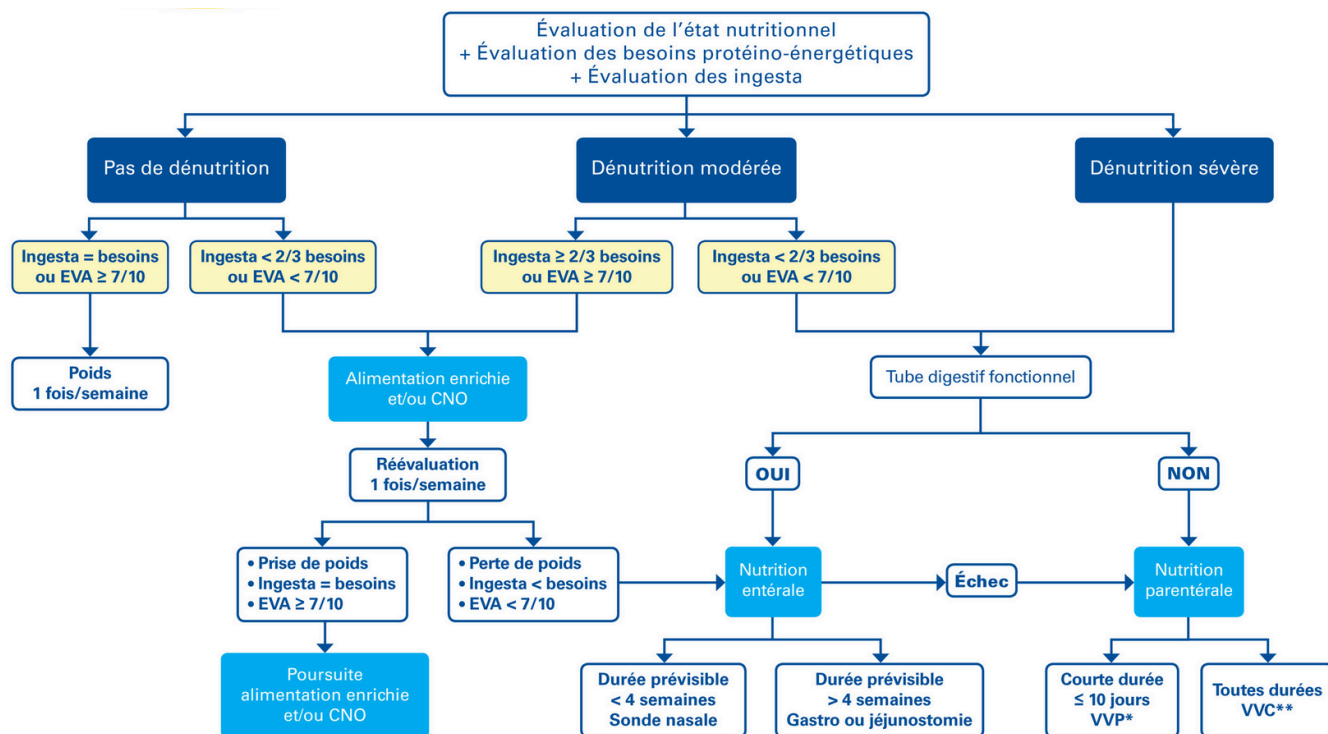
La dénutrition touche 20 à 75% des malades atteints de MICI (136), elle est largement plus présente chez les patients atteints de maladie de Crohn car tout le tube digestif peut être atteint et donc la malabsorption des aliments est beaucoup plus probable. La dénutrition chez ces patients s'accompagne de carences en vitamines ainsi qu'en oligo-éléments (cf. partie carences et suppléments). L'origine de la dénutrition est multifactorielle et les mécanismes sont nombreux :

Facteur contribuant à la dénutrition	Mécanismes
Réduction des ingesta (MC, RCH)	Anorexie, nausées, vomissements, douleur abdominale, inflammation, jeûne iatrogène, régimes restrictifs
Anomalies métaboliques liées à l'inflammation (MC, RCH)	Augmentation de la dépense énergétique de repos Augmentation de l'oxydation lipidique Protéolyse musculaire, apoptose des myoblastes
Malabsorption (MC)	Jéjunite Résection chirurgicale du grêle
Entéropathie exsudative et saignement chronique (MC, RCH)	Inflammation sévère, étendue et prolongée
Médicaments (MC, RCH)	Méthotrexate et sulfasalazine : diminution de la synthèse de tétrahydrofolate Corticoïdes : ostéoporose, fonte musculaire
MC : maladie de Crohn, RCH : rectocolite hémorragique	

Tableau 9: Causes de dénutrition et carences dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin(136)

Concernant la prise en charge de cette dénutrition, les recommandations de l'ESPEN(135) sont les suivantes :

- 1^{ère} intention : Alimentation enrichie, si insuffisant ajout de CNO (Compléments nutritionnels Oraux) qui peuvent apporter jusqu'à 600 Kcal/jour.
- 2^{ème} intention : Nutrition entérale par sonde nasal ou stomie
- Dernière intention : Nutrition parentérale (si C.I à la nutrition entérale par exemple en cas d'occlusion intestinale ou encore si présence de vomissements persistants)



EVA : échelle visuelle ou verbale analogique - CNO : compléments nutritionnels oraux - VVP : voie veineuse périphérique - VVC : voie veineuse centrale
 *permet rarement de couvrir la totalité des besoins énergétiques
 **sauf PICC (peripherally inserted central catheter) durée d'utilisation limitée à 6 mois

Figure 18:Arbre décisionnel du soin nutritionnel de la SFNCM(137)

Conseils diététiques à rappeler par le pharmacien pour l'alimentation enrichie (138) :

Le but est d'augmenter l'apport alimentaire en se basant sur les recommandations du Plan National Nutrition Santé (PNNS).

- Augmenter le nombre de prise alimentaire en fractionnant les repas par exemple et en ajoutant des collations entre les repas (5 ou 6 petits repas ou collations)
- Éviter une période de jeûne nocturne trop longue (> 12 heures) en retardant le plus possible le dîner et en avançant au maximum le petit déjeuner
- Privilégier les aliments « caloriques » et/ou riches en protéines
- S'adapter aux goûts du patient et adapter la texture des aliments
- L'environnement des repas doit être convivial et agréable

En pratique : rajouter aux plats des œufs, jambon, poudre de lait, fromage râpé, crème fraîche, beurre, poudre de protéine, huile d'olive etc.

Conseils pratiques associés à la délivrance de CNO (138) :

- Servir frais (4°C) pour les sucrés
- Agiter le berlingot ou la bouteille avant de les consommer
- Consommer selon sa préférence, à la paille, à la bouteille ou au verre
- Les prendre à distance des repas (2 heures avant ou après) ou en dessert
- Varier les arômes (discuter avec le pharmacien qui fournit les CNO)
- Changer de gamme avant d'être lassé (lactés, jus de fruits, potages, plats mixés)
- Peuvent être mélangés à son potage habituel
- Une fois ouvert, peut se conserver 24 heures au réfrigérateur
- En complément et non en remplacement de l'alimentation « normale »
- Il existe des formes spécifiques si nécessaire (sans gluten, sans lactose, sans saccharose, riches en fibres)

4. Alimentation et sténose

Les sténoses sont une des complications de la maladie de Crohn. Il s'agit d'un rétrécissement de la lumière au niveau de l'intestin grêle ou du côlon. Le risque majeur est une obstruction de la sténose entraînant une occlusion intestinale. Comme explicité dans la partie « complications », on distingue deux types de sténoses : inflammatoires et/ ou cicatricielles(139).

- Les sténoses inflammatoires

Elles sont transitoires, ainsi les précautions diététiques sont à appliquer uniquement en période de crise pour ce type de sténose.

- Les sténoses cicatricielles

Elles sont définitives et les précautions diététiques sont à appliquer tout le temps.

- La mastication

Insister sur l'importance de la mastication : c'est une étape primordiale pour transformer les bouchées en « bouillie » donc il faut conseiller de prendre les repas dans le calme et de s'attabler tout en rappelant que la durée idéale pour un repas est de minimum 20 minutes(140).

- La texture des aliments

Il y a un rôle clé de la texture des aliments : Il est nécessaire de favoriser les aliments « mous » donc la préparation des aliments est déterminante, il s'agit de mixer ou couper très finement et faire attention aux aliments durs (oléagineux, légumes secs, choux, champignons etc.) et aux aliments à longues fibres (poireaux, asperges, épinards etc.). Le pain et les céréales complètes sont aussi à éviter(140).

5. Alimentation et corticothérapie

Il n'existe pas de données scientifiques prouvant l'intérêt d'un régime strict sans sel ou encore sans sucres pour lutter contre les effets indésirables d'un traitement par corticoïdes(141).

Cependant quelques conseils diététiques peuvent être donnés notamment(142,143) :

- Essayer de limiter les repas trop copieux et les sucreries afin de limiter l'apport en matières grasses et en sucres d'absorption rapide, il est aussi possible de fractionner les repas pour une meilleure sensation de satiété
- Limiter les apports en sodium en ne rajoutant pas de sel à table (possibilité de remplacement par des aromates ou épices) et en identifiant les aliments particulièrement salés comme la charcuterie, les chips, les biscuits apéritifs, le fromage, le pain, les conserves et plats cuisinés industriels. Attention à certaines eaux gazeuses particulièrement riches en sodium.
- Augmenter l'apport protéique : consommer au moins une fois par jour aliment du type viande rouge ou blanche, œufs, poissons, crustacés etc.
- Si corticothérapie au long cours : prescription médicale pour une supplémentation en calcium (1g/j) et en vitamine D (800 UI/j)(135).
- Se peser une fois/semaine

6. Carences et suppléments

- Le Fer

La Supplémentation est recommandée si présence d'une anémie par carence martiale (manifestation extra-digestive la plus fréquente quel que soit le type de MICI). La surveillance de l'hémogramme et les dosages plasmatiques de la ferritine et de la protéine-C-réactive sont recommandés tous les 6 à 12 mois en rémission et tous les 3 mois pour une maladie active(136).

- Calcium et vitamine D

Il est recommandé de suivre les taux plasmatiques en cas de corticothérapie ou de maladie active. Si carence avérée (assez fréquente surtout dans la MC), la supplémentation est recommandée(135).

- La vitamine B12

Dans certains cas où l'iléon est touché et enlevé (si plus de 20cm d'iléon réséqué) chirurgicalement, l'absorption de la cyanocobalamine est perturbée et une supplémentation est recommandée (135).

- La vitamine B9

Carence systématiquement recherchée et traitée surtout si grossesse ou allaitement. Une supplémentation est aussi nécessaire pour les patients traités par Méthotrexate et sulfasalazine(135).

- Probiotiques(144)(145)

Pour la maladie de Crohn, aucune étude sur différentes souches (*Escherichia coli*, *Saccharomyces boulardii* et *Lactobacillus*) n'a réussi à prouver l'intérêt des probiotiques sur l'induction de la rémission ou le maintien de celle-ci.

Pour la RCH, *E. Coli* Nissle 1917, probiotique allemand (Mutaflor®) a été comparé au traitement de référence (5-ASA) dans 3 études. Son efficacité est considérée comme équivalente au traitement de référence dans la prévention de la rechute de la maladie.

Le VSL#3 (Vivomixx®) est un mélange de 4 souches de lactobacilles (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* et *L. bulgaricus*), 3 souches de bifidobactéries (*B. longum*, *B. breve*, et *B. infantis*) et d'un *Streptococcus salivarius* thermophilus. Il a prouvé son efficacité dans le traitement et la prévention de la rechute.

- Acides Omega-3

La supplémentation n'est pas recommandée, plusieurs études(146) ont été faites et les résultats sont négatifs. En revanche d'autres études(147,148) suggèrent qu'un régime riche en omega-3 pourrait être associé à un risque moins élevé de développer une maladie de Crohn.



7. Régime pauvre en FODMAPS (Fermentable by colonic bacteria Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols)

Qu'est-ce qu'un régime pauvre en FODMAPS ?

Le but est de limiter les apports en glucides dits « fermentescibles » par la flore intestinale. C'est un régime contraignant à mettre en place et il est souhaitable que le patient soit appuyé par l'aide d'un diététicien pour éviter des carences(149). Il faut éviter les nutriments suivants :

- Fermentable
- Oligosaccharides
- Disaccharides
- Monosaccharides
- Polyols

Eliminate foods containing fodmaps

excess fructose	lactose	fructans	galactans	polyols
<p>fruit apple, mango, nashi, pear, tinned fruit in natural juice, watermelon</p> <p>sweeteners fructose, high fructose corn syrup</p> <p>large total fructose dose concentrated fruit sources, large serves of fruit, dried fruit, fruit juice</p> <p>honey corn syrup, fruisana</p> 	<p>milk milk from cows, goats or sheep, custard, ice cream, yoghurt</p> <p>cheeses soft unripened cheeses eg. cottage, cream, mascarpone, ricotta</p> 	<p>vegetables artichoke, asparagus, beetroot, broccoli, brussels sprouts, cabbage, eggplant, fennel, garlic, leek, okra, onion (all), shallots, spring onion</p> <p>cereals wheat and rye, in large amounts eg. bread, crackers, cookies, couscous, pasta</p> <p>fruit custard apple, persimmon, watermelon</p> <p>miscellaneous chicory, dandelion, inulin, pistachio</p>	<p>legumes baked beans, chickpeas, kidney beans, lentils, soy beans</p>	<p>fruit apple, apricot, avocado, blackberry, cherry, longon, lychee, nashi, nectarine, peach, pear, plum, prune, watermelon</p> <p>vegetables cauliflower, green</p>

Foods suitable on a low-fodmap diet




fruit	vegetables	grain foods	milk products	other
<p>fruit banana, blueberry, boysenberry, canteloupe, cranberry, durian, grape, grapefruit, honeydew melon, kiwifruit, lemon, lime, mandarin, orange, passionfruit, pawpaw, raspberry, rhubarb, rockmelon, star anise, strawberry, tangelo</p> <p><small>Note: if fruit is dried, eat in small quantities</small></p> 	<p>vegetables alfalfa, bamboo shoots, bean shoots, bok choy, carrot, celery, choko, choy sum, endive, ginger, green beans, lettuce, olives, parsnip, potato, pumpkin, red capsicum (bell pepper), silver beet, spinach, squash, swede, sweet potato, taro, tomato, turnip, yam, zucchini</p> <p>herbs basil, chili, coriander, ginger, lemongrass, marjoram, mint, oregano, parsley, rosemary, thyme</p>	<p>cereals gluten-free bread or cereal products</p> <p>bread 100% spelt bread</p> <p>rice</p> <p>oats</p> <p>polenta</p> <p>other arrowroot, millet, psyllium, quinoa, sorgum, tapioca</p> 	<p>milk lactose-free milk*, oat milk*, rice milk*, soy milk*</p> <p><small>*check for additives</small></p> <p>cheeses hard cheeses, and brie and camembert</p> <p>yoghurt lactose-free varieties</p> <p>ice-cream substitutes gelati, sorbet</p> <p>butter substitutes olive oil</p>	<p>tofu</p> <p>sweeteners sugar* (sucrose), glucose, artificial sweeteners not ending in '-ol'</p> <p>honey substitutes golden syrup*, maple syrup*, molasses, treacle</p> <p><small>*small quantities</small></p> 

Tableau 10: Manger sans FODMAPs en pratique(150)

Ce régime n'a pas pu prouver d'efficacité sur l'évolution de la maladie et ne peut donc faire l'objet d'une recommandation générale pour tous les patients(141). Cependant, certaines études(151–153) laissent suggérer une amélioration de quelques symptômes fonctionnels gastro-intestinaux (gaz, ballonnements, douleurs abdominales etc.) sans toutefois améliorer l'inflammation.

8. Conclusion

Comme l'indique l'ESPEN dans ses recommandations de 2017, il n'y a pas de « régime MICI » généralisable à l'ensemble des patients pour favoriser la rémission.

Cependant il apparait clairement que le patient MICI nécessite de recevoir une approche nutritionnelle personnalisée tenant compte des intolérances et spécificités propres à chaque patient.

Pour cela il est préférable que dans le cadre de l'approche multidisciplinaire (Médecin traitant, Gastro-entérologue, Pharmacien etc.) les patients soient accompagnés d'un diététicien ayant des connaissances spécifiques sur le sujet des MICI.

En effet, adapter son alimentation est souvent nécessaire afin d'améliorer son confort de vie (fatigue, symptômes digestifs, transit, etc.) et cela doit être fait en prévenant les carences, la malnutrition voire dénutrition.

C. CONSEILS ASSOCIÉS À LA DELIVRANCE DE BIOTHÉRAPIES



Figure 19 : HUMIRA® spécialité de référence à base d'adalimumab, un anti-TNF alpha sous sa forme seringue(154)



Figure 20: HUMIRA® sous sa forme stylo(154)

Rappel par le pharmacien des bonnes pratiques pour l'auto-injection normalement acquises lors de l'apprentissage à l'hôpital :

- Sortir la spécialité du réfrigérateur 15 à 30 minutes avant l'injection
- Ne pas utiliser d'autres moyens que cela pour amener la spécialité à température ambiante (par exemple pas de micro-ondes ou d'eau chaude)
- Toujours vérifier la date d'expiration et ne pas utiliser si la date est expirée

- Déposer le matériel (stylo ou seringue, tampon d'alcool, collecteur de déchets médicaux et coton) sur un plan de travail propre
- Procéder rigoureusement à un lavage des mains au savon et séchage avec une serviette propre ou des mouchoirs en papier
- Concernant le choix du site d'injection, il y a plusieurs possibilités et plusieurs précautions à respecter :
 - Injection sur le devant de la cuisse
 - Injection au niveau de l'abdomen, tout autour du nombril en respectant une distance d'au moins 5 cm avec ce dernier
 - Respecter une distance d'au moins 3 cm avec le précédant site d'injection
 - Nettoyer le site d'injection choisi avec le tampon d'alcool (fourni dans la spécialité) par un mouvement circulaire à l'image de la coquille d'un escargot
 - Ne pas faire d'injection à travers un vêtement
 - Ne pas injecter sur une peau lésée ou inflammée (rouge, douloureuse, gonflée, brûlée etc.)
- Avant l'injection, vérifier l'aspect de la solution (une fenêtre de contrôle est disponible pour les formes stylos) en s'assurant de sa limpidité et de l'absence de particules
- Retirer le capuchon de l'aiguille uniquement juste avant l'injection
- Faire un pli cutané avec le pouce et l'index de la main ne tenant pas le stylo ou la seringue
 - Si utilisation d'une seringue : injection en formant un angle de 45° entre l'aiguille et la peau, insérer entièrement l'aiguille dans le pli, relâcher le pli, injecter lentement le produit, retirer l'aiguille et enfin exercer une légère pression sur la zone avec un coton pendant 10 secondes pour éviter toute fuite de produit
 - Si utilisation d'un stylo : injection en formant un angle de 90°, appuyer sur le bouton déclencheur et maintenir fermement le stylo contre la peau tout au long de l'injection (environ 10 secondes), retirer lentement le stylo et éventuellement recouvrir d'un coton ou d'une compresse
- Déposer le stylo ou la seringue dans le collecteur prévu à cet effet sans tenter de remettre le capuchon
- Le reste du matériel utilisé peut être jeté dans les ordures ménagères
- Ne jamais réutiliser un stylo ou une seringue usagée et ne pas injecter si la seringue ou le stylo a été congelé, écrasé, s'il est tombé ou encore s'il n'a pas été conservé à l'abri de la lumière



Où et comment obtenir ces collecteurs de seringues ?

Les collecteurs de déchets de seringues vous sont fournis gratuitement par votre pharmacien sur présentation de votre ordonnance. Ce sont des boîtes jaunes et vertes qui doivent porter la marque NF, le pictogramme déchet médical et le numéro vert : 0800 664 664 (serveur vocal). Les seringues usagées font partie des DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux).

Comment utiliser et où ranger le collecteur de seringues ?

Le collecteur peut être rempli de seringues jusqu'au trait supérieur qui apparaît sur la boîte. Pour son rangement, choisissez un endroit pratique pour vous et hors de la portée des enfants.

Que dois-je faire une fois que le collecteur est plein ?

Fermez-le hermétiquement (fermeture définitive) et déposez-le dans un des points de collecte prévu à cet effet. La filière de collecte et d'élimination des DASRI comprend des bornes de collecte dans certaines déchetteries ou certains établissements de santé, des officines, des laboratoires de biologie médicale et des pharmacies à usage intérieur.

Comment trouver le point de collecte le plus proche de chez moi ?

Pour connaître les points de collecte les plus proches, renseignez-vous auprès de votre pharmacien/médecin, de votre mairie, sur le site internet <http://nous-collectons.dastri.fr> ou au numéro vert 0800 664 664 .

Figure 21: Collecte et élimination du matériel d'injection usagé(155)

Autres conseils du pharmacien lors de la délivrance de biothérapies :

- Ces médicaments sont tous des médicaments d'exception car ils sont coûteux et d'indications précises (ordonnance à 4 volets). Ainsi, une prescription initiale hospitalière annuelle est nécessaire et le renouvellement possible pour les spécialistes en rhumatologie, gastro-entérologie, chirurgie digestive, médecine interne, dermatologie ou pédiatrie. En tant que pharmacien il faut donc rappeler au patient que pour chaque délivrance il lui faudra présenter l'ordonnance initiale hospitalière(156).
- Liés aux modalités d'administration : S'assurer de la bonne compréhension par le patient du schéma posologique particulier (1 injection toutes les 2 semaines normalement), rappels des bonnes pratiques de l'auto-injection comme vu précédemment, distribution du collecteur à aiguilles ou encore de grilles d'auto-injection favorisant le choix du site.
- Liés à la conservation du médicament : A conserver au réfrigérateur entre +2 °C et +8 °C à l'abri de la lumière donc sortir le médicament de la boîte uniquement 15 à 30 minutes avant l'injection ; Se référer aux RCP pour chaque spécialité mais globalement possibilité de stockage à température ambiante (8 °C- 25 °C) dans la limite de 14 jours maximum à l'abri de la lumière.
- En cas d'oubli de l'injection : Rassurer le patient, se référer aux RCP pour chaque spécialité et à un avis médical en cas de doute mais globalement : en cas d'oubli inférieur à 7 jours, effectuer l'injection oubliée sans décaler la date initialement prévue pour l'injection suivante, si l'oubli est supérieur à 7 jours ne pas faire l'injection oubliée et avis du prescripteur recommandé
- Liés aux effets indésirables : Rappeler au patient les signes qui doivent l'alerter et qu'il doit signaler à son médecin référent :
 - Signes d'infections : fièvre, malaise, sueurs, perte de poids, souffle court, plaie, fatigue, problèmes dentaires

- Signes d'allergie : éruption cutanée importante, respiration sifflante, œdème cutanée, oppression thoracique
- Signes cardiaques : essoufflement, œdèmes des membres inférieurs, difficultés respiratoires
- Signaler toute intervention chirurgicale y compris dentaire pour que le prescripteur décide soit de reculer l'intervention, d'arrêter temporairement le traitement en tenant compte de la demi-vie du médicament, de prescrire une antibiothérapie prophylactique
- Signaler également les signes types nausées, vomissements, ou encore diarrhées pour éventuelle instauration d'un traitement symptomatique
- Possibilité de fournir au patient une carte de surveillance qu'il peut garder constamment sur lui et montrer à tout professionnel de santé pour l'informer rapidement et simplement de sa situation particulière liée à son type de traitement

C A R T E D E T R A I T E M E N T	
À MONTRER AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ	
Nom / name :	I am currently receiving a chronic treatment
Prénom / surname :	(adalimumab) that lowers immune
Date :	defenses.
Je signale recevoir un traitement chronique qui diminue les défenses immunitaires : Humira® (adalimumab).	Signature :

Figure 22: Exemple d'une carte de traitement pour un patient traité par HUMIRA®

En prévention de la douleur au site d'injection, préconiser de changer à chaque fois de site d'injection et conseiller éventuellement l'application de froid sur la zone concernée le cas échéant.

- Savoir répondre aux interrogations fréquentes des patients dont voici quelques exemples :
 - L'exposition au soleil : Pas de contre-indication spécifique, mais rappels des précautions générales et de l'attention particulière qui doit être apportée à la surveillance dermatologique en raison du risque faible mais avéré de cancers notamment dermatologiques
 - La consommation d'alcool : Pas de contre-indication spécifique, conseils de modération usuels
 - La conduite de véhicule : La conduite de véhicule est possible sauf mention contraire du médecin mais l'éventuelle apparition de vertiges et/ou troubles visuels suite à l'injection peut avoir une influence sur l'aptitude à conduire
 - Le traitement est-il efficace ? Il est important de rappeler que l'on pourra juger de l'efficacité de ce type de médicament qu'après une période de temps variable et pouvant aller jusqu'à plusieurs semaines
 - L'apparence physique : Ce type de traitement n'entraîne pas de modifications de l'apparence physique

D. VACCINATIONS

1. Généralités

A partir du moment où le diagnostic de maladie de Crohn est posé, il est important pour le praticien suivant le patient de faire un point avec lui sur sa situation vaccinale (interrogatoire, carnet de santé) pour anticiper d'éventuels problèmes liés à l'évolution de la maladie et à certains traitements utilisés (immuno-modulateurs) dans cette pathologie(157).

Le pharmacien d'officine, professionnel de santé de proximité et spécialiste du médicament souvent sollicité en premier lieu par ses patients doit savoir répondre aux interrogations sur la vaccination et connaître les recommandations en vigueur. De plus, la vaccination fait désormais partie des compétences et des missions pouvant être exercées par le pharmacien d'officine :

- Depuis l'arrêté du 23 avril 2019 (158): possibilité d'administrer le vaccin contre la grippe saisonnière « aux personnes majeures, ciblées par les recommandations vaccinales en vigueur, à l'exception des personnes présentant des antécédents de réaction allergique sévère à l'ovalbumine ou à une vaccination antérieure. » et depuis la modification de ce même arrêté le 6 novembre 2021 la population ciblée par les pharmaciens s'étend aux personnes majeurs non ciblées par les recommandations.
- Depuis le décret du 4 mars 2021(159), concernant le COVID19 et ses vaccins : les pharmaciens d'officine peuvent « Prescrire les vaccins [...] à toute personne, à l'exception des femmes enceintes, des personnes présentant un trouble de l'hémostase et des personnes ayant des antécédents de réaction anaphylactique à un des composants de ces vaccins ou ayant présenté une réaction anaphylactique lors de la première injection [...], administrer les vaccins [...] à toute personne, à l'exception des personnes ayant des antécédents de réaction anaphylactique à un des composants de ces vaccins ou ayant présenté une réaction anaphylactique lors de la première injection. »

Concernant la maladie de Crohn :

- En l'absence d'un statut d'immunodépression, comme dans la population générale, il est nécessaire de respecter et rattraper si besoin les vaccinations prévues dans le calendrier vaccinal publié chaque année par le ministère en charge de la santé

Âge approprié	Vaccinations obligatoires pour les nourrissons												
	1 mois	2 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois	6 ans	11-13 ans	14 ans	25 ans	45 ans	65 ans et +
BCG*													
Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite													Tous les 10 ans
Coqueluche													
Haemophilus Influenzae de type b (HIB)													
Hépatite B													
Pneumocoque													
Méningocoque C													
Rougeole-Oreillons-Rubéole													
Papillomavirus humain (HPV)													
Grippe													Tous les ans
Zona													

* Pour certaines personnes seulement

Tableau 11: Calendrier simplifié des vaccinations 2021(160)

- Pratiquer les éventuelles vaccinations liées à des recommandations particulières selon les professions
- Contrôler par sérologie et rattraper si nécessaire l'immunisation contre l'hépatite B et le VZV(Varicelle/Zona)(161)
- Concernant l'infection à papillomavirus humain (HPV), la vaccination est recommandée chez tous les adolescents (**garçons et filles**) de 11 à 14 ans révolus avec un rattrapage possible jusqu'à 19 ans révolus. L'extension aux garçons est applicable depuis le 1^{er} janvier 2021. La vaccination concerne également les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes jusqu'à l'âge de 26 ans révolus. On notera également que les deux vaccins disponibles en France Gardasil 9® et Cervarix® ne sont pas interchangeables(160).
- Cas spécifique mais tout à fait fréquent des patients immunodéprimés :
 - Dans le cadre de la maladie de Crohn, on peut parler d'immunodépression pour les patients traités par(162) :
 - 10mg/jour d'équivalent prednisone depuis au moins 2 semaines pour l'adulte
 - 2mg/kg/jour d'équivalent prednisone depuis au moins 2 semaines en pédiatrie (ou encore à partir de 20mg/jour pour l'enfant de plus de 10kg)

- Bolus de corticoïdes (qui entraîne une immunodépression les 3 mois qui suivent)
 - Azathioprine
 - Méthotrexate
 - Biothérapie
- Il existe une contre-indication formelle à l'utilisation de vaccins vivants en raison du risque de maladie vaccinale

Vaccins	Recommandations et schémas de vaccination
VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS	
➤ BCG	Contre-indiqué
➤ Rougeole-oreillons-rubéole¹	Contre-indiqué Vaccination à réaliser si possible avant la mise en route du traitement.
➤ Varicelle^{1,2}	Contre-indiqué Vaccination à réaliser si possible avant la mise en route du traitement.
➤ Rotavirus	Contre-indiqué
➤ Grippe saisonnière (vaccin nasal)	Contre-indiqué
➤ Fièvre jaune	Contre-indiqué Vaccination à réaliser si possible avant la mise en route du traitement.

Tableau 12: Recommandations vaccinales pour les patients immunodéprimés dans le cadre d'un traitement pour une maladie inflammatoire chronique (163)

- Les vaccins inactivés sont autorisés
- Il est recommandé spécifiquement de pratiquer les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque :
 - Grippe saisonnière : Pour tous les patients, vaccin injectable (et non nasal) tous les ans selon le calendrier vaccinal actualisé
 - Pneumocoque : Pour tous les patients, schéma selon l'âge mais toujours en premier lieu le vaccin conjugué 13-valent puis le vaccin non conjugué 23-valent
- Vaccination par un vaccin vivant **sous conditions (162)**:
 - Avant l'instauration du traitement immunosuppresseur : la fin du schéma vaccinal doit avoir lieu au moins 3 semaines avant l'instauration
 - Après un arrêt du traitement immunosuppresseur : Attendre minimum 3 mois après l'arrêt du traitement pour la vaccination

- Un point sur l'entourage immédiat et les professionnels de santé gravitant autour du patient immunodéprimé(163) :
- L'entourage immédiat : Insister sur le respect des recommandations générales du calendrier vaccinal actualisé mais aussi plus spécifiquement sur la grippe saisonnière et la varicelle
 - Les professionnels de santé : Respect du calendrier vaccinal actualisé avec une attention particulière pour la rougeole (oreillons et rubéole), la coqueluche (notamment les rappels de 25, 45 et 65 ans), la grippe saisonnière et la varicelle. A noter qu'en cas de réaction cutanée chez la personne vaccinée contre la varicelle, il faut éviter un contact avec les patients immunodéprimés pendant 10 jours.

2. La COVID-19

A la date de rédaction (8 avril 2022), l'OMS rapporte près de 493 millions de cas cumulés dans le monde avec plus de 6 millions de décès(164). Au niveau national à la même date on compte plus de 25 millions de cas cumulés entraînant 139 000 décès.

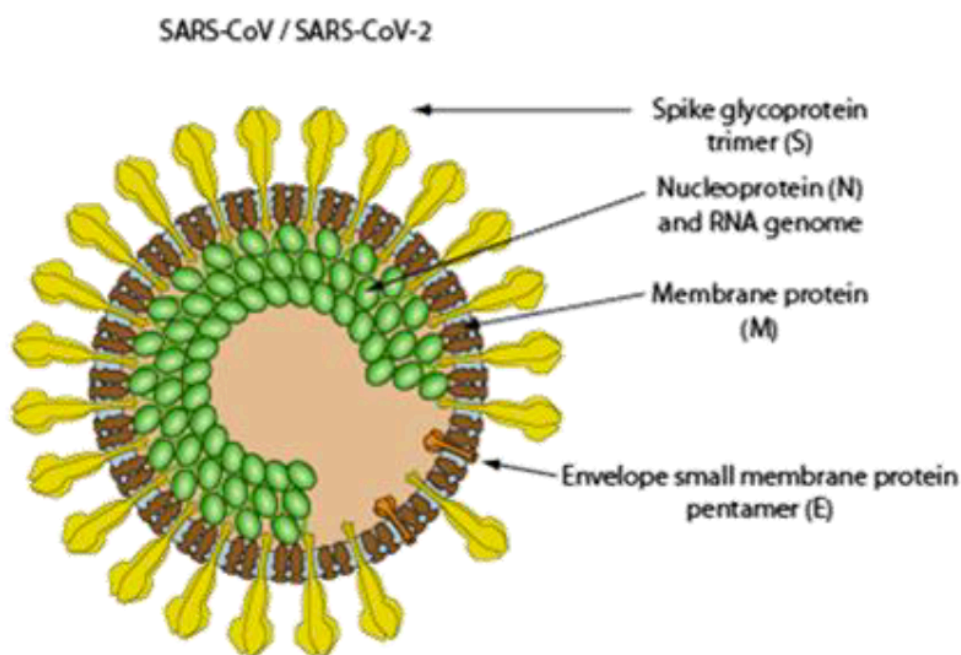


Figure 23: Description schématique d'un virion de SARS-CoV-2(165)

Concernant le cas précis des patients avec une maladie de Crohn ou une MICI d'une manière générale, le manque de recul et d'études est évident mais quelques points méritent d'être signalés et connus du pharmacien d'officine pour répondre aux nombreuses questions que se posent naturellement les patients :

- Il semblerait que les patients atteints d'une MICI ne présentent pas un sur-risque d'être contaminés par le SARS-CoV-2 en comparaison avec la population générale(166,167).
- A l'exclusion des corticoïdes per os, les traitements utilisés dans le cadre d'une maladie de Crohn (Immunosuppresseurs et biothérapies notamment) ne paraissent pas entraîner un sur-risque de développer une forme grave de Covid-19(168). Ainsi la maladie de Crohn et autres MICI ne sont pas présentes sur la liste des pathologies présentant un haut risque de formes graves.

- ▶ Pathologies cardio-vasculaires :
 - ▶ hypertension artérielle compliquée (notamment complications cardiaques, rénales et vasculo-cérébrales) ;
 - ▶ antécédent d'accident vasculaire cérébral ;
 - ▶ antécédent de chirurgie cardiaque ;
 - ▶ insuffisance cardiaque ;
 - ▶ antécédents de coronaropathie.
- ▶ Diabète de types 1 et 2 ;
- ▶ Pathologies respiratoires chroniques susceptibles de décompenser lors d'une infection virale, notamment :
 - ▶ broncho pneumopathie obstructive,
 - ▶ insuffisance respiratoire,
 - ▶ asthme sévère,
 - ▶ fibrose pulmonaire,
 - ▶ syndrome d'apnées du sommeil.
- ▶ Insuffisance rénale chronique ;
- ▶ Obésité avec indice de masse corporelle ≥ 30 ;
- ▶ Cancer ou hémopathie maligne ;
- ▶ Maladies hépatiques chroniques, en particulier la cirrhose ;
- ▶ Immunodépression congénitale ou acquise ;
- ▶ Syndrome drépanocytaire majeur ou antécédent de splénectomie ;
- ▶ Pathologies neurologiques :
 - ▶ maladies du motoneurone,
 - ▶ myasthénie grave,
 - ▶ sclérose en plaques,
 - ▶ maladie de Parkinson,
 - ▶ paralysie cérébrale,
 - ▶ quadriplégie ou hémiplégie,
 - ▶ tumeur maligne primitive cérébrale,
 - ▶ maladie cérébelleuse progressive.
- ▶ Troubles psychiatriques ;
- ▶ Démence.

Figure 24: Pathologies à haut risque de formes graves COVID-19(169)

- A noter qu'en cas d'infection, il est recommandé de suspendre les traitements immuno-modulateurs pendant quelques jours avec avis du médecin prescripteur(170).
- Position commune des sociétés savantes SNFGE, GETAID, AFEF et FFCD : « en accord avec les recommandations internationales des autorités sanitaires, il est recommandé aux patients atteints de pathologies digestives chroniques[...], y compris chez les malades sous immunosuppresseurs, qui n'ont pas d'allergie connue aux vaccins, [...] de se faire vacciner contre le SARS-CoV-2 »(171).

CONCLUSION

En conclusion, on peut admettre que le rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement du patient est essentiel et varié.

Au niveau du cœur de métier, le pharmacien a bien évidemment son rôle dans l'acte pharmaceutique de **dispensation** des médicaments indiqués dans la maladie de Crohn notamment les **biothérapies** qui ont révolutionné la prise en charge des MICI (172). Mais au-delà des bonnes pratiques de dispensation, le pharmacien peut s'impliquer d'avantage dans la prise en charge du patient :

La thématique du **sevrage tabagique** est centrale concernant la maladie de Crohn, les patients sont très peu au courant de l'impact du tabac sur leur maladie(119) et le pharmacien d'officine peut et doit prendre part à la gestion de ce sujet de santé publique majeur. Le pharmacien est aussi un professionnel de santé de proximité, disponible pour fournir aux patients une **information claire et validée** y compris face aux idées reçues (**diététique** et régimes miracle, **vaccinations** etc.). Le pharmacien joue également un rôle dans l'**orientation** des patients. Il peut par exemple orienter vers un professionnel diététicien, une association de malades spécifiquement dédiée (AFA Crohn RCH France) ou encore vers un programme d'éducation thérapeutique (le pharmacien a la possibilité d'y participer). Tout ce qui peut permettre au patient d'être bien informé et acteur de sa santé lui sera bénéfique.

ANNEXES

Annexe 1: Fiche patient score CDAI(182)	72
Annexe 2: Score CDEIS(183)	73
Annexe 3: Indice de Rutgeerts(184)	74
Annexe 4: Score PDAI(185)	75
Annexe 5: Arbre décisionnel de prise en charge(102)	76
Annexe 6: 2 outils d'évaluation de la motivation: Test de Richmond(186) et échelle analogique(132)	77
Annexe 7: Test de Fagerström en 6 questions(132)	78
Annexe 8: Fiche pratique de bon usage des patchs nicotiniques(129)	79
Annexe 9: Fiche pratique de bon usage des gommes à mâcher(129)	80
Annexe 10: Fiche pratique de bon usage des comprimés et pastilles à sucer(129)	81
Annexe 11: Fiche pratique de bon usage des inhalateurs nicotiniques(129)	82
Annexe 12: Fiche pratique de bon usage des sprays buccaux nicotiniques(129)	83
Annexe 13: Tableau de réintroduction des aliments(187)	84
Annexe 14: Mesures indispensables avant instauration d'un anti TNF alpha(188)	85
Annexe 15: Mesures recommandées avant instauration d'un anti TNF alpha(188)	86
Annexe 16: Critères d'éligibilité à la vaccination Covid en officine(189)	87

Annexe 1: Fiche patient score CDAI(173)

RELEVÉ QUOTIDIEN SUR 7 JOURS DES ELEMENTS CLINIQUES DU CDAI

NOM PRENOM : Date de la prochaine consultation :	7 Jours précédents la prochaine consultation						
	DATES						
1. Nombre de selles liquides ou très molles							
2. Douleurs abdominales (0 aucune ; 1 légères ; 2 moyennes ; 3 fortes)							
3. Bien-être général (0 bon ; 1 moyen ; 2 médiocre ; 3 mauvais ; 4 très mauvais)							

Poids :

INSTRUCTIONS :

Remplir ce formulaire chaque jour avant le coucher, votre réponse doit se rapporter aux 24 heures précédentes.
Ne pas vous tromper de colonne.

Annexe 2: Score CDEIS(174)

	Rectum	Sigmoïde Côlon gauche	Côlon transverse	Côlon droit	Iléon	Total
Ulcérations superficielles (coter 6 points si +)	+	+	+	+	+	=
Ulcérations profondes (coter 12 points si +)	+	+	+	+	+	=
Surface des lésions (%) (à diviser par 10)*	+	+	+	+	+	=
Surface ulcérée (%) (à diviser par 10)*	+	+	+	+	+	=
Sous-total A						=
Nombre de segments explorés (totalement ou partiellement)						n =
Diviser le sous-total A par n						Sous-total B =
Sténose ulcérée (3 points si +)						C =
Sténose non ulcérée (3 points si +)						D =
CDEIS = A + B + C + D						=

* Pas de corrélation CDEIS / CDAI

Mary JY, Modigliani R. *Gut* 1989;30:983-9

Le CDEIS varie de 0 (absence de lésion) à 44 (lésions les plus sévères).
La rémission endoscopique peut être définie par un CDEIS ≤ 7.

Annexe 3: Indice de Rutgeerts(175)

(À remplir par le médecin lors de l'iléocoloscopie (6-12 mois après le rétablissement de la continuité d'une résection iléocolique))

Absence de lésions	i,0
Ulcérations iléales aphtoïdes, peu nombreuses (≤ 5)	i,1
Ulcérations iléales aphtoïdes multiples (>5) au sein d'une muqueuse intercalaire normale OU Lésions plus sévères confinées à l'anastomose (<1 cm de long)	i,2
Ulcérations iléales aphtoïdes diffuses avec muqueuse intercalaire inflammatoire	i,3
Iléïte diffuse associée à des - ulcérations larges - nodules - sténose	i,4
Score	__

Score i,0 ou i,1 : pas de modification thérapeutique

Score $\geq i,2$: indication à un optimisation thérapeutique

Annexe 4: Score PDAI(176)

Suintement/écoulement : []

- 0 = Aucun
- 1 = Minime suintement muqueux
- 2 = Suintement muqueux ou puriforme modéré
- 3 = Suintement important
- 4 = Écoulement fécal important

Douleur/limitation des activités : []

- 0 = Aucune
- 1 = Inconfort modéré, pas de limitation des activités
- 2 = Inconfort moyen, limitation des activités
- 3 = Inconfort marqué, limitation partielle des activités
- 4 = Douleur importante, limitation importante

Limitation des activités sexuelles : []

- 0 = Aucune
- 1 = Restriction légère
- 2 = Limitation modérée
- 3 = Limitation marquée
- 4 = Activité sexuelle impossible

Type d'atteinte périnéale : []

- 0 = Aucune ou simples marisques
- 1 = Fissure ou coupure anale
- 2 = <3 fistules anales
- 3 = ≥3 fistules anales
- 4 = Ulcération atteignant le sphincter anal ou fistule avec important décollement cutané

Degré d'induration : []

- 0 : Aucune
- 1 : Induration minime
- 2 : Induration modérée
- 3 : Induration importante
- 4 : Zone fluctuante/abcès

TOTAL PDAI= []

Le total est compris entre 0 et 20, plus il est élevé plus l'atteinte est sévère.

Annexe 5: Arbre décisionnel de prise en charge(93)



ÉVALUATION DE LA MOTIVATION : TEST DE RICHMOND R ET AL

Aimeriez-vous arrêter de fumer si vous pouviez le faire facilement ?	Oui	0
	Non	1
Avez-vous réellement envie de cesser de fumer ?	Pas du tout	0
	Un peu	1
	Moyennement	2
	Beaucoup	3
Pensez-vous réussir à cesser de fumer dans les 2 semaines à venir ?	Non	0
	Peut-être	1
	Vraisemblablement	2
	Certainement	3
Pensez-vous être un ex-fumeur dans 6 mois ?	Non	0
	Peut-être	1
	Vraisemblablement	2
	Certainement	3
Total		

Richmond RI, Kehoe LA, Webster IW. Multivariate models for predicting abstinence following interventions to stop smoking by general practitioners. *Addiction* 1993; 88 : 1127-35

SCORE ≥ 8 :

Bonne motivation.

SCORE 6-8 :

Motivation moyenne. Un soutien motivationnel peut être utile pour valoriser et augmenter les côtés positifs de l'arrêt.

SCORE ≤ 5 :

Motivation faible qui nécessite une aide motivationnelle et un soutien avant de démarrer le sevrage.

Échelle analogique d'évaluation de la motivation

À quel point est-il important pour vous d'arrêter de fumer ?

- Placez-vous sur une échelle de 1 à 10
- 0 signifie : « Ce n'est pas du tout important. »
- 10 signifie : « C'est extrêmement important. »

Entourez le chiffre correspondant à votre réponse :

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



Annexe 7: Test de Fagerström en 6 questions(123)

Test de Fagerström en 6 questions

1. Le matin, combien de temps après être réveillé(e) fumez-vous votre première cigarette ?
 - a. Dans les 5 minutes 3
 - b. 6 - 30 minutes 2
 - c. 31 - 60 minutes 1
 - d. Plus de 60 minutes 0
2. Trouvez-vous qu'il est difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ? (ex. : cinémas, bibliothèques)
 - a. Oui 1
 - b. Non 0
3. À quelle cigarette renonceriez-vous le plus difficilement ?
 - a. À la première de la journée 1
 - b. À une autre 0
4. Combien de cigarettes fumez-vous par jour, en moyenne ?
 - a. 10 ou moins 0
 - b. 11 à 20 1
 - c. 21 à 30 2
 - d. 31 ou plus 3
5. Fumez-vous à intervalles plus rapprochés durant les premières heures de la matinée que durant le reste de la journée ?
 - a. Oui 1
 - b. Non 0
6. Fumez-vous lorsque vous êtes malade au point de devoir rester au lit presque toute la journée ?
 - a. Oui 1
 - b. Non 0

Interprétation selon les auteurs :

- Entre 0 et 2 : pas de dépendance
- Entre 3 et 4 : dépendance faible
- Entre 5 et 6 : dépendance moyenne
- Entre 7 et 10 : dépendance forte ou très forte

Références : Heatherton *et coll.*, 1991, Fagerström 2012.

Patchs nicotiques

Il existe deux types de patchs nicotiques :

- les patchs « 24 h », disponibles sous 3 dosages : 7 mg/24 h, 14 mg/24 h et 21 mg/24 h ;
- les patchs « 16 h », disponibles sous 3 dosages : 10 mg/16 h, 15 mg/16 h et 25 mg/16 h.

Attention : pour un même dosage, la bioéquivalence entre les patchs nicotiques de marque différente ne peut pas être garantie.



Conseils de bon usage

- ▶ Coller un patch chaque matin **dès le lever**, sur une peau sèche, saine et non pileuse (face externe du bras, haut de la fesse,...).
- ▶ Retirer le patch au coucher (patch « 16 h ») ou le lendemain matin (patch « 24 h »).
- ▶ Changer le site d'application tous les jours pour diminuer le risque d'irritation cutanée (par exemple : placer le patch, en alternance, à droite et à gauche du bras ou de la fesse).
- ▶ **Il est possible de se doucher ou de prendre un bain avec un patch.**
- ▶ Si besoin, il est possible de couper un patch en deux ou plus. ^[2]
- ▶ Ne pas enlever le patch pour satisfaire une envie forte de fumer. Dans ce cas, réévaluer la posologie (suspicion de sous-dosage) et/ou conseiller au fumeur de prendre une forme orale à la demande en complément.
- ▶ En cas de réveils nocturnes ou de cauchemars sous patch, le retirer avant le coucher.



Quels sont leurs avantages ?

- ▶ Bien dosés, ils diminuent fortement, voire suppriment, les envies de fumer (nicotémie relativement constante au cours de la journée).
- ▶ Leur discrétion et facilité d'utilisation.



Quels sont leurs inconvénients ?

- ▶ Un délai d'environ 1 à 2 heures après la pose est nécessaire pour atteindre une nicotémie stable.
- ▶ Des intolérances cutanées (érythème, prurit, urticaire,...) peuvent apparaître. Pour les prévenir, il est recommandé de varier quotidiennement le site d'application. Un changement de marque peut également être proposé.

Gommes à mâcher nicotiques

Deux dosages sont disponibles :

- Gommes à 2 mg : à conseiller aux fumeurs faiblement ou moyennement dépendants ;
- Gommes à 4 mg : à recommander aux fumeurs fortement dépendants.



Conseils de bon usage

- ▶ Mâcher la gomme **très lentement**. Puis, la garder plusieurs minutes contre la joue. Alternier pendant 30 minutes des temps de mastication très brefs avec des pauses.
- ▶ Ne pas laisser la gomme tout le temps au même endroit.
- ▶ **À utiliser chaque fois que l'envie de fumer apparaît**. Ne pas attendre que celle-ci soit trop forte avant de réitérer la prise.
- ▶ Éviter l'ingestion de boissons acides (café, jus d'orange,...) dans les 15 minutes précédant la prise (diminution de l'absorption de la nicotine).



Quels sont leurs avantages ?

- ▶ Elles permettent la gestion, à la demande, des envies ponctuelles de fumer.
- ▶ Leur utilisation limite les envies de grignotage.



Quels sont leurs inconvénients ?

- Une mastication trop rapide (comme un chewing-gum) peut entraîner :
- des maux de gorge, des brûlures d'estomac et un hoquet,
 - une moindre efficacité (diminution de l'absorption de la nicotine au travers de la muqueuse buccale).

Quelle posologie initiale préconiser pour un sevrage immédiat ?^[8]

La posologie moyenne en début de sevrage est de :

- **En association aux patches** : 5 à 6 gommes/jour.
- **En monothérapie** : 8 à 12 gommes/jour, à répartir régulièrement sur la journée.

Ne pas dépasser 30 gommes à 2 mg ou 15 gommes à 4 mg par jour.

Comprimés ou pastilles à sucer, comprimés sublinguaux

Il existe plusieurs dosages :

- 1 mg, 1,5 mg et 2 mg : à conseiller aux fumeurs faiblement ou moyennement dépendants ;
- 2,5 mg et 4 mg : à recommander aux fumeurs fortement dépendants.



Conseils de bon usage

- ▶ À sucer ou laisser fondre sous la langue, pendant 20 à 30 minutes. Ne pas croquer ni avaler.
- ▶ À utiliser chaque fois que l'envie de fumer apparaît. Ne pas attendre que celle-ci soit trop forte avant de réitérer la prise.
- ▶ Éviter l'ingestion de boissons acides (café, jus d'orange,...) dans les 15 minutes précédant la prise (diminution de l'absorption de la nicotine).



Quels sont leurs avantages ?

- ▶ Ils permettent la gestion, à la demande, des envies ponctuelles de fumer.
- ▶ Leur discrétion (pas de mastication).



Quels sont leurs inconvénients ?

- ▶ Ils peuvent provoquer en début de traitement une irritation de la gorge, une hypersalivation, une dyspepsie et des brûlures gastriques (pouvant être diminuées en suçant le comprimé plus lentement).
- ▶ La déglutition d'une trop grande quantité de nicotine dans la salive peut entraîner un hoquet.

Quelle posologie initiale préconiser pour un sevrage immédiat ? ^[8]

La posologie moyenne en début de sevrage est de :

- **En association aux patchs** : 5 à 6 comprimés ou pastilles/jour.
- **En monothérapie** : 8 à 12 comprimés ou pastilles/jour, à répartir régulièrement sur la journée.

Inhaleur

L'inhaleur ressemble à un fume-cigarette dans lequel se trouve une cartouche contenant 10 mg de nicotine. En aspirant à travers l'embout en plastique, l'air se charge de micro-gouttelettes de nicotine qui viennent se déposer sur la muqueuse buccale.

Contrairement à ce que son nom pourrait laisser supposer, l'inhaleur ne s'accompagne d'aucune inhalation profonde de nicotine (pas de « shoot », mais diffusion lente au niveau de la muqueuse buccale).



Conseils de bon usage

- ▶ Aspirer une « bouffée » comme avec une cigarette.
- ▶ Ne pas aspirer fortement (risque de toux).
- ▶ **À utiliser chaque fois que l'envie de fumer apparaît.** Ne pas attendre que celle-ci soit trop forte avant de réitérer la prise.
- ▶ Après ouverture, utiliser la cartouche dans les 12 heures (évaporation de la nicotine).



Quels sont ses avantages ?

- ▶ Il permet de conserver le « geste de fumer » ; ce qui est apaisant pour certains fumeurs.
- ▶ Il aide à gérer certaines situations dans lesquelles l'habitude de fumer était forte (par exemples : en voiture, devant l'ordinateur,...).



Quels sont ses inconvénients ?

- ▶ Il ne permet pas de gérer les envies fortes de fumer.
- ▶ Une aspiration trop forte peut provoquer une toux.

Quelle posologie initiale préconiser pour un sevrage immédiat ?

Dans la pratique, 1 à 3 cartouches/jour suffisent généralement.

Spray buccal

Chaque pulvérisation délivre 1 mg de nicotine.



Conseils de bon usage

- ▶ À pulvériser sur la face interne de la joue et faire circuler le produit avec la langue.
- ▶ Ne pas pulvériser dans le fond de la gorge (risque de hoquet). Ne pas inhaler lors de la pulvérisation.
- ▶ À utiliser aux moments habituels de fumer ou chaque fois que l'envie de fumer apparaît.
- ▶ Éviter de déglutir pendant les quelques secondes qui suivent la pulvérisation.



Quels sont ses avantages ?

- ▶ Par rapport aux autres formes orales de TNS, la nicotine est absorbée plus rapidement.
- ▶ Le spray buccal permet de **maîtriser les envies fortes de fumer**.



Quels sont ses inconvénients ?









- ▶ Selon son RCP, il ne peut pas être utilisé dans une stratégie de réduction de la consommation de tabac.
- ▶ Une mauvaise utilisation peut entraîner un hoquet.
- ▶ Son goût mentholé très prononcé peut déplaire à certains fumeurs.
- ▶ Il contient des traces d'éthanol.

Quelle posologie initiale préconiser ?

En début de sevrage, il est recommandé d'effectuer 1 à 2 pulvérisations aux moments habituels de fumer ou en cas d'envie forte de fumer.

Ne pas dépasser 2 pulvérisations par prise et 4 pulvérisations par heure.

Annexe 13: Tableau de réintroduction des aliments(178)

Alimentation restreinte / Période de symptômes digestifs intenses	Alimentation élargie / Période d'amélioration des symptômes digestifs	Alimentation diversifiée / Période de symptômes digestifs réduits voire absents
 LES FRUITS		
<ul style="list-style-type: none"> gelée de fruits cuits, mixés et épluchés : pomme, poire, banane, coing 	<ul style="list-style-type: none"> confiture de fruits cuits et épluchés : idem poussée + pêche, abricot compotes de tous les fruits fruits au sirop banane crue écrasée 	<ul style="list-style-type: none"> crus et épluchés : pomme, poire, banane, abricot, pêche tous les fruits cuits en morceaux <p>Selon la tolérance</p> <ul style="list-style-type: none"> » tous les fruits crus » enlever la peau et les pépins la première fois
 LES LÉGUMES		
<ul style="list-style-type: none"> bouillons cuits, mixés et épluchés courgette sans peau ni pépins, haricots verts extras fins, potiron, carotte, coulis et sauce à base de tomates sans peau ni pépins herbes aromatiques fraîches dans un sachet à thé 	<ul style="list-style-type: none"> cuits et épluchés : idem poussée + pointes d'asperges, aubergine, tomate sans peau ni pépins, betterave, fond d'artichaut, endive, blanc de poireau velouté et purée de tous les légumes herbes aromatiques lyophilisées* ou fraîches dans un filtre à thé épices douces* 	<ul style="list-style-type: none"> cœur de laitue et avocat herbes aromatiques fraîches* épices, poivre et moutarde <p>Selon la tolérance</p> <ul style="list-style-type: none"> » tous les légumes crus » enlever la peau et les pépins la première fois
 LES PRODUITS LAITIERS		
<ul style="list-style-type: none"> lait sans ou pauvre en lactose fromages à pâte dure, Gruyère, Hollande, Comté, Cantal, Saint Paulin, Emmental, Port Salut, Bonbel, Mimolette, crème de Gruyère crème dessert 	<ul style="list-style-type: none"> yaourt, fromage blanc, petits suisses nature ou aromatisés ou aux fruits mixés fromage frais fromage fondu 	<ul style="list-style-type: none"> tous types de fromage yaourt, fromage blanc avec des fruits en morceaux <p>Selon la tolérance</p> <ul style="list-style-type: none"> » lait
 LES FÉCULENTS		
<ul style="list-style-type: none"> pâtes, riz, semoule et produits céréaliers raffinés* farine blanche et maizéna biscotte, pain de mie blanc et grillé pain de la veille pomme de terre, patate douce 	<ul style="list-style-type: none"> pain de mie blanc pain blanc céréales du petit déjeuner non complètes pâtes à tarte (brisée, sablée, feuilletée) feuilles de brick et pâte phyllo 	<p>Selon la tolérance</p> <ul style="list-style-type: none"> » légumineuses* » pain complet » pain aux céréales » muesli
 LA VIANDE, LE POISSON ET LES ŒUFS		
<ul style="list-style-type: none"> viande maigre* poisson maigre* œufs cuits durs jambon blanc dégraissé 	<ul style="list-style-type: none"> viande rôtie, grillée, mijotée ou sautée* avec un peu de matière grasse tous les poissons et crustacés* 	<ul style="list-style-type: none"> charcuterie viandes et poissons fumés ou séchés
 LES MATIÈRES GRASSES		
<ul style="list-style-type: none"> crues : beurre, margarine, huile 	<ul style="list-style-type: none"> fondues crème fraîche 	<ul style="list-style-type: none"> fritures* sauces
 LES PRODUITS SUCRÉS		
<ul style="list-style-type: none"> sucres, miel, sirop biscuits secs, madeleine, cake caramel, vanille liquide, extrait de café, sucre vanillé pâte à tartiner, cacao, chocolat au lait et noir 	<ul style="list-style-type: none"> chocolats aromatisés cakes aux fruits confits, crêpes, gaufres, biscuits et gâteaux maison 	<ul style="list-style-type: none"> tout le reste
 LES BOISSONS		
<ul style="list-style-type: none"> eau du robinet, plate jus végétaux jus de fruits et légumes centrifugés tisanes et infusions 	<ul style="list-style-type: none"> jus de fruits maison et de commerce sans pulpe nectars* de fruits thé et café 	<ul style="list-style-type: none"> tout le reste

Annexe 14: Mesures indispensables avant instauration d'un anti TNF alpha(179)

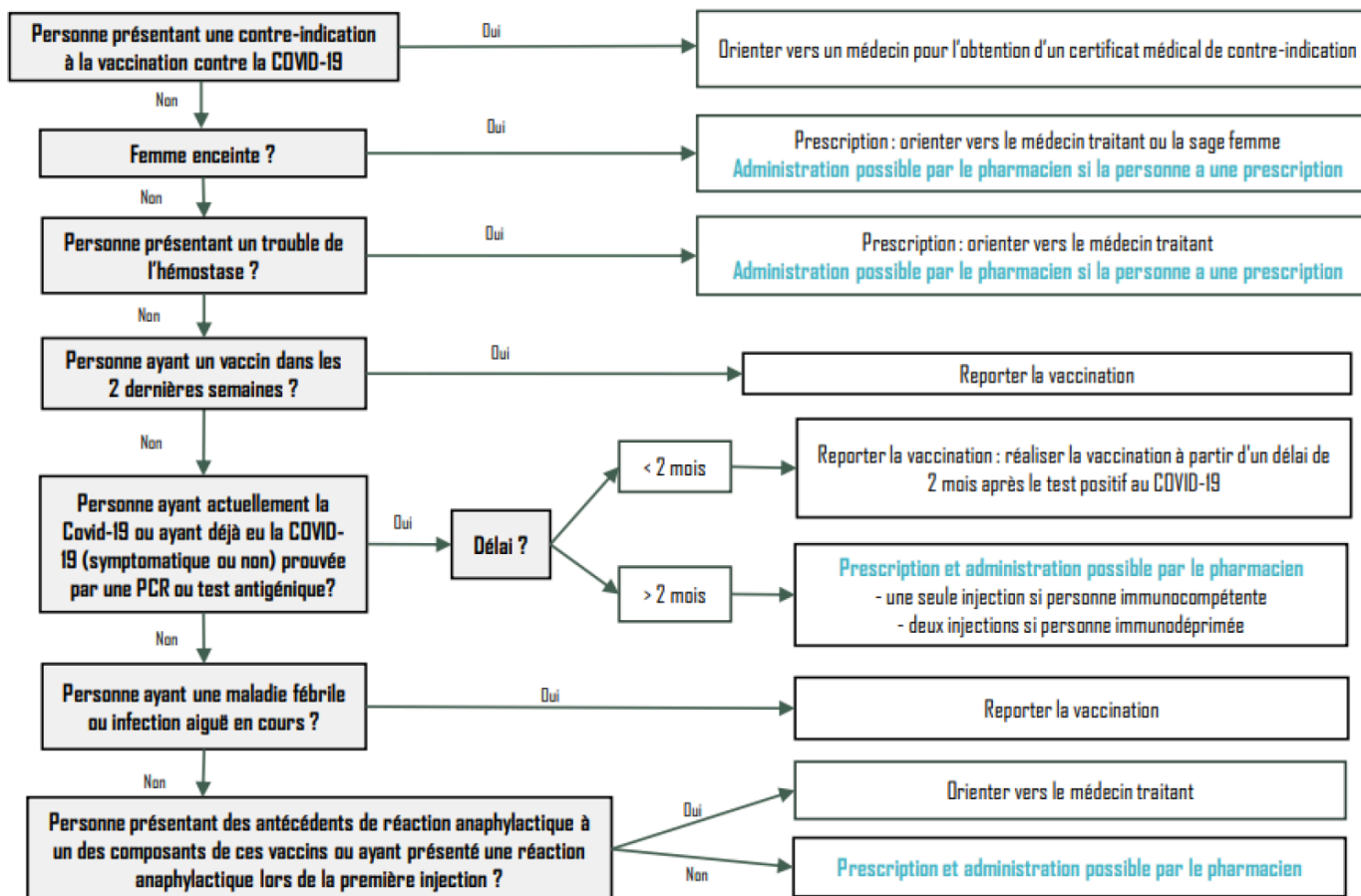
LES MESURES INDISPENSABLES

Pathologies	Données cliniques	Examens complémentaires	Conduite à tenir concernant l'anti-TNF	OK
INFECTION EVOLUTIVE	Fièvre, signes d'appel.	NFS, CRP et selon contexte.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'infection.	<input type="checkbox"/>
ABCES ABDOMINAL	Rechercher des signes cliniques d'abcès.	Imagerie si suspicion.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'abcès.	<input type="checkbox"/>
ABCES PERINEAL	Rechercher des signes cliniques d'abcès.	Imagerie si suspicion.	Contre-indication temporaire, jusqu'à guérison de l'abcès.	<input type="checkbox"/>
TUBERCULOSE	Rechercher un antécédent de tuberculose latente ou active chez le patient ou son entourage proche, et un séjour en zone d'endémie. Préciser si vaccination BCG réalisée. Si oui, date :	IDR à la tuberculine (Tubertest) Un test de production d'interféron (Quantiféron ou Elispot) peut être réalisé si disponible. Il peut : 1) détecter une tuberculose latente à IDR négative et 2) éviter un traitement chez un sujet vacciné par le BCG ayant une IDR positive Radiographie pulmonaire de face ; si besoin : TDM thoracique et avis pneumologique .	Contre-indication temporaire - si tuberculose latente, le traitement est possible après au moins 3 semaines de traitement antituberculeux - si tuberculose active, après guérison et au moins 2 mois de traitement antituberculeux.	<input type="checkbox"/>
VIH	Rechercher infection VIH ou facteurs de risque.	Sérologie VIH avec accord du patient, à renouveler si facteurs de risque. Avis de l'infectiologue si nécessaire.	Contre-indication relative. A discuter au cas par cas avec l'infectiologue.	<input type="checkbox"/>
HEPATITE B	Rechercher une infection VHB, des facteurs de risque et préciser si vaccination déjà réalisée. Si oui, date :	Sérologie B incluant Ag Hbs, Ac Hbs, Ac Hbc. ADN viral si Ag Hbs+.	Si Ag Hbs+ : traitement anti-TNF possible, si indispensable. Un traitement pré-emptif antiviral doit être instauré. Proposer vaccination si sérologie négative.	<input type="checkbox"/>
CANCER	Rechercher un antécédent de cancer ou lymphome. Si oui, date :	Avis du cancérologue si nécessaire.	Contre-indication si cancer évolutif ou récent (moins de 5 ans pour la plupart des cancers) sauf cancer cutané spino- ou baso cellulaire et cancer <i>in situ</i> du col utérin traité.	<input type="checkbox"/>
MALADIE DEMYELINISANTE	Rechercher un antécédent personnel de névrite optique ou de sclérose en plaque.	Avis d'un neurologue si nécessaire.	Utilisation non recommandée.	<input type="checkbox"/>
INSUFFISANCE CARDIAQUE	Rechercher une insuffisance cardiaque.	Avis d'un cardiologue si nécessaire.	Contre-indication si insuffisance cardiaque modérée à sévère (grade III ou IV de la NYHA).	<input type="checkbox"/>
GROSSESSE	Interroger sur les désirs de grossesse.	Test de grossesse si suspicion de grossesse.	Utilisation actuellement non recommandée, à discuter au cas par cas.	<input type="checkbox"/>

Annexe 15: Mesures recommandées avant instauration d'un anti TNF alpha(179)

LES MESURES RECOMMANDÉES				
Pathologies	Données cliniques	Examens complémentaires	Action à proposer	OK
PNEUMOCOQUE	Préciser si vaccination anti-pneumococcique. Si oui, date :		Vaccination polysaccharidique, possible en cours de traitement anti-TNF. Rappel tous les 3-5 ans.	<input type="checkbox"/>
HERPES SIMPLEX	Rechercher un antécédent d'herpès oral ou génital.		Pas de contre-indication sauf infection sévère. Antiviral oral si herpès récidivant.	<input type="checkbox"/>
VARICELLE/ZONA	Rechercher un antécédent de varicelle et/ou zona ; préciser si vaccination réalisée. Si oui, date :	Sérologie varicelle/zona en l'absence d'antécédent connu.	Pas de contre-indication sauf si infection VZV évolutive. Vaccination éventuelle, au moins 3 semaines avant anti-TNF.	<input type="checkbox"/>
HEPATITE C	Rechercher infection VHC ou facteurs de risque.	Sérologie C	Pas de contre-indication. Surveillance conseillée.	<input type="checkbox"/>
CYTOMEGALOVIRUS	Rechercher un antécédent d'infection à CMV.	Pas de test de détection, sauf si colite sévère. Dans ce contexte, rechercher une colite à CMV par des biopsies coliques si sérologie ou PCR sanguine positive.	Contre-indication temporaire si infection tissulaire à CMV.	<input type="checkbox"/>
EPSTEIN-BARR VIRUS	Rechercher un antécédent d'infection à EBV.		Contre-indication temporaire si infection EBV cliniquement évolutive.	<input type="checkbox"/>
GRIPPE SAISONNIERE	Préciser si vaccination annuelle contre la grippe saisonnière.		Proposer la vaccination anti-grippale (possible en cours de traitement anti-TNF).	<input type="checkbox"/>
GRIPPE H1N1	Préciser si vaccination contre la grippe H1N1.		Proposer la vaccination anti-H1N1 (possible en cours de traitement anti-TNF).	<input type="checkbox"/>
PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV)	Rechercher antécédent dysplasie du col utérin, condylomes.	Examen gynécologique avec frottis cervical.	Pas de contre-indication. Proposer la vaccination chez la jeune femme.	<input type="checkbox"/>
FIEVRE JAUNE	Préciser si vaccination fièvre jaune au cours des 10 dernières années ou si voyage en zone d'endémie envisagé.		Contre-indication si vaccination contre la fièvre jaune réalisée il y a moins de 3 semaines.	<input type="checkbox"/>
STRONGYLOÏDOSE	Préciser si voyage en zone d'endémie (passé ou futur).	Eosinophiles ; sérologie de la strongyloïdose ou traitement par ivermectine.	Traitement par ivermectine avant anti-TNF.	<input type="checkbox"/>
PNEUMOCYTOSE	Préciser les associations d'immunosuppresseurs.		Traitement par co-trimoxazole si utilisation de 3 immunosuppresseurs incluant l'anti-TNF.	<input type="checkbox"/>
LUPUS	Rechercher un antécédent de lupus.	Si orientation clinique.	Utilisation non recommandée.	<input type="checkbox"/>

Annexe 16: Critères d'éligibilité à la vaccination Covid en officine(180)



BIBLIOGRAPHIE

1. Quelle est la fréquence de la maladie de Crohn (MICI) ? [Internet]. AFA. [cité 4 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/comprendre-maladie-inflammatoire-intestin/comprendre-la-maladie/maladie-de-crohn/frequence-maladie-crohn/>
2. guide_medecin_crohn_web.pdf [Internet]. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_crohn_web.pdf
3. Comprendre la maladie de Crohn (MICI), les symptômes, les traitements [Internet]. AFA. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/comprendre-maladie-inflammatoire-intestin/comprendre-la-maladie/maladie-de-crohn/>
4. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet*. 29 avr 2017;389(10080):1741-55.
5. Nations U. Nations Unies | Paix, dignité et égalité sur une planète saine [Internet]. United Nations. United Nations; [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.un.org/fr/>
6. Maladie de Crohn : Fréquence [Internet]. [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/Crohn-Frequence.php>
7. VIDAL - Crohn (maladie de) - La maladie [Internet]. [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/3751/crohn_maladie_de/la_maladie/
8. Comprendre la maladie de Crohn [Internet]. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-crohn/definition-facteurs-favorisants>
9. Infographie-AFA-85x200cm1.pdf [Internet]. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/wp-content/uploads/2015/07/Infographie-AFA-85x200cm1.pdf>
10. Observatoire National des MICI – Trouver des pistes de recherche, établir des facteurs de risques, améliorer la vie des malades [Internet]. [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/>
11. LES MICI EN FRANCE – Observatoire National des MICI [Internet]. [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.observatoire-crohn-rch.fr/les-mici-en-france/>
12. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S, et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet Lond Engl*. 16 juin 2001;357(9272):1925-8.
13. Anamorphik S. MICI – Ce que l'on sait de la pathogénie de l'épidémiologie, de la fréquence et des facteurs favorisants [Internet]. CREGG. 2019 [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/ce-que-lon-sait-de-la-pathogenie-de-lepidemiologie-de-la-frequence-et-des-facteurs-favorisants/>

14. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 1 nov 2012;491(7422):119-24.
15. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. mai 2011;140(6):1785-94.
16. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, Tysk C, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. avr 2013;62(4):630-49.
17. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici/>
18. Maladie de Crohn | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/maladie-de-crohn-0#qa1027>
19. Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohns Colitis*. août 2014;8(8):717-25.
20. Physiopathologie de la maladie de Crohn : l'indispensable pour le clinicien [Internet]. FMC-HGE. [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/physiopathologie-de-la-maladie-de-crohn-lindispensable-pour-le-clinicien/
21. #. Les émulsifiants alimentaires augmentent le pouvoir pathogène de certaines bactéries et le risque d'inflammation intestinale [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2020 [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/les-emulsifiants-alimentaires-augmentent-le-pouvoir-pathogene-de-certaines-bacteries-et-le-risque-dinflammation-intestinale/41250/>
22. Sokol H, Seksik P, Rigottier-Gois L, Lay C, Lepage P, Podglajen I, et al. Specificities of the fecal microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. févr 2006;12(2):106-11.
23. Maladie de Crohn - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1634693918900566#h10000360>
24. fatigue_mici.pdf [Internet]. [cité 17 sept 2021]. Disponible sur: https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2019/12/fatigue_mici.pdf
25. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. janv 2011;106(1):110-9.
26. Orchard TR, Thiyagaraja S, Welsh KI, Wordsworth BP, Hill Gaston JS, Jewell DP. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. févr 2000;118(2):274-8.
27. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet Lond Engl*. 20 févr 2010;375(9715):657-63.
28. Érythème noueux - Troubles cutanés [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 11 nov 2021].

Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-cutan%C3%A9s/hypersensibilit%C3%A9-et-troubles-cutan%C3%A9s-inflammatoires/%C3%A9ryth%C3%A8me-nouveux>

29. Maladie de Crohn : atteinte digestive et extra digestive [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/Crohn-Atteintes.php>

30. Duricova D, Pedersen N, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T. Overall and cause-specific mortality in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based studies. *Inflamm Bowel Dis.* févr 2010;16(2):347-53.

31. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol.* juill 1995;30(7):699-706.

32. Williet N, Sarter H, Gower-Rousseau C, Adrianjafy C, Olympie A, Buisson A, et al. Patient-reported Outcomes in a French Nationwide Survey of Inflammatory Bowel Disease Patients. *J Crohns Colitis.* févr 2017;11(2):165-74.

33. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV. Risk Factors Associated With Progression to Intestinal Complications of Crohn's Disease in a Population-Based Cohort. *Gastroenterology.* oct 2010;139(4):1147-55.

34. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet.* 29 avr 2017;389(10080):1741-55.

35. Histoire naturelle de la maladie de Crohn [Internet]. FMC-HGE. 2011 [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/histoire-naturelle-de-la-maladie-de-crohn-2/>

36. Anamorphik S. MICI – Les signes de la maladie [Internet]. CREGG. 2019 [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/les-signes-de-la-maladie/>

37. Maladie de Crohn chez l'adulte - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1155196816730227#hl0000986>

38. Classification et scores cliniques [Internet]. [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.abbviepro.com/fr/fr/immunologie/gastro-enterologie/pathologies-et-environnement/scoring-gastro-enterologie/classification-scores-cliniques.html>

39. ECCO guidelines & sites [Internet]. GETAID. [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/recommandations/ecco-guidelines-et-sites>

40. Fiches de recommandations : Évaluation de l'activité des Maladies de Crohn [Internet]. CREGG. [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/evaluation-de-l-activite-des-maladies-de-crohn/>

41. [guide_medecin_crohn_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_crohn_web.pdf) [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_crohn_web.pdf

42. Maladie de Crohn - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1634693918900566#hl0000464>

43. Maladie de Crohn - Troubles gastro-intestinaux [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/maladie-intestinale-inflammatoire/maladie-de-crohn>
44. Dray X, Marteau P. Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. *Rev Prat.* 2007;57:7.
45. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici/>
46. Anamorphik S. MICI – Les signes de la maladie [Internet]. CREGG. 2019 [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/les-signes-de-la-maladie/>
47. Prise en charge de la maladie de Crohn. *Presse Médicale.* 1 avr 2015;44(4):411-7.
48. Symptômes, diagnostic et évolution de la maladie de Crohn [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-crohn/symptomes-diagnostic-evolution>
49. Infliximab : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/infliximab-18833.html>
50. Maladie de Crohn : Examens [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/Crohn-examens.php>
51. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis.* 1 févr 2019;13(2):144-164K.
52. Diagnostic initial, suivi des MICI et détection des complications (Reco ECCO-ESGAR 2019) [Internet]. FMC-HGE. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2020-paris/diagnostic-initial-suivi-des-mici-et-detection-des-complications-reco-ecco-esgar-2019/>
53. Symptômes, diagnostic et évolution de la maladie de Crohn [Internet]. [cité 1 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-crohn/symptomes-diagnostic-evolution>
54. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici/>
55. Recommandations Troubles fonctionnels intestinaux (TFI) [Internet]. VIDAL. [cité 1 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/troubles-fonctionnels-intestinaux-tfi-2499.html>
56. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* mai 2011;140(6):1817-1826.e2.
57. ALD n° 24 - Maladie de Crohn [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_671094/fr/ald-n-24-maladie-de-crohn
58. Maladie de Crohn - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 8 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1634693918900566#hl0000486>
59. Imagerie en coupe dans la maladie de Crohn hors périnée [Internet]. FMC-HGE. [cité 8 oct 2021].

Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/imagerie-en-coupe-dans-la-maladie-de-crohn-hors-perinee/>

60. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. nov 2013;7(10):827-51.
61. Klotz C, Dhooge M, Oudjit A, Barret M, Beuvon F, Chaussade S, et al. Prise en charge de la maladie de Crohn. *Presse Médicale*. 1 avr 2015;44(4, Part 1):411-7.
62. Cours [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_23/site/html/2.html
63. Maladie de Crohn | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/maladie-de-crohn-0>
64. Klotz C, Dhooge M, Oudjit A, Barret M, Beuvon F, Chaussade S, et al. Prise en charge de la maladie de Crohn. *Presse Médicale*. 2015;44(4, Part 1):411-7.
65. Irving PM, Geary RB, Sparrow MP, Gibson PR. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 août 2007;26(3):313-29.
66. BUDESONIDE (ENTOCORT[®], MIKICORT[®]) et BUDESONIDE LP (CORTIMENT[®]) [Internet]. GETAID. 2019 [cité 18 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/le-budesonide-entocort-mikicort>
67. Mayberry JF, Lobo A, Ford AC, Thomas A. NICE clinical guideline (CG152): the management of Crohn's disease in adults, children and young people. *Aliment Pharmacol Ther*. janv 2013;37(2):195-203.
68. Recommandations Crohn (maladie de) [Internet]. VIDAL. [cité 1 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/crohn-maladie-de-3751.html>
69. 5-aminosalicylate dans la maladie de Crohn : que faut-il en penser ? [Internet]. 5-aminosalicylate dans la maladie de Crohn : que faut-il en penser ? | Univadis. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/5-aminosalicylate-dans-la-maladie-de-crohn-que-faut-il-en-penser-726889>
70. Dérivés aminosalicylés : ROWASA[®], FIVASA[®], PENTASA[®], DIPENTUM[®], SALAZOPYRINE[®], QUADRASA[®] [Internet]. GETAID. 2019 [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/les-derives-aminosalicyles-rowasa-fivasa-pentasa-dipentum-salazopyrine-quadrassa>
71. SALAZOPYRINE (sulfasalazine) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 18 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2908481/fr/salazopyrine-sulfasalazine
72. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. janv 2017;11(1):3-25.
73. Maladie de Crohn chez l'adulte - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 18 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1155196816730227#hl0000984>
74. French | World Gastroenterology Organisation [Internet]. [cité 15 oct 2021]. Disponible sur:

<https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/inflammatory-bowel-disease-ibd/inflammatory-bowel-disease-ibd-french#Ref40>

75. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet Lond Engl*. 7 nov 2009;374(9701):1617-25.
76. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Simon T, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. nov 2011;141(5):1621-1628.e1-5.
77. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 1 févr 2010;4(1):28-62.
78. McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 6 août 2014;2014(8):CD003459.
79. Méthotrexate : Ledertrexate®, Méthotrexate®, Metoject®, Nordimet®, Novatrex® [Internet]. GETAID. 2019 [cité 22 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/le-methotrexate-ledertrexate-methotrexate-metoject-nordimet-novatrex>
80. Médicaments biosimilaires - ANSM [Internet]. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/medicaments-biosimilaires>
81. Maladie de Crohn chez l'adulte - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1155196816730227#hl0001060>
82. Maladie de Crohn - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 17 sept 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1634693918900566>
83. Vedolizumab : ENTYVIO® [Internet]. GETAID. 2019 [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/le-vedolizumab-entyvio>
84. Ustekinumab : STELARA® [Internet]. GETAID. 2019 [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/lustekinumab-stelara>
85. guide-pharmacien--reception-et-conservation.pdf [Internet]. [cité 22 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.takeda.com/4ab3a3/siteassets/fr-fr/home/what-we-do/therapeutic-areas/documents-pgr/alofisel/guide-pharmacien--reception-et-conservation.pdf>
86. video-mode-dadministration.mp4 [Internet]. [cité 22 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.takeda.com/4ab3a3/siteassets/fr-fr/home/what-we-do/therapeutic-areas/documents-pgr/alofisel/video-mode-dadministration.mp4>
87. La récurrence post-opératoire de la maladie de Crohn : prévention, diagnostic et traitement [Internet]. FMC-HGE. 2013 [cité 22 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/la-recidive-post-operatoire-de-la-maladie-de-crohn-prevention-diagnostic-et-traitement/>
88. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European Evidence-

based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis*. 1 févr 2017;11(2):135-49.

89. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol*. févr 2010;105(2):289-97.

90. Récidive post-opératoire de la maladie de Crohn [Internet]. FMC-HGE. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/recidive-post-operatoire-de-la-maladie-de-crohn/

91. Anamorphik S. MICI – Les étapes du traitement médical [Internet]. CREGG. 2019 [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/les-etapes-du-traitement-medical/>

92. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 1 janv 2017;11(1):3-25.

93. Recommandations Crohn (maladie de) [Internet]. VIDAL. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/crohn-maladie-de-3751.html>

94. Maladie de Crohn - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1634693918900566#hl0000525>

95. Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, Bonnaud G, Hagege H, Hébuterne X, et al. French national consensus clinical guidelines for the management of Crohn's disease. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. avr 2017;49(4):368-77.

96. Maladie de Crohn - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1634693918900566#hl0000615>

97. Maladie de Crohn chez l'adulte - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1155196816730227#hl0001109>

98. Fiches de recommandations : Prévention de la récurrence postopératoire de la maladie de Crohn [Internet]. CREGG. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/prevention-de-la-recidive-postoperatoire-de-la-maladie-de-crohn/>

99. Parent d'enfant malade de Crohn ou RCH : l'afa vous informe [Internet]. AFA. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/vivre-avec-une-mici/s-informer-a-tous-les-ages-de-la-vie/parents-enfants/>

100. Maladies inflammatoires chroniques intestinales de l'enfant : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1637501716490320>

101. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. oct 2008;135(4):1106-13.

102. La maladie de Crohn de l'enfant [Internet]. FMC-HGE. 2013 [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/la-maladie-de-crohn-de-lenfant/>

103. Les spécificités pédiatriques dans les MICI [Internet]. FMC-HGE. 2007 [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2007-lyon/les-specificites-pediatriques-dans-les-mici/>
104. Grossesse et MICI [Internet]. GETAID. 2020 [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/fiche-grossesse-et-mici>
105. Grossesse et gestion des traitements au cours des MICI [Internet]. FMC-HGE. [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/grossesse-et-gestion-des-traitements/>
106. Colombel JF, Brabant G, Gubler MC, Locquet A, Comes MC, Dehennault M, et al. Renal insufficiency in infant: side-effect of prenatal exposure to mesalazine? *Lancet Lond Engl.* 27 août 1994;344(8922):620-1.
107. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Issa M, Rosenbaum L, Skaros S, Newcomer JR, et al. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis.* janv 2009;15(1):25-8.
108. Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, Hébuterne X, Lerebours E, Lémann M, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut.* févr 2011;60(2):198-203.
109. Recommandations Prescription et populations particulières : Médicaments et femme en âge de procréer/grossesse [Internet]. VIDAL. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/prescription-et-populations-particulieres-medicaments-et-femme-en-age-de-procreer-grossesse-2585.html>
110. PIANO: A 1000 Patient Prospective Registry of Pregnancy Outcomes in Women With IBD Exposed to Immunomodulators and Biologic Therapy [Internet]. Epistemonikos. [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/74ab54ddb26493ee5d6490b16f6a2a2b87532d24>
111. Nielsen OH, Loftus Jr EV, Jess T. Safety of TNF- α inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC Med.* 31 juill 2013;11(1):174.
112. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, et al. The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 1 févr 2015;9(2):107-24.
113. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/>
114. Fiches de recommandations : Grossesse et MICI [Internet]. CREGG. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/grossesse-et-mici-2017/>
115. Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique et grossesse [Internet]. AFA. [cité 23 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/vivre-avec-une-mici/s-informer-a-tous-les-ages-de-la-vie/projet-denfant/mici-et-grossesse/>
116. Grossesse et MICI [Internet]. FMC-HGE. 2012 [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2012-paris/textes-postu-2012-paris/grossesse-et-mici/>

117. Klotz C, Dhooge M, Oudjit A, Barret M, Beuvon F, Chaussade S, et al. Prise en charge de la maladie de Crohn. *Presse Médicale*. 1 avr 2015;44(4, Part 1):411-7.
118. Maladie de Crohn chez l'adulte - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com.lama.univ-amu.fr/student/content/emc/51-s2.0-S1155196816730227#hl0000728>
119. Saadoune N, Peyrin-Biroulet L, Baumann C, Bigard MA, Wirth N, Martinet Y, et al. Beliefs and behaviour about smoking among inflammatory bowel disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. juill 2015;27(7):797-803.
120. Aide à l'arrêt du tabac : un nouvel outil destiné au pharmacien - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Aide-a-l-arret-du-tabac-un-nouvel-outil-destine-au-pharmacien>
121. Haute Autorité de Santé - Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours [Internet]. [cité 30 nov 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1718021/fr/arret-de-la-consommation-de-tabac-du-depistage-individuel-au-maintien-de-l-abstinence-en-premier-recours
122. Reperage_fumeur_ref.pdf [Internet]. [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Reperage_fumeur_ref.pdf
123. Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 26 nov 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1718021/fr/arret-de-la-consommation-de-tabac-du-depistage-individuel-au-maintien-de-l-abstinence-en-premier-recours
124. Sevrage tabagique : des outils pour repérer et accompagner les patients [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 30 nov 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974738/fr/sevrage-tabagique-des-outils-pour-reperer-et-accompagner-les-patients
125. Guide-addictologie.pdf [Internet]. [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.respadd.org/wp-content/uploads/2018/09/Guide-addictologie.pdf>
126. Séquences de formation [Internet]. [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.urps-pharmaciens-paca.fr/sequences-de-formation/>
127. Sevrage tabagique : des outils pour repérer et accompagner les patients [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974738/fr/sevrage-tabagique-des-outils-pour-reperer-et-accompagner-les-patients
128. Promouvoir la prévention du tabagisme et l'aide à l'arrêt de vos patients | Formations résidentes | VIDAL Campus [Internet]. [cité 6 déc 2021]. Disponible sur: https://campus.vidal.fr/formation-residente/14/promouvoir_la_prevention_du_tabagisme_et_l_aide_a_l_arret_de_vos_patients/
129. Dépistage du tabagisme et prévention des maladies liées au tabac [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2635050/fr/depistage-du-tabagisme-et-prevention-des-maladies-liees-au-tabac

130. ALD n° 24 - Maladie de Crohn [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 28 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_671094/fr/ald-n-24-maladie-de-crohn
131. Régimes et pathologies du tube digestif [Internet]. FMC-HGE. [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/regimes-et-pathologies-du-tube-digestif/>
132. Manger en période de poussée : les conseils de l'Afa Crohn RCH [Internet]. AFA. [cité 28 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/alimentation-et-mici/adapter-son-alimentation/manger-poussee/>
133. Les diarrhées dans les MICI : Afa Crohn RCH [Internet]. AFA. [cité 28 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/alimentation-et-mici/adapter-son-alimentation/alimentation-symptomes/diarrhees/>
134. Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in patients with long-standing Crohn disease currently in remission. *Am J Clin Nutr.* mai 1998;67(5):919-26.
135. Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* mars 2020;39(3):632-53.
136. Nutrition et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : recommandations ESPEN [Internet]. FMC-HGE. [cité 28 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/nutrition-et-mici-reco-espen-fer-vit-d/>
137. SFNCM - Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme [Internet]. [cité 28 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.sfncm.org/>
138. Livret_accompagnement_plus55ans_personnes_agees-2.pdf [Internet]. [cité 5 nov 2021]. Disponible sur: https://www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/Livret_accompagnement_plus55ans_personnes_agees-2.pdf
139. La sténose dans les maladies inflammatoires l'intestin : Afa Crohn RCH [Internet]. AFA. [cité 5 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/alimentation-et-mici/les-cas-particuliers/stenose/>
140. L-ALIMENTATION-EN-CAS-DE-STENOSE.pdf [Internet]. [cité 5 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/L-ALIMENTATION-EN-CAS-DE-STENOSE.pdf>
141. Fiches de recommandations : Prise en charge nutritionnelle et diététique dans les MICI [Internet]. CREGG. [cité 5 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/prise-en-charge-nutritionnelle-et-dietetique-dans-les-mici/>
142. Barberot DV. Mieux vivre avec la maladie de Crohn. :8.
143. mon-carnet-nutrition.pdf [Internet]. [cité 5 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/mon-carnet-nutrition.pdf>
144. Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, et al. The Probiotic Preparation, VSL#3 Induces Remission in Patients With Mild-to-Moderately Active Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 1 nov 2009;7(11):1202-1209.e1.
145. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis.* janv 2014;20(1):21-35.
146. Lev-Tzion R, Griffiths AM, Leder O, Turner D. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of

remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 28 févr 2014;(2):CD006320.

147. Chan SSM, Luben R, Olsen A, Tjønneland A, Kaaks R, Lindgren S, et al. Association between high dietary intake of the n-3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid and reduced risk of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* avr 2014;39(8):834-42.

148. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, et al. Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* mai 2014;63(5):776-84.

149. Nutrition anti-inflammatoire et MICI : que dire à nos patients ? [Internet]. [cité 5 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/lettre-hepato-gastroenterologue/nutrition-anti-inflammatoire-mici-que-dire-a-nos-patients>

150. Forums du CREGG - Edition 2017 [Internet]. CREGG. [cité 5 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/programmes/forums-du-cregg-edition-2017/>

151. Maagaard L, Ankersen DV, Végh Z, Burisch J, Jensen L, Pedersen N, et al. Follow-up of patients with functional bowel symptoms treated with a low FODMAP diet. *World J Gastroenterol.* 21 avr 2016;22(15):4009-19.

152. Gibson PR. Use of the low-FODMAP diet in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol.* mars 2017;32 Suppl 1:40-2.

153. Prince AC, Myers CE, Joyce T, Irving P, Lomer M, Whelan K. Fermentable Carbohydrate Restriction (Low FODMAP Diet) in Clinical Practice Improves Functional Gastrointestinal Symptoms in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 1 mai 2016;22(5):1129-36.

154. Humira [Internet]. AbbVie | Pharmaceutical Research & Development. [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.abbvie.fr/nos-traitements/page-produits/Humira.html>

155. Dastri [Internet]. [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.dastri.fr/>

156. SS_HUMIRA_HS_JO_03_08_2021.pdf [Internet]. [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: https://www.abbvie.fr/content/dam/abbvie-dotcom/fr/produits/humira/SS_HUMIRA_HS_JO_03_08_2021.pdf?trackingSelection=No

157. Conseils et prévention dans les MICI : ce qu'il faut savoir ! [Internet]. AFA. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/prevention/prevention-conseils-mici/>

158. Arrêté du 23 avril 2019 fixant la liste des vaccinations que les pharmaciens d'officine peuvent effectuer en application du 9° de l'article L. 5125-1-1 A du code de la santé publique.

159. Décret n° 2021-248 du 4 mars 2021 modifiant les décrets n° 2020-1262 du 16 octobre 2020 et n° 2020-1310 du 29 octobre 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043216584>

160. DGS_Anne.M, DICOM_Jocelyne.M, DGS_Anne.M, DICOM_Jocelyne.M. Le calendrier des vaccinations [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 9 nov 2021]. Disponible sur:

- <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
161. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 1 juin 2014;8(6):443-68.
162. Vaccinations chez les patients atteints de MICI [Internet]. GETAID. [cité 28 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/recommandations/vaccinations-chez-les-patients-atteints-de-mici>
163. HCSP. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 nov [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>
164. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cité 13 nov 2021]. Disponible sur: <https://covid19.who.int>
165. Betacoronavirus ~ ViralZone [Internet]. [cité 14 nov 2021]. Disponible sur: https://viralzone.expasy.org/764?outline=all_by_species
166. Allocca M, Fiorino G, Zallot C, Furfaro F, Gilardi D, Radice S, et al. Incidence and Patterns of COVID-19 Among Inflammatory Bowel Disease Patients From the Nancy and Milan Cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. août 2020;18(9):2134-5.
167. Allocca M, Chaparro M, Gonzalez HA, Bosca-Watts MM, Palmela C, D'Amico F, et al. Patients with Inflammatory Bowel Disease Are Not at Increased Risk of COVID-19: A Large Multinational Cohort Study. *J Clin Med*. 31 oct 2020;9(11):E3533.
168. Meyer A, Semenzato L, Zureik M, Weill A, Carbonnel F, Dray-Spira R. Risk of severe COVID-19 in patients treated with IBD medications: a French nationwide study. *Aliment Pharmacol Ther*. juill 2021;54(2):160-6.
169. A D, A D. Le Gouvernement ouvre la vaccination aux Françaises et Français de plus de 18 ans souffrant d'une ou de plusieurs comorbidités [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/le-gouvernement-ouvre-la-vaccination-aux-francais-plus-de-18-ans-comorbidites>
170. Informations Covid19 [Internet]. GETAID. [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/recommandations/informations-covid19>
171. Recommandations du GETAID pour la vaccination contre le SARS-CoV-2 [Internet]. GETAID. [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/recommandations/recommandations-du-getaid-pour-la-vaccination-contre-le-sars-cov-2>
172. Klotz C, Dhooge M, Oudjit A, Barret M, Beuvon F, Chaussade S, et al. Prise en charge de la maladie de Crohn. *Presse Médicale*. 1 avr 2015;44(4, Part 1):411-7.
173. Recueil CDAI [Internet]. GETAID. [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/scores/recueil-cdai>
174. contact P du contact N du. Mici mémo [Internet]. CREGG. 2013 [cité 12 nov 2021]. Disponible sur:

<https://www.cregg.org/commissions/mici/mici-memo/>

175. Indice de Rutgeerts [Internet]. GETAID. [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/scores/indice-de-rutgeerts>

176. Scores et outils » SNFCP [Internet]. SNFCP. [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.snfcpc.org/questionnaires-outils/>

177. Bienvenue dans une vie sans tabac [Internet]. [cité 22 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.tabac-info-service.fr/>

178. Manger en période de rémission avec une MICI : Afa Crohn RCH [Internet]. AFA. [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/alimentation-et-mici/adapter-son-alimentation/manger-remission-mici/>

179. Checklist Anti-TNF [Internet]. GETAID. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/recommandations/check-list-anti-tnf>

180. Démarche qualité à l'officine [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.demarchequalityofficine.fr/outils/c.07-criteres-eligibilite-et-priorisation-a-la-vaccination-covid-19>

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.