



HAL
open science

Les effets du tabac sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Julie Oberti

► **To cite this version:**

Julie Oberti. Les effets du tabac sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01547224

HAL Id: dumas-01547224

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01547224v1>

Submitted on 26 Jun 2017

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 12 JUIN 2017

PAR

Melle OBERTI Julie

Née le 27 avril 1992 à Manosque

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**LES EFFETS DU TABAC SUR LES MALADIES
INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN**

JURY :

Président : Madame GRIMALDI Frédérique

Membres : Madame DESJEUX Ariadne
Monsieur BERTIN Daniel
Madame BOSCHI Joëlle
Madame MAGNAN Michèle

REMERCIEMENTS

Je remercie chaleureusement le docteur DESJEUX Ariadne, gastro-entérologue à l'hôpital Nord, d'avoir accepté de diriger ce travail et ainsi de m'avoir permis de réaliser une thèse qui me tenait à cœur. Je suis honorée de votre participation et touchée par votre implication, votre écoute et votre investissement dans cette thèse. Cette dernière n'aurait pu être réalisée sans vous, je vous suis infiniment reconnaissante.

Je remercie le professeur GRIMALDI Frédérique, de présider cette thèse, d'avoir cru en ce sujet et de m'avoir soutenue dans mon choix. Je vous remercie madame pour votre bienveillance, vos conseils et votre disponibilité.

Je remercie le docteur BERTIN Daniel, pharmacien-biologiste à la Conception, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, et d'avoir participé à la relecture de mon sujet. Je vous remercie monsieur pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Je remercie Madame BOSCHI Joëlle d'être présente dans mon jury et de nous avoir formés à devenir des pharmaciens compétents. Vous êtes une femme dynamique et impliquée dans son travail qui montre que le pharmacien d'officine a plusieurs cordes à son arc.

Je remercie Madame MAGNAN Michèle d'être présente pour ma soutenance et d'être une maitre de stage formidable. Merci de m'avoir accordée votre confiance depuis ma troisième année de pharmacie et de me permettre de réaliser mon stage de 6^{ème} année dans votre officine. Merci Michèle de m'avoir montrée ce qu'est le métier de pharmacien au quotidien, merci de vos conseils et de votre gentillesse. Vous êtes pour moi une titulaire modèle, bienveillante et humaine.

Je remercie Monsieur HAMAIDE Patrick pour son implication dans mon travail, ses précieux conseils et sa disponibilité.

Je remercie l'équipe de la Pharmacie des Marronniers : Patricia, Marie, Isabelle, Naima, Chantal, Mireille et Sandrine de m'avoir tout appris et accueillie toujours avec bienveillance. Merci les filles pour tout ce que vous m'avez apporté.

Je remercie avec tendresse ma famille, pour leur soutien indéfectible, leur patience durant ses six années qui sont pourtant passées si vite. Mais surtout, un grand merci à mes parents qui ont vécu ce cursus avec moi, des textes de sciences humaines et trajet en voiture en première année jusqu'aux reconnaissances de plantes et relecture de thèse en dernière année, vous avez toujours été présents. Merci pour tout ce que vous faites pour moi. Merci à mes grands-parents pour tout ce que vous m'apportez et je suis très heureuse que vous soyez présents pour cette soutenance.

Je remercie Thibault, pour son soutien et son affection depuis 6 ans. Pour sa patience durant les périodes « difficiles » d'examens, tu attendais que je finisse c'est maintenant chose faite. Nous allons commencer une nouvelle étape de notre vie.

Je remercie mes amis d'enfance Julie, Brice, Florian, Sylvain, Laurène, Natacha pour leur soutien depuis toujours.

Je remercie mes amis de la Fac pour ses belles années passées à vos côtés, à ma binôme Julia pour ses beaux moments en TP, Aurélie, Stéphanie, Sarah, Charles, Thomas, Séverine, Sophia et tous les futurs officinaux. Aux internes qui ont souhaité prolonger les études, merci de votre présence pour ma soutenance.

Je dédie cette thèse à mes parents.

« 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. »

TABLES DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	2
INTRODUCTION.....	10
Partie I : Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.....	12
I. Définition	12
A. La maladie de Crohn.....	12
B. La rectocolite hémorragique	13
C. Distinction entre maladie de Crohn colique et rectocolite hémorragique	14
II. Epidémiologie	16
A. Concernant la maladie de Crohn.....	16
1. Cartographie de la MC : répartition mondiale, européenne, en France	16
2. Répartition de la MC en fonction de l'âge et du sexe.....	17
B. Concernant la rectocolite hémorragique	17
1. Cartographie de la RCH : répartition mondiale, européenne, en France	17
2. Répartition de la RCH en fonction de l'âge et du sexe.....	17
III. Physiopathologie	18
A. Facteurs génétiques.....	18
1. Formes familiales et études des jumeaux.....	18
2. Autres arguments en faveur de l'implication de facteurs génétiques	19
3. Les gènes de susceptibilité au MICI	19
a. Les gènes de susceptibilités explorés dans la MC.....	20
b. Les gènes de susceptibilité explorés dans la RCH	22
B. Facteurs environnementaux (tabac exclu)	23
1. L'appendicectomie.....	23
2. Les contraceptifs oraux (CO).....	23
3. Les facteurs diététiques.....	24
4. L'amélioration des conditions d'hygiène.....	25
5. Autres facteurs	25
C. Facteurs immunitaires.....	26
1. Altération de la barrière épithéliale intestinale	26
2. Dérégulation de la réponse immunitaire	27
D. Le microbiote intestinal : cause ou conséquence des MICI ?.....	29

PARTIE II : Le Tabac	32
I. Définition	32
II. Epidémiologie	33
III. Composition du tabac	34
A. La nicotine	34
1. La pharmacocinétique de la nicotine	34
2. La pharmacodynamie de la nicotine	35
a. Les effets centraux de la nicotine	35
b. Les effets périphériques de la nicotine	36
B. Les autres composants	36
1. Le monoxyde de carbone	36
2. Les substances cancérigènes	37
3. Les métaux lourds	37
4. Les substances irritantes.....	37
5. Les additifs.....	38
IV. La dépendance tabagique.....	39
A. Le comportement tabagique	39
1. Le renforcement positif.....	39
2. Le renforcement négatif.....	39
B. La dépendance physique.....	41
C. La dépendance psychique	43
D. La dépendance comportementale	43
V. Les complications du tabagisme actif	43
VI. Le tabagisme passif	45
Partie III : Le tabac et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	46
I. Epidémiologie	46
A. Tabac et maladie de Crohn	46
B. Tabac et rectocolite hémorragique.....	47
C. Genres et impact du tabac.....	48
II. Physiopathologie des effets du tabac sur les MICI	50
A. Rappel : Effets du tabac sur l'immunité et l'inflammation	51
1. Les effets sur l'immunité	51

a.	Effets du tabac sur l'immunité innée.....	51
b.	Effets du tabac sur l'immunité adaptative.....	52
2.	Effets sur les médiateurs de l'inflammation	53
B.	Les effets du tabac sur l'inflammation intestinale.....	54
1.	Etude du tabagisme sur les colites expérimentales mimant la MC.....	55
a.	Les effets de la fumée de cigarette	55
b.	Les effets de la nicotine.....	56
c.	Les effets du monoxyde de carbone (CO) et du TCDD.....	57
2.	Etude du tabagisme sur les colites expérimentales mimant la RCH.....	57
a.	Les effets de la fumée de cigarette	57
b.	Les effets de la nicotine.....	58
c.	Les effets du monoxyde de carbone et du TCDD	59
3.	Résumé des études expérimentales	61
4.	Les effets du tabac sur l'intestin grêle et le côlon.....	62
a.	Les modèles animaux	62
b.	Les études sur l'homme.....	63
C.	Les effets délétères du tabagisme sur la maladie de Crohn.....	66
1.	Altération des mécanismes de défenses anti- microbiens.....	66
a.	Implication de NOD2 et de la voie NF-Kb	66
b.	Effet sur la voie anti-microbienne	67
2.	Implication du récepteur aux hydrocarbures aromatiques	68
3.	Etude du microbiote intestinal	69
4.	Etude de l'expression des gènes.....	70
5.	La microvascularisation	70
6.	Les radicaux libres	71
D.	Les effets « protecteurs » du tabagisme sur la RCH.....	73
1.	Les effets immunosuppresseurs de la nicotine.....	73
2.	Etude sur le mucus colique	76
3.	Etude sur la perméabilité et la motilité intestinale.....	77
4.	La microcirculation.....	78
5.	Etude du lien entre Tabac, RCH et détoxification des xénobiotiques	79
III.	Les effets du tabagisme sur la maladie	81
A.	Concernant la MC.....	81

1.	Les effets du tabagisme au cours de la maladie de Crohn	81
a.	Au niveau symptomatique.....	81
b.	Au niveau topographique	81
c.	Au niveau de l'évolution de la pathologie.....	82
d.	Au niveau des traitements médicamenteux	83
2.	Les effets de l'arrêt du tabac	83
B.	Concernant la RCH.....	85
1.	Les effets du tabagisme au cours de la rectocolite hémorragique.....	85
a.	Au niveau symptomatique.....	86
b.	Au niveau topographique	86
c.	Au niveau de l'évolution de la maladie.....	87
d.	Au niveau des traitements médicamenteux	88
2.	Les effets de l'arrêt du tabac	88
a.	Arrêt du tabac et apparition de la RCH	89
C.	Les effets du tabagisme passif	91
Partie IV. Prise en charge du patient fumeur atteint de MICI.....		94
I.	Les traitements médicamenteux des MICI.....	94
A.	Les traitements médicamenteux de la maladie de Crohn	95
B.	Les traitements médicamenteux de la rectocolite hémorragique.....	96
C.	La nicotine : une thérapeutique pour la RCH ?	97
1.	Les études cliniques sur la nicotine transdermique.....	97
2.	Les études cliniques sur les lavements intra-rectaux	98
3.	Les études cliniques sur la nicotine par voie orale.....	98
II.	Le sevrage tabagique et les patients atteints de MICI	99
A.	Revue de la littérature	99
1.	La sensibilisation des patients aux effets du tabac sur leur pathologie.....	100
2.	La mise en place d'un sevrage tabagique encadré	101
3.	La motivation à l'arrêt.....	102
4.	Des enjeux économiques.....	104
B.	Comment aider les patients ?.....	105
1.	Promouvoir l'arrêt du tabac	105
a.	Connaitre le statut tabagique du patient	105
b.	Conseiller l'arrêt du tabagisme.....	105

c.	Evaluer la motivation du patient à l'arrêt du tabac	106
d.	Evaluer les craintes du patient.....	107
e.	Evaluer la dépendance au tabac.....	109
f.	Etablir une date d'arrêt et organiser un suivi	109
C.	Les traitements disponibles pour le sevrage tabagique.....	112
1.	Les traitements nicotiques de substitution	112
a.	Les dispositifs transdermiques	112
b.	Les gommes à mâcher	113
c.	Tablettes sublinguales, comprimés et pastilles à sucer	113
d.	L'inhalateur	113
e.	Les sprays buccaux.....	114
2.	La varénicline (Champix®)	114
3.	Le bupropion (Zyban®)	115
4.	Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC)	115
5.	Les traitements non médicamenteux non cités dans les références	115
D.	Sevrage tabagique, MICI et pharmacien d'officine ?.....	117
CONCLUSION.....		120
BIBLIOGRAPHIE		121

INTRODUCTION

En 1982, des auteurs anglais étudient le statut tabagique de patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et retrouvent un faible taux de fumeurs chez les patients atteints de rectocolite hémorragique (RCH), contrastant avec une proportion plus élevée de fumeurs chez les patients atteints de maladie de Crohn (MC).

Depuis plus de 30 ans, que savons-nous vraiment de l'impact du tabagisme sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ?

Les MICI touchent 200 000 personnes en France. La maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) sont des pathologies chroniques évoluant par poussées et phases de rémission qui rendent le quotidien des patients difficile. De nombreuses recherches tentent d'élucider la physiopathologie de ces maladies qui implique des facteurs génétiques, environnementaux dont le tabac, ainsi que le système immunitaire et le microbiote intestinal.

Le tabagisme est la première cause de décès évitable dans le monde et reste un problème majeur de santé publique. En France, nous retrouvons 16 millions de fumeurs. La fumée de cigarette contient plus de 4000 substances chimiques dont 40 sont cancérigènes. Outre les atteintes cardiovasculaires, pulmonaires et son implication dans de nombreux cancers, le tabac influence l'évolution des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Le but de ce travail est d'effectuer un bilan des connaissances actuelles et des différentes hypothèses physiopathologiques de l'impact du tabac sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, car il est important que l'ensemble des professionnels de santé et notamment les pharmaciens connaissent ces interactions et puissent guider au mieux les patients atteints de ces pathologies.

Dans une première partie, nous présenterons les MICI : leur définition, leur épidémiologie et les mécanismes étiopathogéniques : les facteurs génétiques, l'environnement, le système immunitaire et le rôle du microbiote.

Dans une seconde partie, nous parlerons du tabagisme, de sa composition et ses effets sur l'organisme (dépendance et pathologies associées) sachant que le tabac cause chaque année 6 millions de morts dans le monde.

Dans une troisième partie, nous ferons état de l'évolution des connaissances de 1982 à nos jours sur l'impact du tabagisme dans l'épidémiologie et l'évolution des MICI. Nous détaillerons les différentes hypothèses physiopathologiques permettant d'expliquer les effets du tabac sur ces pathologies (tabac –maladie de Crohn, et tabac-rectocolite hémorragique).

Enfin, nous rendrons concrètes ces connaissances afin de pouvoir guider les patients atteints de MICI vers le sevrage tabagique.

Partie I : Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

I. Définition

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) résultent de l'inflammation chronique, intermittente ou continue, d'une partie du tube digestif. Elles comportent classiquement la rectocolite hémorragique, la maladie de Crohn et les colites inclassées.

A. La maladie de Crohn

La maladie de Crohn (MC) peut atteindre tous les segments du tube digestif de la bouche à l'anus, mais touche en priorité l'iléon et le côlon (atteinte iléo-caecale) et à moindre degré la région de l'anus. Son atteinte est transmurale, se définissant par une atteinte muqueuse pouvant s'étendre à toutes les couches de la paroi.

La maladie peut se manifester par des douleurs abdominales, de la diarrhée et éventuellement de la fièvre. Son diagnostic repose sur des arguments cliniques, biologiques, endoscopiques et histologiques.

Biologiquement, il existe souvent un syndrome inflammatoire. L'endoscopie permet de retrouver des ulcérations et/ou des sténoses avec des intervalles de muqueuse saine.

Les lésions de la MC sont habituellement segmentaires, asymétriques, et les localisations séparées par des zones saines. La maladie évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues.

Les complications de la MC sont des formes sténosantes souvent observées dans les atteintes iléales. Des épisodes sub-occlusifs (syndrome de Koenig) voire occlusif peuvent être observés.

Les formes sténosantes peuvent se compliquer de formes fistulisantes résultant de l'inflammation transmurale de la maladie. Il est retrouvé aussi un risque d'abcès intra-

abdominaux ou pelviens et de lésions ano-périnéales ayant un impact considérable sur la qualité de vie des patients. Le risque de cancer colorectal au cours de la MC colique augmente avec la durée de l'évolution, leur étendue et l'existence d'antécédents familiaux de cancer colorectal.

Le traitement des poussées est essentiellement médical dans la mesure du possible. Le but du traitement est de cicatrifier les lésions avant la survenue de complications. (1)

B. La rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire du côlon, atteignant constamment le rectum et s'étendant de manière continue plus ou moins haut vers le caecum, respectant le grêle. Elle se manifeste le plus souvent par des épisodes plus ou moins prolongés de diarrhées, souvent hémorragique, voire la présence d'un syndrome dysentérique. Il n'est pas rare de retrouver des émissions fécales glaireuses et/ou hémorragiques accompagnant des selles normales.

La maladie est parfois révélée par une colite aiguë grave ou des manifestations extradigestives. La coloscopie avec réalisation de biopsies permet le diagnostic fondé sur un faisceau d'arguments cliniques, endoscopiques et histologiques. Une cause infectieuse doit toujours être éliminée.

La maladie évolue le plus souvent par poussées entrecoupées de rémissions et peut se compliquer d'hémorragies, de perforation ou de mégacôlon toxique. À long terme, il existe un risque de cancer colorectal favorisé par l'extension de la maladie, la durée d'évolution et l'association à une cholangite sclérosante primitive nécessitant un dépistage adapté.

Les formes légères et modérées sont traitées par 5-ASA oraux ou topiques en fonction de leur extension. En cas d'échec, une corticothérapie est instituée. La chirurgie, à type de colectomie totale, permet la guérison de la maladie (2).

Des manifestations extradigestives sont parfois observées au cours de ces deux pathologies. Elles peuvent être ostéo-articulaires (spondylarthropathies, oligoarthritis) cutanées (érythème noueux, pyoderma gangrenosum), ou ophtalmiques (sclérites, uvéites, kératites).

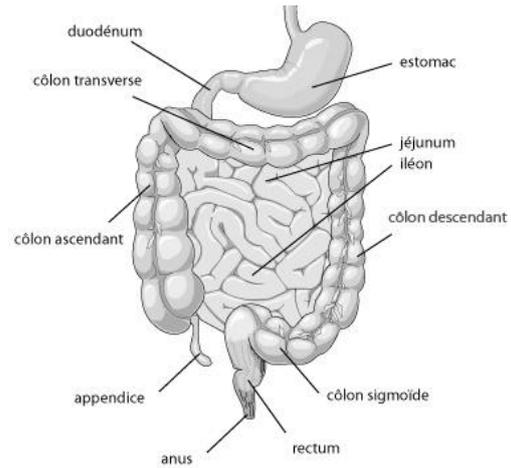
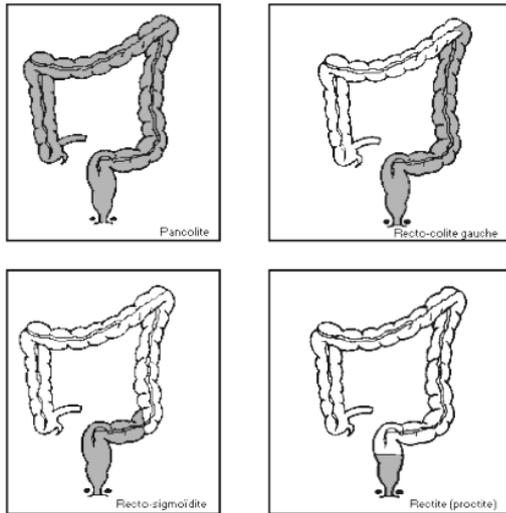
C. Distinction entre maladie de Crohn colique et rectocolite hémorragique

La distinction entre RCH et MC n'est pas toujours nette. Dans 10 à 20% des premières poussées de MICI colique pure (jusqu'à 50 % en cas de colique grave inaugurale), il n'est pas possible de trancher entre les diagnostics de MC et de RCH : on parle alors de colite inclassée. Pour progresser dans le diagnostic, on peut s'aider d'arguments épidémiologiques, sérologiques et morphologiques.

L'une des caractéristiques différentielles importantes entre la MC et la RCH est la topographie des lésions : pour la RCH, nous retrouvons une atteinte constante du rectum et l'absence de lésion extra-colique alors que la MC touche l'ensemble du tube digestif. Au niveau endoscopique, nous retrouvons une atteinte transmurale dans la MC, responsable de fistules alors que l'atteinte est superficielle pour la RCH sauf dans les formes graves.

Pour la RCH, la topographie des lésions lors du diagnostic s'établit comme suit : Le rectum est toujours atteint : les rectites sont les plus fréquentes (40%), puis viennent les rectosigmoidites (30%), les atteintes jusqu'à l'angle colique gauche (15%) et les pancolites (15%). Les lésions de la MC atteignent avec prédilection l'iléon, le côlon et l'anus. Les différentes formes topographiques se répartissent de la façon suivante : iléites pures : 25%, iléocolites : 50%, colites pures : 25%. Dix pour cent des patients ont aussi des lésions anales spécifiques.

Fig. 1 : Principales localisations de la RCH et MC



Localisation des lésions de la RCH

La MC touche l'ensemble du tube digestif

	Rectocolite hémorragique	Maladie de Crohn
Topographie	Lésions continues , uniformes sans intervalle de muqueuse saine Atteinte du rectum et du cœlon	Lésions hétérogènes au sein d'un segment atteint avec intervalle de muqueuse saine, segmentaires et discontinues Atteinte de l'iléon, cœlon, anus
Macroscopie Examen endoscopique	Muqueuse rouge, granitée, fragile saignant spontanément Ulcérations (formes sévères)	Erythème, Ulcérations : aphtoides, profondes Sténoses souvent ulcérées Fistules Atteinte transmurale
Microscopie Examen histologique	Lésions limitées à la muqueuse et à la partie supérieure de la sous-muqueuse Continues et homogènes Forte déplétion en mucus Possible abcès cryptiques Infiltrat lymphoplasmocytaire Pas de granulome tuberculoïde	Ulcérations, fissures, fistules sur tissu inflammatoire, scléreux Intervalle de muqueuse normale ou inflammatoire Mucosécrétion en général conservée Abcès cryptiques Granulome tuberculoïdes (30-50% des cas)

Tableau I. Caractéristiques différentielles entre la RCH et la MC d'après X. DRAY, P.MARTEAU La revue du clinicien. (3)

II. Epidémiologie

Les MICI ont été décrites pour la première fois au cours du XIX^{ème} siècle, avec une incidence en constante augmentation dans le monde occidental dans les années 1960 à 1990, pour se stabiliser ensuite. Leur répartition est inégale : elles sont plus fréquentes dans l' hémisphère nord que dans l' hémisphère sud, à l' exception des populations blanches d' Australie, Nouvelle-Zélande et d' Afrique du sud (4).

On estime que dans le monde, 5 millions de personnes sont atteintes de MICI dont 2.5 millions de personnes en Europe (5). Ce sont des pathologies touchant le sujet jeune (pic d'incidence entre 15 et 30 ans), plus fréquemment la femme (sex-ratio F/H: 1,3) et évoluant par poussées. En France, plus de 200 000 personnes, en majorité des femmes ont fait l'objet d'une déclaration d'affection de longue durée (MC ou RCH) auprès des caisses primaires d'assurance maladie (CPAM).

A. Concernant la maladie de Crohn

1. Cartographie de la MC : répartition mondiale, européenne, en France

Au niveau mondial, la MC connaît une hétérogénéité spatiale avec une fréquence plus importante en Europe et en Amérique du Nord, même si elle augmente actuellement dans les pays en voie de développement, en particulier en Asie, dans le Magrheb et en Amérique latine.

L'incidence de la MC, en Europe, varie de 0.3 à 12.7 pour 100 000 habitants, et la prévalence de 0.6 à 322 cas pour 100 000 habitants (6). Un million de personnes serait atteinte de la Maladie de Crohn dans la communauté européenne.

En France, l'incidence a augmenté depuis le début du XX^{ème} siècle en passant de 5.2 cas pour 100 000 habitants à 6.4 pour 100 000 en 2005, la prévalence étant de 60 pour 100 000 (2). Une récente étude estime à 100 112, le nombre de patients atteints de maladie de Crohn (7).

2. Répartition de la MC en fonction de l'âge et du sexe

La MC survient à tout âge, avec un pic d'incidence entre 20 et 30 ans. Il existe des formes se déclarant vers 60-70 ans qui représentent un faible pourcentage (5%). Le sex-ratio (femme/homme) s'élève à 1.3 en France.

B. Concernant la rectocolite hémorragique

1. Cartographie de la RCH : répartition mondiale, européenne, en France

L'incidence et la prévalence de la RCH sont très variables en fonction de la localisation géographique, on constate une incidence plus importante en Europe et en Amérique du Nord plutôt qu'en Asie ou Moyen-Orient, de même pour la prévalence.

En Europe, 1.5 millions de personnes sont atteintes de RCH. On estime l'incidence à environ 24.3 pour 100 000 habitants, et la prévalence allant de 4.9 à 505 pour 100 000 habitants (6). Dans la plupart des régions d'Europe, la RCH est plus fréquente que la MC à l'exception de certains centres au Royaume-Unis, en France, en Belgique et en Allemagne. (5)

En France, 109 889 personnes ont été diagnostiquées avec une RCH. L'incidence est de 3.8 pour 100 000 habitants, et reste basse comparée aux autres pays européens. La Prévalence est de 40 pour 100 000 habitants en 2005 (2). Il n'existe pas de gradient Nord-Sud pour la RCH contrairement à la MC.

2. Répartition de la RCH en fonction de l'âge et du sexe

La maladie peut survenir à tout âge, mais un pic de fréquence semble plus important chez les jeunes adultes entre 30 et 40 ans. Un second pic est retrouvé aux alentours de 60 ans. Avant 17 ans, il existe une prédominance féminine pour la RCH, mais celle-ci s'inverse par la suite. Nous retrouvons d'après les études épidémiologiques, une légère prédominance masculine. Chez les hommes, le pic d'apparition surviendrait plutôt vers la trentaine puis diminuerait lentement

jusqu'à 60 ans. Chez la femme, le pic d'incidence est plus élevé vers 30 ans et diminuerait plus rapidement. Il existe donc des divergences en fonction du sexe du malade concernant les pics d'apparition (2).

Dans les années 1980, les MICI sont apparues dans les pays en voie de développement ce qui suggère qu'une « occidentalisation » du mode de vie influence sur l'émergence de ces maladies. La cinétique de l'incidence des MICI, dans les pays en voie de développement, suit celle des pays développés, avec un retard de quelques décennies (8).

Il n'existe pas d'explications claires sur la présence de cette hétérogénéité spatiale et temporelle, mais elle permet de cibler la recherche de facteurs étiologiques (environnementaux et /ou génétiques) en comparant les événements survenus dans les zones de sur- et sous-incidence (9).

III. Physiopathologie

La physiopathologie des MICI s'articule autour de trois acteurs : la susceptibilité génétique, les facteurs environnementaux et la réponse immunitaire dérégulée conduisant à l'inflammation et aux lésions (9).

A. Facteurs génétiques

1. Formes familiales et études des jumeaux

Le pourcentage de forme familiale de MICI varie de 5 à 20%. Huit à 10 % des sujets atteints de MC ont un ou plusieurs parents, tous liens confondus, atteints de MICI et environ 6% des sujets atteints de RCH ont un ou plusieurs parents atteints de ces pathologies. Le risque absolu pour les apparentés au premier degré (père, mère, frère, sœur, enfant) d'un malade atteint de MC est de 1 à 3 % et pour la RCH de l'ordre de 1%. Ces risques décroissent rapidement pour les apparentés au second degré (oncle, neveu) (10).

Pour une maladie purement génétique, le taux de concordance attendu entre vrais jumeaux monozygotes est de 100% et de 50% pour les jumeaux dizygotes. En 1988, une étude suédoise de 44 paires de jumeaux dont un au moins était atteint de MC et 36 paires de jumeaux dont un au moins était atteint de RCH révèle que pour la MC, le taux de concordance chez les

monozygotes est de 58.3%, significativement supérieur aux taux chez les dizygotes (3.9%). Dans la RCH le taux des monozygotes (3.6%) n'était pas significativement supérieur aux dizygotes (0%) (9) (11).

2. Autres arguments en faveur de l'implication de facteurs génétiques

Les marqueurs infracliniques permettraient dans une famille d'identifier les sujets non atteints mais à risque de MICI. Ces marqueurs touchent les malades et leurs apparentés sains (9). Il s'agit des anticorps dirigés contre la levure *S.cerevisiae* (ASCA) marqueur spécifique de la MC retrouvés chez des apparentés sains de premier degré (entre 10 et 30 % selon les études). Pour la RCH, on retrouve les NANA (nuclear associated neutrophil antibodies) chez les apparentés sains de premier degré (0 à 30%)(12).

Des facteurs ethniques illustrent l'interaction environnement/génétique : il a été constaté que la population juive a un risque élevé d'être atteinte de MICI. Ce fait étant indépendant de l'environnement puisque les juifs habitant en dehors d'Israël ont toujours un risque plus élevé d'être atteint de MICI par rapport à la population générale (9). De plus, des syndromes génétiques associés au MICI ont été mis en évidence tels que le syndrome de Turner, la mucoviscidose, l'angioedème héréditaire, la glycogénose de type IB (liste non exhaustive). Il s'agit surtout d'une surincidence avec la MC.(13)

3. Les gènes de susceptibilité au MICI

Les évolutions techniques dans le domaine de la génétique ont permis la découverte dans les années 2000 du gène NOD2/CARD15. Plusieurs études du criblage du génome (GWAS) ont permis à plus d'une centaine de loci d'être associés à une susceptibilité aux MICI. Trente pourcent d'entre eux sont associés aux deux grands types d'affections, 45% à la MC seule et 25 % à la RCH seule (8).

a. Les gènes de susceptibilités explorés dans la MC

Ces gènes codent pour des protéines impliquées dans différents processus biologiques et l'identification des voies de signalisation mises en jeu a permis de mieux comprendre les mécanismes à l'origine de l'inflammation intestinale observée dans les MICI.

i) Le gène NOD2/CARD15

La protéine NOD2 est un récepteur intracytoplasmique pour des fragments bactériens, en particulier le muramyl-dipeptide du peptidoglycan (MDP) et est capable d'activer, en aval, certains éléments clé du système immuno-inflammatoires tels que NFkappaB ou les Map Kinases. (14)

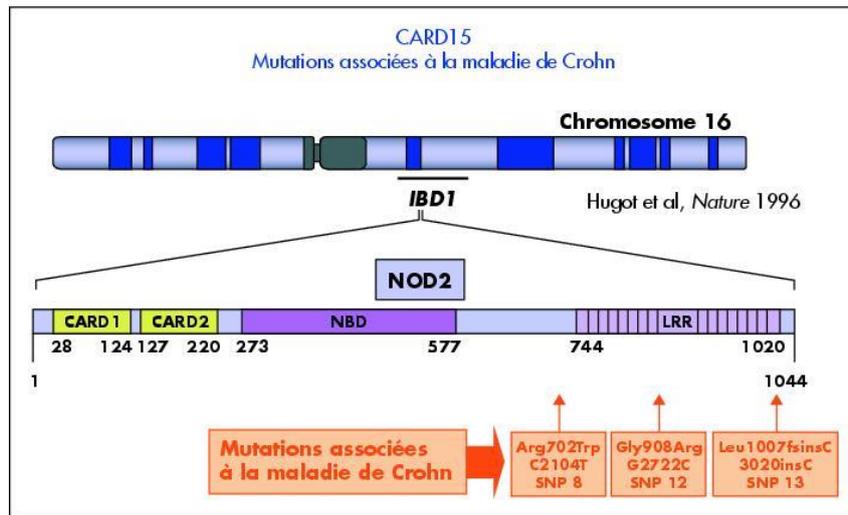


Figure 2 : Structure du gène et de la protéine NOD2/CARD15(15)

NOD2 est exprimé par les monocytes/ macrophages, les cellules épithéliales, les cellules dendritiques et les lymphocytes B/T, il est impliqué dans la reconnaissance de composants microbiens, la régulation de l'inflammation et l'apoptose.(16) Trois mutations principales (Il s'agit des variants R702W, G908R et 1007f) et une trentaine de mutations mineures de ce gène ont été observées chez les patients atteints de MC. Environ 50% des patients ont une de ces mutations sur un chromosome (sujet hétérozygotes) et 15 % ont la même mutation (hétérozygotes composites) sur les deux chromosomes(14). Le risque relatif pour les sujets doublement mutés d'être atteint de la MC, est 20 à 40 fois plus élevé que pour la population générale. On estime que le même risque est de l'ordre de 2 à 3 pour les sujets n'ayant qu'une seule mutation. De plus, la présence de mutations serait associée à un début plus précoce de la maladie, aux formes iléales de la MC ou iléo-coliques sténosantes et non associé à la RCH.(11)

La découverte de CARD15/NOD2 a permis de mettre en relation la flore intestinale et la physiopathologie de la MC. En effet, deux hypothèses ont découlé de ces découvertes : la perte de fonction dû à la mutation 1007f empêche la reconnaissance du MDP présents sur les parois des bactéries Gram positif et négatif ce qui inhibe la cascade de réactions en aval et empêche la libération de peptides anti-microbiens (α -défensines) qui luttent contre les agents pathogènes (15). Ce déficit en peptides anti-microbiens conduit à un défaut de la fonction de la barrière intestinale conduisant à la dissémination de pathogènes invasifs entraînant une inflammation(15) (11). La deuxième hypothèse serait que NOD2 muté ne modulerait plus l'action des Toll like receptor 2(TLR2) ce qui entrainerait une réponse inflammatoire exacerbée contre le microbiote intestinale (17).

ii) Le gène de l'autophagie : ATG16L1

Ce gène est impliqué dans l'autophagie cellulaire : processus de dégradation de composés cytoplasmiques par le transport vésiculaire aux lysosomes. La dégradation du matériel cytoplasmique est séquestrée dans un autophagosome, poche bordée d'une double membrane. La fusion de l'autophagosome avec des lysosomes génère un autolysosome aboutissant à la dégradation du contenu. C'est un phénomène très finement régulé dans la cellule, qui permet l'équilibre entre synthèse et dégradation de matériels cellulaires : il permet la stimulation du système immunitaire adaptatif par les produits de dégradation présentés par le complexe majeur d'histocompatibilité classe II (CMH II) (8).

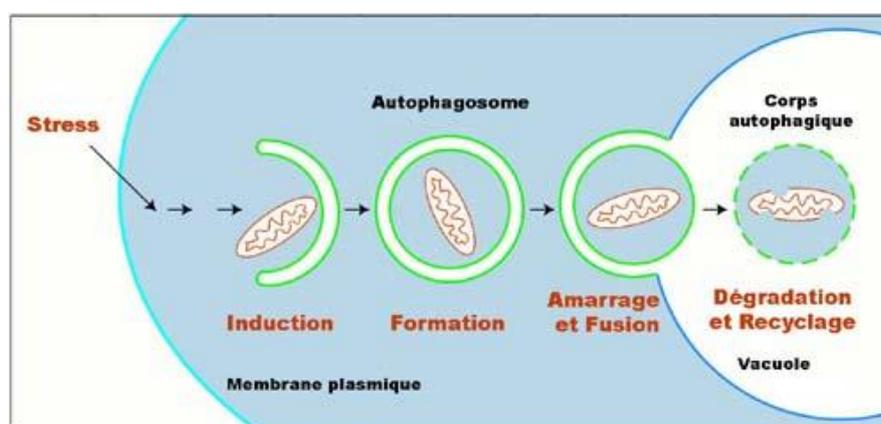


Figure 3 .Processus cellulaire d'autophagie (18)

Différentes études ont montré que des mutations sur ces gènes, retrouvées essentiellement dans la population caucasienne, constitueraient un facteur de risque dans le développement d'une MC et en particulier pour une forme affectant la partie terminale de l'intestin grêle(19).

On retrouve un autre gène impliqué dans le processus d'autophagie et associés à la MC, il s'agit de IRGM (interferon-inductible guanosine triphosphatase). ATG16L1 et IRGM sont indispensables à l'induction de l'autophagie, une mutation de ces gènes entraînent une dysrégulation de ce mécanisme telle que l'absence d'élimination des bactéries internalisées dans les cellules épithéliales de l'intestin, l'altération des fonctions antimicrobiennes et la stimulation d'une réaction inflammatoire(20) (21).

D'autres gènes sont impliqués dans la prédisposition à la MC tel que le gène OCTN 1 et 2 situé sur le chromosome 5. Cette région est associée à la MC à début précoce (moins de 16 ans) et OCTN1 et 2 codent pour des transporteurs de cations organiques exprimés au niveau de la barrière intestinale (8). Concernant le gène codant pour l'IL-23, Une étude menée par *Cho et al*, a mis en évidence une association inverse entre un allèle rare de l'IL-23R et le risque de MC à localisation iléale. Une mutation sur le gène IL23R induit la présence du variant Arg381Gln. Cet allèle rare induit une protection vis-à-vis de la MC, contrairement à l'allèle fréquent qui prédisposerait à la MC. Cette relation est également retrouvée dans les formes familiales de RCH survenant chez des patients non juifs. (22)

b. Les gènes de susceptibilité explorés dans la RCH

On estime que 47 loci ont été identifiés pour la RCH dont 20 sont en communs avec la MC (2).

L'interleukine-10 est l'une des principales cytokines anti-inflammatoires. Des études de GWAS (genome-wide association study) ont retrouvé un locus de prédisposition au voisinage du gène de l'IL-10 dont l'association semble spécifique de la RCH (8).

D'autres études ont montré une association entre le complexe HLA II et la RCH. Il semblerait qu'il existe une association positive entre l'expression de l'allèle DRB1*1502 et l'étendue pancolique de la rectocolite hémorragique (2).

D'autres gènes ont été étudiés et mis en cause : HNF4A, CDH1, LAMB1 codant pour des protéines impliquées dans l'adhésion cellulaire (CDH1 et LAMB1) et la différenciation épithéliale (HNF4) (23). Une mutation du gène CDH1 entraîne une altération de l'homéostasie intestinale et montre un lien entre RCH et cancer (2)(23). Des mutations du gène MUC2 entraînent chez les modèles de souris un phénotype identique à celui de la RCH.

Une étiologie génétique de ces maladies reste donc importante, mais non prédominante, de plus la composante génétique est plus forte pour la maladie de Crohn que pour la rectocolite hémorragique.

B. Facteurs environnementaux (tabac exclu)

Les nombreuses études menées sur la génétique des MICI ne suffisent pas à expliquer le développement de ces maladies. L'existence d'une hétérogénéité spatiale, temporelle ainsi que l'étude des jumeaux et facteurs ethniques tendent à prouver l'impact de l'environnement sur ces pathologies.

1. L'appendicectomie

Les deux facteurs environnementaux clairement impliqués dans la MC et la RCH sont le tabac et l'appendicectomie et possèdent une influence opposée au cours de ces deux pathologies. L'appendicectomie protégerait de l'apparition de la RCH, notamment si elle est réalisée avant l'âge de 20 ans pour appendicite aiguë ou adénite mésentérique. Elle réduirait de 70% ce risque de RCH, en entraînant une évolution de la maladie moins grave, un moindre recours à la colectomie et une survenue de la maladie plus tardive. Pour la MC, l'appendicectomie augmenterait le risque d'apparition de la maladie (8)(9).

2. Les contraceptifs oraux (CO)

Le risque relatif de développer une MICI chez un patient sous CO est de 1.46 pour la MC et 1.28 pour RCH ce qui correspond à un effet relativement modéré. Ce risque dépendrait de la durée d'exposition, du dosage et la prise de CO n'influencerait pas l'évolution de la maladie (8). Le mécanisme mis en cause concernant les CO serait la formation de micro thrombi et d'infarctus focaux au niveau de la microcirculation intestinale (24).

3. Les facteurs diététiques

De nombreuses études sur l'alimentation moderne ont tenté de prouver son impact sur les MICI mais actuellement, il n'existe aucune preuve formelle qui démontre son implication au niveau étiologique.

Parmi les nombreux facteurs alimentaires étudiés, la consommation de sucres rapides, elle serait 2 fois plus élevée chez le patient atteint de MICI lors du diagnostic qu'un apparenté sain (8). De plus, une récente étude prospective sur les habitudes alimentaires démontrent qu'un régime alimentaire riche en sucre rapide et boissons gazeuses associé à une faible consommation de légumes augmenterait le risque de développer une MC.(25) Cependant les études portant sur la consommation de sucres raffinés connaissent des contradictions entre études épidémiologiques et études expérimentales.(26)

D'autres études se sont intéressées à la consommation d'acides gras polyinsaturés, les acides gras omega 3 ($\omega 3$) diminueraient le risque d'apparition de la MC contrairement aux oméga 6 ($\omega 6$). Cependant une récente étude prospective européenne montre que le risque de développer une MICI n'est pas modifié par la consommation d'un régime type Méditerranéen, pourtant très riche en Omega-3. Les effets du ratio $\omega 3/\omega 6$ sur la susceptibilité à développer une MICI peuvent être modulés par des variants génétiques du métabolisme des acides gras, ce qui prouve l'impact d'une interaction gène-environnement prépondérant. (25) (27)

D'autres facteurs alimentaires tels que protéines, café, coca-cola, « fast-food » ont été étudiés mais l'existence de résultats contradictoires empêchent toutes conclusions (24).

Plus récemment, il a été évoqué que les additifs alimentaires (émulsifiants, épaississants) tels que le carboxyméthylcellulose, la maltodextrine et la gomme xanthane joueraient un rôle néfaste sur l'homéostasie intestinale ce qui engendrerait une inflammation intestinale en dérégulant le système immunitaire colique. L'expansion de l'utilisation de ses produits est corrélée à l'augmentation du nombre de MICI depuis la seconde guerre mondiale ce qui pousse les chercheurs à s'intéresser un peu plus à ces additifs (26).

De façon générale, aucun aliment n'est intimement lié au développement d'une MICI, il n'existe pas de régimes alimentaires spécifiques, il est conseillé aux patients de mener une vie la plus normale possible.

4. L'amélioration des conditions d'hygiène

L'amélioration des conditions d'hygiène, notamment dans l'enfance, favoriserait la survenue ultérieure de maladies allergiques et auto-immunes. Ceci s'expliquerait par la réduction de l'exposition aux maladies infectieuses et ses conséquences sur le système immunitaire. Pour relier cette hypothèse et le microbiote intestinal, il a été suggéré qu'une diminution de l'exposition aux parasites intestinaux puisse favoriser le développement de MICI. (28) Grâce aux études épidémiologiques, il a été constaté que dans les pays en voie de développement, il existait une faible prévalence de MICI mais une importante endémie helminthique (24). Pour étayer cette théorie, une équipe de l'université de l'Iowa a administré per os des œufs de *Trichuris suis*, un helminthe non pathogène, à des patients atteints de MICI et obtenu des résultats encourageants. Certains auteurs cependant, restent prudents quant aux dangers de l'utilisation à long terme de cette thérapeutique. De plus, les études cliniques qui s'en sont suivies n'ont pas pu mettre en évidence une efficacité quelconque. (29)

L'hypothèse de la chaîne du froid consiste en la sélection de bactéries dites psychotrophiques telles que *Yersinia* spp. et *Listeria* spp. sélectionnées par la réfrigération et qui ont été retrouvées dans les lésions de MC. Ces bactéries seraient responsables de phénomènes inflammatoires muqueux.

5. Autres facteurs

La prise d'antibiotiques durant l'enfance augmenterait le risque d'être atteint de MICI (RR 1.84), résultat obtenu d'après une étude prospective de *Hviid et al.*(30) Concernant l'impact des anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'aspirine sur la survenue des MICI, les études restent contradictoires.(31) Le stress est souvent évoqué par les patients mais de nombreuses études ont essayé de montrer son implication dans le déclenchement et l'entretien des lésions avec des résultats contradictoires. Cependant il a été constaté des états d'anxiété, de dépression après survenue de la maladie.(32) Très peu d'études encore ont tenté d'utiliser comme thérapeutique « la diminution du stress » chez les patients atteints de MICI. (33) Certains agents infectieux ont été mis en cause tels que *Listeria monocytogenes*, *Candida albicans* et *Mycobacterium avium paratuberculosis* mais une fois de plus les études épidémiologiques et travaux biologiques sont controversés. Cependant, une étude de *Verlaine et al.* en 2016 a mis en évidence une association significative entre *M. paratuberculosis* et la MC ($p=0.02$) mais aucune

avec la RCH.(34) Une carence en vitamine D serait associée à la survenue d'une MC, cette association semble moins nette avec la RCH. Une meilleure exposition solaire ainsi qu'une supplémentation en vitamine D3 aurait un effet protecteur pour la MC.(35) Le rôle du virus de la rougeole, à l'origine de nombreux débats est aujourd'hui infirmé.(9)

C. Facteurs immunitaires

L'immunopathogénèse des MICI serait liée à des altérations de la barrière épithéliale qui entraînent une stimulation excessive de l'immunité innée (cellules dendritiques, macrophages, polynucléaires neutrophiles), s'en suit une dysrégulation de l'immunité adaptative (lymphocytes T et B) ce qui aboutit à une inflammation chronique.

1. Altération de la barrière épithéliale intestinale

Une barrière intestinale intacte et fonctionnelle permet de maintenir un équilibre entre la microflore intestinale et l'hôte, on parle de symbiose. Cette barrière physique est composée d'un **épithélium intestinal étanche** relié par des jonctions serrées, comportant à sa surface des transporteurs spécifiques capable de reconnaître divers substrat et antigènes. Cet épithélium est recouvert d'une couche de mucus hydrophobe constitué de mucine, de défensines, peptides bactéricides, ainsi que d'une concentration élevée en Immunoglobuline d'isotype A (IgA) (barrière chimique). Les cellules épithéliales produisent également des molécules bactéricides (lysosymes, alpha-défensines, ...) et constituent la première ligne de défense contre les pathogènes invasifs (36).

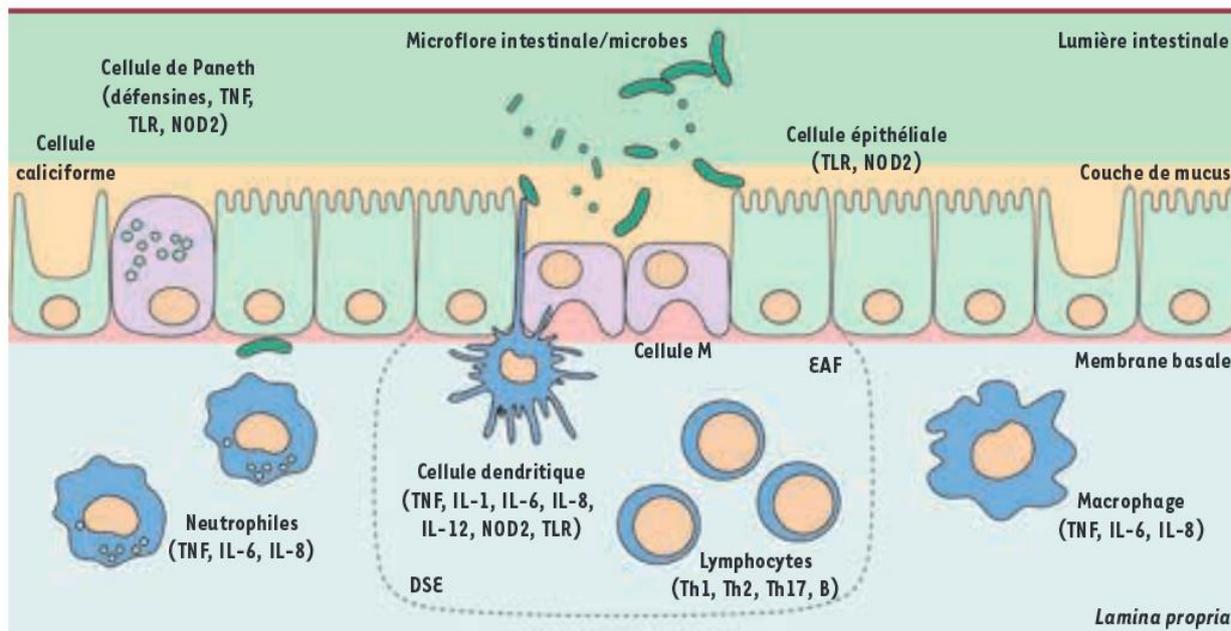


Figure 4. Mécanismes de défense de la barrière épithéliale intestinale *d'après Immunopathogénèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin Médecine/sciences (37)*

Dans les MICI, le nombre de cellules caliciformes (qui sécrètent le mucus) est diminué. Dans la RCH, la perte de cette mucosécrétion, est d'ailleurs très caractéristique de la maladie, et se traduisant par une réduction de l'épaisseur du mucus et une augmentation du nombre de bactéries qui s'y trouvent. Concernant les jonctions serrées, la quantité de protéines rentrant dans leur constitution (cadhérines, occludines) est diminuée, ce qui perturbe la cohésion et l'intégrité de la barrière (37). De plus, il semblerait qu'il existe une dysrégulation du renouvellement de la barrière épithéliale par apoptose, nécessaire au maintien de l'homéostasie épithéliale (38).

2. Dérégulation de la réponse immunitaire

La muqueuse intestinale contient également des cellules de l'immunité innée (cellules dendritiques, monocytes/ macrophages et polynucléaires neutrophiles) pour lutter contre les invasions microbiennes. L'altération de la barrière épithéliale intestinale facilite **l'invasion de la muqueuse par les éléments bactériens pathogènes**. La reconnaissance des agents

pathogènes se fait grâce aux PRRs (pattern recognition receptor) via les PAMPs (pathogen associated molecular patterns), motifs moléculaires propres aux micro-organismes. L'activation des PRRs induit une cascade de signalisation intracellulaire conduisant à l'activation et/ou la modulation de la réponse immunitaire. Au niveau des cellules épithéliales intestinales, l'activation des PRRs induit notamment la production de peptides antimicrobiens, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et le recrutement de polynucléaires neutrophiles et de macrophages(39).

Dans les MICI, on constate une activation excessive des cellules dendritiques au niveau des sites inflammatoires et celles-ci sont responsables d'une forte différenciation lymphocytaire. Contrairement aux mécanismes immunologiques retrouvés dans la muqueuse saine, les cellules dendritiques matures produisent un fort taux d'IL-12 pro-inflammatoire au lieu de l'IL-10 (anti-inflammatoire) et on retrouve une différenciation des LT CD4⁺ naïfs en lymphocytes T effecteurs LTH1, LTH2 et LTH17. *Ces lymphocytes T effecteurs amplifient l'inflammation en sécrétant à leur tour des cytokines pro-inflammatoires.*

Les lymphocytes TH1 activent les LT cytotoxiques CD8⁺ et les macrophages qui éliminent les bactéries pathogènes. Les LTH2 permettent la mise en place d'une réponse immunitaire humorale et activent les lymphocytes B sécrétant des IgA et IgG. Cette sur activation des cellules B entraîne une forte production d'anticorps muqueux dirigés contre les antigènes commensaux de la flore intestinale.

Concernant les lymphocytes TH17, on observe une perturbation de la balance Th17/Treg avec une diminution de production de lymphocytes Treg conduisant à **une perte de tolérance vis-à-vis des bactéries commensales**. A l'inverse, on retrouve une quantité importante de lymphocytes Th17 produisant des cytokines pro-inflammatoire (IL-17, IL-22) dans la muqueuse intestinale des patients atteints de MICI responsables des lésions intestinales (37) (40).

Dans la MC, on constate que la perméabilisation de l'épithélium causé par l'altération de la barrière épithéliale est aggravée par une dysfonction des macrophages à produire des cytokines inflammatoires en présence d'une bactérie pathogène. La plupart des dysfonctions immunitaires retrouvées dans la MC sont dû aux anomalies du gène NOD2. Pour ces patients, ces anomalies entraînent un défaut de synthèse en peptides antimicrobiens, notamment en alpha-défensines et dérègle la voie de signalisation de TLR2 et la mise en place d'une réponse immunitaire. Ce dérèglement entraîne la production de cytokines pro inflammatoires en présence de bactéries pathogènes mais aussi commensales.

La perte de la fonction de barrière a pour conséquence une activation excessive du système immunitaire muqueux, dont résulte une inflammation chronique qui entraîne les lésions observées chez les patients.

Les MICI sont caractérisées par une réponse inflammatoire exacerbée faisant intervenir l'ensemble des acteurs de l'immunité (cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes) sous l'influence aussi de facteurs génétiques et environnementaux.

D. Le microbiote intestinal : cause ou conséquence des MICI ?

La microflore intestinale humaine (le microbiote) est composée de 400 à 600 espèces bactériennes qui forment une biomasse interactive. Ce microbiote arrive à stabilité à l'âge adulte mais sera soumis à de multiples facteurs (alimentation, prise d'antibiotiques, tabagisme) pouvant entraîner son dérèglement : la dysbiose (38). Les microorganismes présents dans la lumière intestinale (microflore fécale) diffèrent de ceux adhérents à la muqueuse intestinale (nécessitant une biopsie colique) du fait des conditions écologiques propres à ces deux écosystèmes. On étudie donc le microbiote fécal et le microbiote adhérent à la muqueuse intestinale (MAM).

Chez un individu sain, le microbiote fécal est constitué principalement de trois groupes : les *Bacteroidetes*, les *Fermicutes* et les *Actinobactéries*. Ce microbiote chez le sujet sain semble stable au cours du temps et est caractérisée par une grande biodiversité.

Chez les patients atteints de MICI, on retrouve une dysbiose au niveau du microbiote fécal et du MAM, il y a une perte de stabilité et de diversité. En effet des bactéries considérées comme « bénéfiques » pour l'hôte sont quantitativement diminuées chez les patients atteints de MICI (36). Parmi ces bactéries on retrouve celles du phylum des *Fermicutes* notamment *Faelibacterium Prausnitzii*, des *lactobacillus* et des *Bifidobacteria*. Les bactéries du phylum des *Fermicutes* produisant du butyrate sont connues pour stimuler les LTreg et réduire l'inflammation (41)(42). A l'inverse, certains micro-organismes pathogènes pro-inflammatoires tels que les *Escherichia Coli* adhérents et invasifs (AEIC) et *Mycobacterium*

avium paratuberculosis ont été retrouvés en plus grand nombre, notamment chez les patients atteints de MC (44). Il a aussi été mis en évidence chez les patients atteints de MC, active ou non, que la flore dominante est composée de groupes phylogéniques inhabituels, avec une diminution des Firmicutes et plus particulièrement *F.prausnitzii*. Par ailleurs, la perméabilité du biofilm adhérent à la muqueuse chez ses patients était altérée résultant en une augmentation significative de la densité bactérienne. Une diminution de *F. prausnitzii* était également observée au niveau de la muqueuse iléale de patients opérés pour une iléite de Crohn. Son taux était inversement corrélé au risque de récurrence postopératoire(36). Les gènes NOD2, IL-23R et ATG16L1, actuellement reconnus comme impliqués dans l'étiologie des MICI, seraient liés aux interactions entre le système immunitaire et le microbiote (41).

Malgré des arguments convaincants en faveur d'un rôle causal de la dysbiose sur la physiopathologie des MICI, l'état actuel des connaissances ne permet pas d'établir avec certitude un lien direct entre dysbiose et inflammation.

Arguments pour	Arguments contre
Le microbiote des malades et des témoins sains est différent.	La maladie peut affecter directement ou non le microbiote intestinal.
Les lésions inflammatoires sont le plus souvent situées dans des zones à forte concentration microbienne.	Les lésions infracliniques de MC sont fréquentes dans l'estomac pourtant stérile.
La stomie améliore les lésions du segment en aval.	Une minorité de malades ont une amélioration significative après dérivation.
Les antibiotiques et les probiotiques font partie des options thérapeutiques	Les antibiotiques et probiotiques sont le plus souvent des adjuvants dans la prise en charge
Les colites animales sont plus rares chez les animaux élevés en conditions stériles	L'absence de microbiote intestinal est un état non physiologique qui modifie sévèrement le système immunitaire
Il existe des allo-anticorps dirigés contre des antigènes microbiens dans la MC.	Ces anticorps sont la conséquence d'une altération de la barrière intestinale et du système immunitaire muqueux.
Certains gènes de susceptibilité à la MC participent à la réponse immunitaire innée.	Ces gènes participent à la reconnaissance de produits bactériens intracellulaires suggérant plutôt le rôle de bactéries invasives
La transplantation de microbiote fécal a une certaine efficacité.	L'efficacité de la transplantation de microbiote fécal reste à valider par des études larges.

Tableau II. Arguments pour ou contre un rôle causal de la dysbiose dans les MICI (Tableau de Jean-Pierre HUGOT, Jérôme VIALA) (28)

PARTIE II : Le Tabac

I. Définition

Nicotiana tabacum, le tabac commun, est une plante originaire d'Amérique centrale, cultivée dans le monde entier pour ses feuilles riches en nicotine qui servent à la préparation du tabac manufacturé. Le tabac arrive en France au XVI^{ème} siècle après la découverte de la plante aux Amériques par Christophe Colomb. Dès 1840, la production de cigarettes s'industrialise mais reste, à l'époque, peu courante. C'est au début de la Première Guerre mondiale que la cigarette manufacturée devient un produit de consommation qui touche l'ensemble des classes sociales. Lors de la seconde moitié du XX^{ème} siècle, le tabac est largement adopté, la cigarette manufacturée devient en quelques décennies un symbole de modernité, touchant les femmes et les personnalités publiques. Ce n'est qu'à partir de 1950, que les effets néfastes du tabagisme commencent à être pris au sérieux suite à la publication d'études épidémiologiques révélant que le tabagisme augmente le risque de cancer du poumon. Depuis une cinquantaine d'années, le tabagisme est présenté comme une addiction et la cigarette constituée de substances nocives est jugée dangereuse pour les fumeurs et leur entourage, et aussi coûteuse pour la société. De nombreuses mesures législatives et réglementaires ont été mises en place pour renforcer la lutte contre la consommation tabagique, notamment la loi Veil (1976), la loi Evin (1991) et l'article 13 de la convention cadre de l'Organisation Mondiale de la santé (OMS) ratifiée en 2004 par la France. Ce dernier interdit toute publicité, promotion et parrainage en faveur du tabac. Depuis 1995, l'Etat ne détient plus de monopole pour la production et vente de tabac. En 2007 et 2008, il devient interdit de fumer dans les lieux collectifs, et en 2011 des avertissements sanitaires et photographies dissuasives sont apposés sur les paquets de cigarette (43).

Malgré une politique active de lutte contre le tabagisme, il reste encore l'une des première cause de mortalité évitable, le facteur de risque principal des maladies cardiovasculaires, de la broncho-pneumopathie chronique obstructive et il est responsable d'un cancer sur trois.

II. Epidémiologie

Dans le monde, on retrouve 1.3 milliards de fumeurs. Le tabac tue près de 6 millions de personnes chaque année dans le monde, parmi lesquelles plus de 5 millions sont des fumeurs et plus de 600 000 des non-fumeurs exposés au tabagisme passif (données OMS).

Les données épidémiologiques françaises ont montré une augmentation du tabagisme au cours des dernières années alors qu'il était en baisse depuis plus de vingt ans. La France est l'un des pays où la consommation tabagique est en contradiction avec la perception des risques liés au tabac dans la population (98% des personnes interrogées dans le baromètre santé cancer de l'INPES en 2010 ont déclaré connaître les dangers du tabac).

Trente-cinq millions de Français âgés de 11 à 75 ans ont fumé au moins une cigarette dans leur vie et 13 millions sont des fumeurs quotidiens. On parle de fumeur quotidien lorsque la personne fume au moins une cigarette par jour alors qu'un fumeur occasionnel en fume moins d'une par jour.

Les hommes sont plus nombreux à fumer que les femmes. La proportion de fumeurs diminue fortement avec l'âge, on constate une diminution à partir de 30 ans et particulièrement au-delà de 50 ans. Entre 2000 et 2005, une diminution globale du tabagisme a été observée. Cependant, depuis 2005, la part des fumeurs quotidiens chez les 15-75 ans est en augmentation. En 2010, 24% des femmes et 31% des hommes âgés de 15 à 75 ans déclaraient fumer quotidiennement. La prévalence du tabagisme est différenciée selon le sexe. Chez les hommes, la baisse de la prévalence du tabagisme quotidien de 2005 à 2010 concerne seulement les 20-25 ans, tandis que sa hausse concerne les 26-34 ans. Chez les femmes, cette prévalence est fortement en hausse chez les 45-64 ans.

L'âge de la première cigarette a diminué au cours des décennies, avec une progression de la précocité plus importante chez les femmes qui commencent à fumer aussi tôt que les hommes. Le délai de passage au tabagisme quotidien a également été réduit pour survenir en moyenne 2 ans après l'initiation, aussi bien chez les hommes que chez les femmes.

La quantité de tabac fumé quotidiennement par les fumeurs réguliers semble diminuer, ainsi que la proportion de fumeurs de plus de 10 cigarettes. Le nombre moyen de cigarettes fumées quotidiennement est passé de 16.3 en 2005 à 14.8 chez les hommes, et de 13.5 à 12.3 chez les femmes entre 2005 et 2010 (43) (44).

III. Composition du tabac

La fumée de cigarette contient environ 4000 substances différentes, dont 40 sont cancérigènes. Les 4 principaux composants sont la nicotine, le monoxyde de carbone, les composés irritants et les goudrons.

La fumée du tabac est caractérisée par trois courants :

- Le courant primaire, inhalé par le fumeur (fumée principale du tabac).
- Le courant secondaire correspond à la fumée se dégageant d'une cigarette se consumant librement et résulte de la combustion complète ou incomplète du tabac. Il est responsable de l'exposition environnementale (fumée secondaire du tabac).
- Le courant tertiaire correspond à la fumée exhalée par le fumeur et aux particules de fumée du tabac qui restent en suspension.

Lorsque la cigarette est allumée, la combustion entraîne la formation de nombreux composés toxiques comme les goudrons, divers gaz toxiques (monoxyde de carbone, oxyde d'azote, acide cyanhydrique, ammoniac), des métaux lourds (cadmium, plomb, chrome, mercure), ainsi que des substances irritantes (47).

A. La nicotine

La nicotine est le principal alcaloïde du tabac. Elle est responsable de la dépendance tabagique. L'intensité de l'addiction varie d'un fumeur à l'autre, sans rapport avec le nombre de cigarette fumée.

1. La pharmacocinétique de la nicotine

La nicotine est absorbée à travers la peau, les alvéoles pulmonaires et le tractus gastro-intestinal. Lors de l'inhalation de la fumée de cigarette, la nicotine diffuse rapidement des alvéoles pulmonaires aux capillaires alvéolaires et rejoint la circulation artérielle. En moins de 10 secondes, elle parvient au cerveau pour se fixer sur les récepteurs nicotiniques. Les fumeurs contrôlent individuellement la quantité de substances absorbées de la fumée du tabac en faisant varier le volume, la fréquence des bouffées et la profondeur de l'inhalation. La nicotine qui arrive rapidement au cerveau est aussi très vite métabolisée et éliminée avec une demi-vie de 2

heures (43). Une partie de la nicotine est ingérée et se trouve faiblement absorbée au niveau gastrique. La nicotine est éliminée de l'organisme progressivement par deux voies : directement dans les urines, ou par destruction métabolique par le foie. L'élimination rénale représente environ 10% de l'élimination totale. Au niveau hépatique, la nicotine est métabolisée par les cytochromes P450 en nombreux métabolites, principalement la cotinine. Le temps de demi-vie de la cotinine étant plus long (16 heures), elle est souvent utilisée comme marqueur biologique de la consommation de nicotine, notamment pour vérifier l'abstinence tabagique(45).

2. La pharmacodynamie de la nicotine

La nicotine exerce ses effets par l'activation des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine (R-AchN), présents au niveau du système nerveux central (SNC), au niveau de la médullo-surrénale et ganglion lymphatique ainsi que la jonction neuromusculaire. Ces récepteurs ont aussi été identifiés au niveau des kératinocytes, épithélium bronchique, et sur les cellules induisant l'inflammation. Ce sont des canaux ioniques constitués de 5 sous unités protéiques transmembranaires. La nicotine est un agoniste cholinergique, et sa fixation sur ces récepteurs entraîne, par changement de conformation, son ouverture. Cette ouverture permet l'entrée d'ions sodium et une dépolarisation membranaire. Les récepteurs $\alpha 4\beta 2$ sont tenus pour responsable de la majorité des effets centraux de la nicotine.

a. Les effets centraux de la nicotine

Les R-AchN sont présents dans plusieurs régions du cerveau (noyau accumbens, cortex préfrontal, le cervelet) et ceux-ci se trouvent aussi bien sur les neurones noradrénergiques, dopaminergiques, sérotoninergiques que GABA ou glutamatergiques. La plupart des effets positifs relatés à propos de la nicotine : amélioration de l'attention, des performances cognitives, de l'humeur ... sont dus à la stimulation de différents systèmes effecteurs.

La sensation de plaisir a été reliée à la stimulation de la libération de dopamine, l'éveil à la stimulation des systèmes noradrénergiques et cholinergique, la suppression de l'appétit et la régulation de l'humeur aux systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques, et l'effet sur la mémoire au système cholinergique, mais aussi par voie indirecte : l'amélioration de l'humeur. En agissant sur l'ensemble de ces systèmes, la nicotine stimule le circuit cérébral de la récompense (46).

b. Les effets périphériques de la nicotine

La nicotine exerce des effets au niveau musculaire et endocrinien, elle possède un effet myorelaxant sur le muscle squelettique, elle induit la sécrétion de nombreuses hormones (ACTH, prolactine, cortisol, β -endorphine). Elle régule le poids corporel en augmentant les dépenses énergétiques, en modifiant le métabolisme lipidique et en induisant la production de leptine par les adipocytes. Sur le tractus gastro-intestinal, la nicotine relâche le tonus musculaire gastrique et ralentit la vidange gastrique. Elle favorise les reflux gastro-œsophagiens et duodéno-gastriques. Elle aggrave le risque d'ulcères. Sur le plan cardiovasculaire, elle augmente le débit, la fréquence cardiaque et la pression artérielle. Cependant, à l'inverse d'une administration aiguë, l'exposition chronique ne serait pas associée à des troubles cardiovasculaires en raison d'un phénomène de tolérance (47).

B. Les autres composants

Les effets toxiques du tabagisme chronique sur l'organisme sont liés principalement au monoxyde de carbone, aux composés irritants de la fumée, aux composés cancérigènes et à la nicotine (44).

1. Le monoxyde de carbone

Le monoxyde de carbone (CO) est un gaz formé lors de la combustion de la cigarette. Au cours du tabagisme, il est présent dans le courant principal, le courant secondaire et le courant tertiaire. Il possède une plus grande affinité que l'oxygène pour l'hémoglobine, produisant la carboxyhémoglobine (HbCO) et est responsable d'hypoxie tissulaire. Il altère les cellules endothéliales artérielles et active les mécanismes de l'athérosclérose. Le corps répond par une tachycardie et une augmentation de la pression artérielle (44) (48). Il est aussi un marqueur biologique non spécifique du tabagisme. Il a une demi-vie courte (deux à six heures) et reflète l'intensité de l'inhalation de la fumée du tabac (50).

2. Les substances cancérigènes

Ce terme reprend des substances telles que les hydrocarbures aromatiques, les dérivés nitrés hétérocycliques, les nitrosamines, cétones et aldéhydes. Ils augmentent significativement le risque de cancer du poumon, de la cavité buccale, du pharynx, du larynx, de la muqueuse nasale et des sinus, du pancréas, de la vessie, des reins, du foie et du côlon. Le benzène et le benzopyrène sont cancérigènes par leurs propriétés d'agents intercalant de l'acide désoxyribonucléique (ADN) (44).

3. Les métaux lourds

Dans la fumée inhalée par le fumeur, on retrouve des métaux lourds tels que plomb, mercure, cadmium, polonium 210 et strontium. L'exposition chronique aux métaux lourds peut provoquer des problèmes osseux en se substituant au calcium dans les cristaux osseux. Le cadmium est l'un des métaux toxiques les plus présents dans le tabac. Il est hautement toxique pour les reins, les os, le système nerveux, l'appareil respiratoire et le système circulatoire. Le mercure n'est pas considéré en général comme cancérogène mais il est fortement toxique pour l'appareil reproducteur et le système nerveux. Le polonium 210 est considéré comme cancérogène pour l'homme, les rayonnements α émis se composent de particules à très haute énergie et constituent une menace ionisante et mutagène pour les tissus épithéliaux, pulmonaires après absorption. Ces métaux lourds sont présents en grandes variétés et s'accumulent avec le temps dans l'organisme (49).

4. Les substances irritantes

Les composés irritants de la fumée du tabac sont entre autre l'acétone, les phénols, l'acroléine, les nitrosamines, l'acide cyanhydrique (liste non exhaustive). Les nitrosamines sont aussi des composés cancérigènes. L'inhalation d'acroléine provoque une sensation de brûlure, de la toux, des maux de gorges, des nausées. Ces substances favorisent la production d'un mucus épaissi. Ce sont des composants qui provoquent des lésions inflammatoires chroniques des voies respiratoires, une paralysie du tapis mucociliaire et une hypersécrétion bronchique (48).

5. Les additifs

Ils comprennent les humectants (diéthylène-glycol, propylène-glycol, glycérol), les aromatisants (terpènes, menthol, cacao, ammoniacque dérivés ammoniacaux) et les agents de combustion (nitrates).

Les aromatisants permettent de donner un arôme particulier à la cigarette dans le but de fidéliser le consommateur à sa marque. Ils donnent un arôme à la cigarette qui permet aussi de masquer une amertume ou une odeur désagréable, d'adoucir la fumée et réduire l'irritation des voies aériennes.

Dans certaines cigarettes, l'ammoniac serait utilisé pour faciliter l'inhalation de la fumée sans provoquer de toux et favoriser l'absorption de la nicotine. Différents arômes comme la vanille ont aussi été utilisés pour adapter le goût de la cigarette aux jeunes fumeurs mais sont interdites depuis Mars 2009. Le cacao servirait à dilater les voies respiratoires pour offrir à la fumée un accès plus facile aux poumons. Le géniol et le menthol aux vertus adoucissantes masqueraient l'effet irritant de la fumée au niveau des voies respiratoires (sources INPES).

L'acétaldéhyde, utilisé comme aromatisant, est produit par la combustion de nombreuses molécules comme le sorbitol et le glycérol. C'est une molécule classée comme agent cancérigène possible pour l'homme par le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) et irritant pour les voies respiratoires. Cette substance augmenterait la dépendance à la nicotine. L'un de ses produits de dégradation, l'harmane, aurait une action anti dépressive.

Les additifs aident également à contrôler la façon dont la cigarette se consume et à maintenir une humidité constante afin que le tabac ne devienne pas sec. Ils permettent aussi de rendre plus attrayante l'image de la cigarette en rendant plus blanche la fumée et les cendres. Le propylène glycol qui est un agent humectant peut former, lorsque la cigarette brûle, de l'oxyde de propylène qui est une substance cancérigène (48).

IV. La dépendance tabagique

« La dépendance est un état psychique et parfois physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une substance étrangère, état caractérisé par des réponses comportementales avec toujours une compulsion à prendre la substance de façon continue ou périodique, pour retrouver ses effets psychiques et parfois éviter l'inconfort de son absence », selon la définition de l'OMS.

Toute dépendance résulte de la rencontre entre une substance aux effets psycho-actifs, un individu ayant une vulnérabilité personnelle et un environnement socioculturel (50).

A. Le comportement tabagique

Tout comportement est appris, renforcé et entretenu en fonction de l'utilité perçue par le fumeur. L'utilisation prolongée du tabac résulte d'un apprentissage renforcé par deux types de mécanismes positifs et négatifs (50).

1. Le renforcement positif

Lorsque le comportement a des conséquences positives et bénéfiques, il est renouvelé, c'est le renforcement positif, qui rapidement induit la dépendance psychique. Cette dépendance traduit le besoin de retrouver les sensations agréables liées à la consommation de la substance. Chaque bouffée de cigarette réalise un « shoot » de nicotine et exerce un effet renforçateur maximum(51).

Les effets psycho-actifs de la nicotine sont à l'origine des sensations de plaisir, détente, stimulation intellectuelle, effets thymorégulateurs. Le fumeur reproduira son comportement pour retrouver ces effets.

2. Le renforcement négatif

Le comportement est renouvelé, si son arrêt entraîne des troubles avec un état de malaise. Il s'agit du renforcement négatif qui aboutit plus ou moins rapidement à la dépendance physique. Chez le fumeur, cette sensation désagréable est due au manque de nicotine : irritabilité,

nervosité, agitation, anxiété, perturbations du sommeil, humeur dépressive, troubles de la concentration intellectuelle, augmentation de l'appétit ou constipation (51). On parle de syndrome de manque. Ces manifestations de manque ne se présentent pas forcément systématiquement. Les fumeurs adaptent leur consommation pour entretenir leur nicotémie à une concentration optimale pour leur organisme : c'est le phénomène d'auto titration.

Plus le niveau de dépendance est important, plus le seuil de nicotémie est élevé et plus le fumeur consomme pour maintenir son seuil de satisfaction (43).

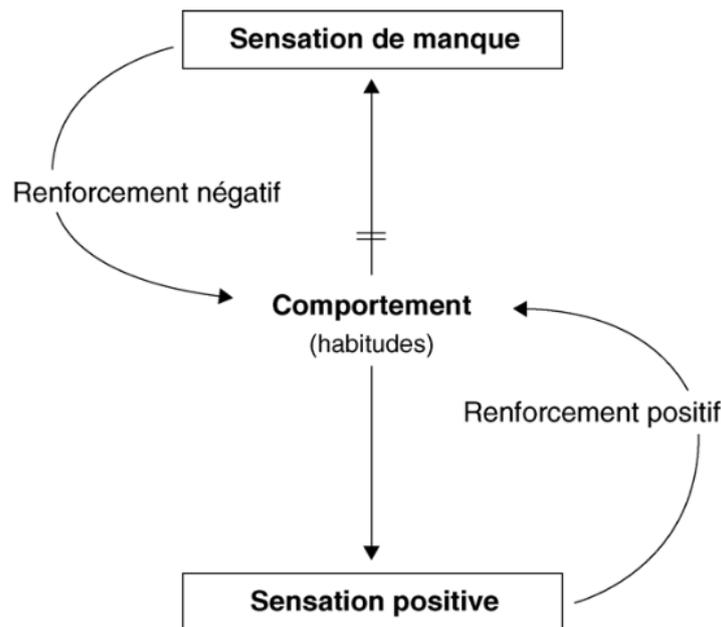


Figure 5. Schéma général des renforcements positifs et négatifs du comportement (51)

La dépendance du fumeur est une résultante de trois dépendances :

- physique liée à la nicotine
- comportementale (le fumeur fume de façon rituelle, avec habitudes et réflexes conditionnés : café, alcool, fin des repas, convivialité)
- psychique (le fumeur gère ses émotions avec le tabac) (44)

B. La dépendance physique

La dépendance physique est liée aux propriétés pharmacologiques de la nicotine, elle possède le potentiel addictif le plus fort parmi l'ensemble des substances psychoactives, devant l'héroïne, l'alcool et la cocaïne. La dépendance au tabac se développe rapidement après l'initiation. Les personnes qui commencent à fumer à l'adolescence ont un plus grand risque de devenir dépendant par rapport à ceux qui commencent à l'âge adulte (44).

La dépendance physique survient dès que les effets de la précédente cigarette s'atténuent et que la nicotémie descend en dessous d'un certain seuil. Cela se traduit par un besoin impérieux de consommer la substance pour annuler cette sensation et prévenir les troubles liés au manque (43).

Le questionnaire de Fagerström est l'outil le plus utilisé pour évaluer la dépendance physique à la nicotine. Ce questionnaire qui a été révisé plusieurs fois, est aujourd'hui composé de six questions portant sur la quantité de cigarettes consommées, le temps écoulé entre le réveil et la première cigarette, la difficulté à s'abstenir de fumer lors de maladies ou dans des zones non-fumeurs.

Le score totale indique un degré de dépendance (50) :

- Un score de 0 à 2 : le sujet n'est pas dépendant à la nicotine.
- Score de 3 à 4 : le sujet est faiblement dépendant à la nicotine.
- Score de 5 à 6 : le sujet est moyennement dépendant à la nicotine.
- Score 7 à 10 : le sujet est fortement ou très fortement dépendant à la nicotine.

Evaluation de la dépendance physique à la nicotine par le test de Fagerström (51)

1. *Combien de temps après votre réveil fumez-vous ?*

Dans les 5 premières minutes	3
Entre 6 et 30 minutes	2
Entre 31 et 60 minutes	1
Après 60 minutes	0

2. *Trouvez-vous difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ?*

Oui	1
Non	0

3. *A quelle cigarette de la journée renoncerez-vous le plus difficilement ?*

La première du matin	1
N'importe quelle autre	0

4. *Combien de cigarettes fumez-vous par jour en moyenne ?*

10 ou moins	0
11 à 20	1
21 à 30	2
31 ou plus	3

5. *Fumez-vous à intervalles plus rapprochés durant les premières heures de la matinée que pendant le reste de la journée ?*

Oui	1
Non	0

6. *Fumez-vous lorsque vous êtes malade, au point de devoir rester au lit presque toute la journée ?*

Oui	1
Non	0

C. La dépendance psychique

Cette dépendance est liée à la nicotine qui possède des propriétés psychoactives. Elle induit des sensations de plaisir, détente, stimulation intellectuelle, anxiolytique, antidépressive et anorexigène. Cette dépendance peut apparaître peu de temps après les premières cigarettes fumées et varie considérablement d'un fumeur à l'autre (44).

Pour évaluer cette dépendance psychique est utilisé le test de Horn. Ce test permet aux fumeurs de connaître ses habitudes et ses envies vis-à-vis de la cigarette. Il est composé de 18 questions auxquelles il faut répondre en choisissant un chiffre entre 1 et 5, correspondant à un degré différent d'habitudes ou d'envies. Plus le score obtenu pour un facteur est élevé, plus ce facteur est déterminant dans le comportement du fumeur (43).

D. La dépendance comportementale

La dépendance comportementale ou dite environnementale est dépendante de la pression sociale et conviviale, de circonstances particulières, de personnes ou de lieux qui stimulent la consommation tabagique (45). Cette dernière devient un rituel pour le fumeur associée à une gestuelle qui devient inconsciente, automatique. Ce rituel est stimulé par des circonstances de la vie, des personnes, un environnement qui suscite l'envie de fumer : boire un café, attendre le bus, regarder la télévision, ... Dès que les situations où le fumeur allume habituellement une cigarette se présentent, le processus aboutissant à la consommation tabagique se déclenche quelle que soit l'envie de fumer de l'individu (43).

V. Les complications du tabagisme actif

La fumée du tabac agit directement ou indirectement sur presque tous les organes du corps. On retrouve ses produits toxiques sur les muqueuses de la bouche, du larynx, des poumons, de l'œsophage et les composants gazeux et microparticules sont véhiculés par le sang et exercent leurs effets nocifs sur les artères et les différents organes (48).

Le tabac est responsable de 78000 décès dont 47 000 par cancer, chaque année en France. Il est le principal facteur de risque de cancer évitable. Il est responsable de plus de 8 cancers du

poumon sur 10 et de 70% des cancers des voies aérodigestives (bouche, larynx, pharynx, œsophage) et de 50 % des cancers de la vessie. Il serait aussi impliqué dans les cancers du foie, pancréas, estomac, rein, col de l'utérus, du côlon-rectum, ovaires et certaines leucémies (source Institut National du Cancer INCA).

Il est aussi le premier facteur de risque évitable de maladie cardiovasculaire. Le risque d'infarctus du myocarde est multiplié par 3, il augmente le risque d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, de thrombose veineuse chez la femme sous contraception estroprogestative. Il multiplie par 2 le risque d'accident vasculaire cérébral (44).

L'appareil respiratoire est l'une des cibles privilégiées du tabagisme. Il entraîne une aggravation d'un asthme préexistant. Quinze pour cent des fumeurs auront une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) dont la principale complication est l'insuffisance respiratoire (44). Quatre-vingt-cinq pour cent des BPCO surviennent chez des fumeurs ou des anciens fumeurs pour des consommations supérieures à 20 paquets/années chez l'homme.

Au niveau du système digestif, on retrouve une augmentation du risque d'ulcère gastroduodéal et de reflux gastro-œsophagien. Le tabac est un facteur de risque de carcinome hépatocellulaire chez les sujets atteints d'hépatopathies chroniques (hépatites B, C, cirrhose) et un facteur de risque de début précoce des cancers colorectaux au niveau du côlon transverse, côlon sigmoïde et rectum (52). Le tabagisme est aussi un facteur aggravant de fibroses hépatiques chez le fumeur excessif en cas d'hépatite C ou de cirrhose biliaire primitive.

D'autres complications sont attribuées au tabagisme chronique : on retrouve des troubles de la reproduction avec un risque d'impuissance chez l'homme, une baisse de la fertilité chez la femme (48), des troubles ostéo articulaires, le tabac diminue la densité minérale osseuse et augmente le risque de fracture chez l'homme et chez la femme (52). La consommation tabagique accélère le vieillissement cutané par perte de la structure élastique de la peau et gêne la cicatrisation. Il est associé aux maladies parodontales, caries et leucoplasies de la muqueuse buccale. Une association positive entre tabagisme et hyperthyroïdie avec risque d'ophtalmopathie basedowienne a aussi été mise en évidence. Pour finir, le tabagisme augmente le risque d'infections bactériennes ou virales sévères chez l'adulte et l'enfant (53).

VI. Le tabagisme passif

Il se définit par l'inhalation, de manière involontaire, de la fumée dégagée par un ou plusieurs fumeurs. L'OMS lui impute 603 000 décès annuels dans le monde, soit 1% de la mortalité mondiale. En France, près de 1100 décès seraient liés au tabagisme passif chaque année, dont 150 par cancer du poumon (source INCA).

Le courant secondaire constitue la grande majorité (85%) de l'air présent dans une pièce dans laquelle une personne fume. Ce courant secondaire entraîne l'inhalation d'éléments cancérigènes et d'autres éléments toxiques contenus dans cette fumée. Les particules dégagées sont plus petites que celles contenues dans la fumée expirée (le courant tertiaire). Le non-fumeur inhale à la fois le courant secondaire et une infime partie du courant tertiaire (44).

On retrouve d'ailleurs, les différents composants de la fumée de tabac dans les liquides biologiques du fumeur passif, tels que la cotinine urinaire et également des produits cancérigènes (54).

Chez l'adulte, l'exposition passive à la fumée de cigarette provoque des effets désagréables aigus, du fait d'une irritation des muqueuses respiratoires et oculaires, pour la plupart des individus exposés. Au-delà de ces gênes occasionnées, le tabagisme passif aggrave les maladies existantes et peut en créer des nouvelles. L'effet néfaste du tabagisme passif est indiscutable pour le cancer broncho-pulmonaire et les cardiopathies ischémiques. Il est un facteur de déclenchement ou d'aggravation de l'asthme (54).

Les risques chez le jeune enfant, sont des troubles déficitaires de l'attention, risque de dépression et d'anxiété généralisée, infections respiratoires, otites, asthme (48).

Partie III : Le tabac et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

I. Epidémiologie

De nombreuses études depuis 1982 sont venues étayer l'impact du tabagisme sur les MICI et son rôle ambivalent sur ces deux pathologies. En effet, le tabac protégerait de la RCH, mais augmente le risque de MC. Des études familiales, notamment sur les fratries ont mis en relation la consommation de tabac et l'orientation phénotypique des MICI. *Bridger et al* en 2002, étudie 89 paires de frères et sœurs ayant des discordances sur leur consommation tabagique dont 23 diffèrent au niveau du diagnostic (l'un atteint de MC l'autre de RCH). Parmi ces 23 paires, 21 montrent que la MC survient chez les patients fumeurs et la RCH chez les non-fumeurs (54). Les études de jumeaux confirment le rôle du tabagisme et du risque de MICI : fumer augmente le risque de MC et diminue le risque de RCH (55).

A. Tabac et maladie de Crohn

Le pourcentage de fumeurs actifs dans un groupe de patients atteints de MC est significativement plus élevé que celui observé dans une population témoin appariée selon le sexe et l'âge (45-55% vs 30-40%) (56). La première étude établissant une relation entre la MC et le tabagisme date de 1984 et a été réalisée par *Sommerville et al*. Il s'agit d'une étude cas-témoins incluant 82 patients atteints de la MC et des patients contrôles, interrogés sur leurs habitudes tabagiques. Cette étude révèle que les patients atteints de la MC sont plus sujets à fumer que les patients contrôles. En effet, le risque relatif de développer la MC est de 4.8 pour ceux qui fumaient au moment du diagnostic, et de 3.5 pour les fumeurs actuels par rapport aux groupes témoins (56). La méta-analyse de *Calkins* atteste de façon probante de l'implication du tabagisme dans la MC : **le risque d'être atteint de cette maladie chez le fumeur est le double**

de celui chez le non-fumeur (odds ratio OR 2.0 intervalle de confiance à 95% IC : 1.65-2.47) et les anciens fumeurs ont plus de risque de développer la maladie que les non-fumeurs (OR : 1.8, IC 95% : 1.33-2.51). (57) D'autres études telles que *Mahid et al.* en 2006 (association positive MC et tabagisme actuel : OR poolé :1.76) (58) ou plus récemment en 2014 *Karczewski et al.* réalisant une étude sur 95 patients atteints de MICI dont 51 atteints de MC comprenant 33 fumeurs (60%) confirment les études précédentes(59). Chez les patients atteints de MC, une relation dose-effet a été mise en évidence, les gros fumeurs présentent une maladie plus active et un risque plus important de rechute. Cependant, une consommation à moins de 10 cigarettes par jour (« petit fumeur ») représente un risque augmenté par rapport aux non-fumeurs en termes d'activité de la maladie et de besoins thérapeutiques. **Cette étude montre qu'un tabagisme même modéré est néfaste** (60).

Cette association positive entre MC et tabagisme ne s'applique pas à tous les groupes ethniques ou à toutes les régions géographiques. Le tabac n'a en effet presque aucune influence sur les MICI chez les juifs d'Israël. Des facteurs génétiques joueraient un rôle protecteur vis-à-vis des effets délétères du tabagisme dans la population juive (61) .

A noter aussi que certaines études réalisées en Asie, notamment en Chine ne retrouvent pas d'association positive entre tabagisme et MC (62). En Asie et en Afrique est retrouvé un fort niveau de fumeurs mais une faible incidence de MC, c'est l'inverse pour certains pays d'Europe ayant une forte incidence de MC mais un faible taux de fumeurs. D'autres études sont nécessaires pour étayer l'impact du tabagisme dans les pays asiatiques (9).

B. Tabac et rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique touche préférentiellement les non-fumeurs et les anciens fumeurs. Cette première observation a été documentée par Samuelsson en 1976 lors d'une étude épidémiologique sur la RCH (63). C'est *Harries et al* en 1982 qui confirme cette observation en réalisant une enquête sur les habitudes tabagiques chez les patients atteints de MICI. Seulement 8% des 230 patients atteints de RCH étaient des fumeurs actifs comparés aux groupes de témoins appariés pour l'âge et le sexe qui comptaient 44% de fumeurs actifs (65). Le pourcentage de fumeurs actifs (fumant plus de 7 cigarettes par semaine) dans un groupe de patients ayant une RCH est de 10-15%. Ces pourcentages sont beaucoup plus faibles que ceux

retrouvés chez une population de même âge et même sexe (25-40%). Le nombre de patients ayant fumé au cours de l'évolution de leur maladie s'élève à 15-20% (64). La méta-analyse de *Calkins* de 1989 confirme l'association inverse entre tabagisme et RCH avec un OR poolé de 0.41 (fumeur vs non-fumeur). Elle montre l'existence d'un risque plus important d'être atteint de la RCH chez les anciens fumeurs : l'Odd ratio poolé entre anciens fumeurs et non-fumeurs est de 1.64. De plus, cette méta-analyse met en avant une relation doses-effet entre le niveau d'exposition tabagique et le risque de RCH : une consommation tabagique importante diminue le risque de RCH (58). Cette relation dose-effet a été relayée dans d'autres études, les gros fumeurs (13 paquet-années) seraient moins sujets à développer une RCH que les fumeurs légers (0.320 paquet-années). Les fumeurs actuels qui ont un diagnostic de RCH sont moins susceptibles d'avoir une maladie virulente que les anciens fumeurs ou non-fumeurs (65). D'autres études épidémiologiques ont conforté cet effet inverse du tabac telles que l'étude de *Jick et al.* en 1983, *Gyde et al.* 1982 et *Vessey et al.* en 1986. Dans la communauté Mormone en Angleterre et en Irlande, où l'on refreine les pratiques tabagiques, *Penny et al.* met en évidence un risque 5 fois plus élevé d'être atteint de RCH comparé à la population générale (63,66). Plus récemment, la méta-analyse de *Mahid et al.* (Fumeur vs non-fumeurs : OR : 0.58) ainsi que celle de *Luo et al.* (OR : 0.40) montrent l'effet protecteur du tabac sur la RCH, et font remarquer qu'être un ancien fumeur augmente le risque de développer la RCH (OR : 1.79, OR : 1.81 respectivement) (58,67). Les anciens fumeurs ont un risque 1.7 fois plus élevé de développer une RCH par rapport aux non-fumeurs, surtout pendant les deux années suivant le sevrage (9). Par conséquent, l'effet du tabac est seulement suspensif, il disparaît à l'arrêt du tabac. Le risque de développer une RCH n'est pas diminué chez les anciens fumeurs (64).

C. Genres et impact du tabac

De nombreuses études basées sur les effets du tabac chez les patients atteints de MICI ont montré des différences entre les hommes et les femmes. En ce qui concerne la MC, les femmes sont plus affectées par les effets du tabac que les hommes. En 1990, l'étude de *Sutherland et al.* a rapporté pour la première fois une proportion multipliée par deux de récurrences postopératoires précoces chez les grosses fumeuses par rapport aux non-fumeuses, alors qu'il n'y avait pas de différence significative entre fumeurs et non-fumeurs chez les hommes (64). *Bridger et al.*, lors d'une étude rétrospective de frères et de sœurs, montrent un risque de MC

plus élevée chez les femmes fumeuses (OR= 5.44) que chez les hommes fumeurs (OR=2.11) (61). Déjà en 1982, *Sommerville et al*, montraient une association positive entre MICI (au moment du diagnostic) et tabagisme chez les femmes, avec un risque relatif de 8.2 et pour les hommes une association à la limite de la significativité avec un risque relatif de 2.4 (56). D'après l'étude de *Cosnes et al*, l'apparition de la maladie serait plus précoce chez les fumeuses par rapport aux non-fumeuses (29 ans vs 35 ans), ce qui n'est pas le cas pour les hommes où l'âge de début ne diffère pas selon le statut tabagique. Dans cette étude, c'est l'inverse qui est observée pour la RCH, l'âge d'apparition de la maladie est différent en fonction du statut tabagique pour les hommes (41 ans chez les fumeurs et anciens fumeurs vs 32 ans chez les non-fumeurs), pour les femmes il n'y a pas de différences (l'âge moyen est d'environ 33 ans) (68). Concernant la RCH, *Motley et al*. remarque que fumer retarde l'apparition de la maladie, ce qui n'est pas observé chez les femmes (64). Dans la RCH, le tabagisme diminue le risque d'apparition de la maladie. De plus, l'utilisation d'immunosuppresseurs pour le traitement de la RCH serait significativement réduite chez les hommes fumeurs comparés aux non-fumeurs, ce qui n'est pas retrouvé chez la femme (68).

Les femmes semblent donc plus affectées par les effets délétères du tabagisme notamment dans la MC, alors que les hommes semblent plus sensibles à l'effet protecteur du tabac retrouvé dans la RCH.

Il a été constaté que les femmes fument davantage de cigarettes à filtres et plus légères et sont relativement plus exposées à la fumée qu'à la nicotine. L'effet négatif des œstrogènes sur la régulation de la production de cytokines pro-inflammatoires et sur les interactions entre les cellules B et T, seraient des hypothèses possibles à cette différence homme-femme.(64)

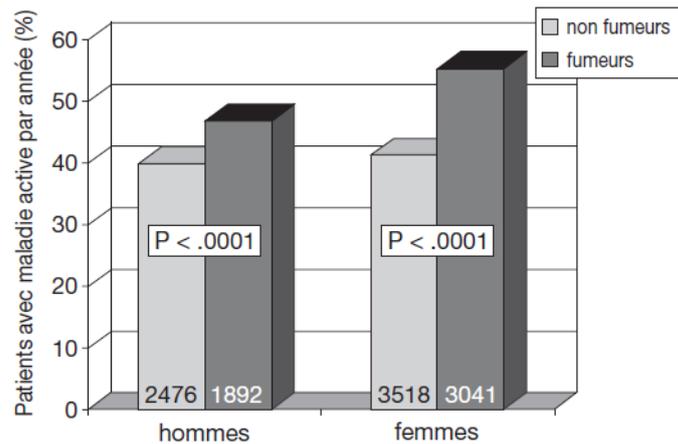


Figure 6. Pourcentage de personnes atteintes de maladie de Crohn avec maladie active par année selon le sexe et le statut tabagique. Les chiffres indiquent le nombre d'années-patients dans chaque colonne. Schéma de J. COSNES et Ph. SEKSIK.(69)

Il s'agit d'une surveillance prospective de patients sur 10 ans qui montre, quel que soit le traitement, que le nombre d'années avec une maladie active chez les fumeurs est supérieur à celui des non-fumeurs. On constate de plus que les femmes atteintes de la MC sont plus impactées par le tabagisme que les hommes.

II. Physiopathologie des effets du tabac sur les MICI

Les études épidémiologiques démontrent cette ambivalence d'effets entre la MC et la RCH. Les mécanismes physiopathologiques du tabac sur les MICI ont fait l'objet de diverses recherches. Des études avec modèles animaux tentent de comprendre les effets du tabac sur l'inflammation intestinale et le système immunitaire en utilisant des procédés permettant de mimer la RCH ou la MC. De plus, la complexité de la composition du tabac rend difficile l'interprétation de certains résultats, la nicotine étant le composé le plus étudié de part ses effets immunomodulateurs intéressants.

A. Rappel : Effets du tabac sur l'immunité et l'inflammation

L'inhalation chronique de la fumée de cigarette altère de nombreuses fonctions immunologiques, aussi bien l'immunité innée que l'immunité adaptative. Les conséquences de ces dysfonctions immunitaires sont une altération de la santé humaine. Les paramètres immunologiques (cellulaires et sériques) modulés par la fumée de cigarette entraînent des modifications significatives sur le système immunitaire telles que : une immunosuppression avec une augmentation du risque d'infections et de tumeurs, des réactions d'hypersensibilité et une dérégulation du système immunitaire avec incidence augmentée d'allergies/asthme et de syndromes auto-immuns. De nombreuses études sont venues étayer l'impact du tabagisme et ses conséquences immunologiques, reconnues depuis les années 1960. Cependant, les effets qualitatifs et quantitatifs de la fumée de cigarette sur le système immunitaire semblent dépendre de la durée du tabagisme, du sexe et de l'ethnie des sujets étudiés. (70)

1. Les effets sur l'immunité

a. Effets du tabac sur l'immunité innée

Les cellules de la réponse immunitaire innée (macrophages, cellules dendritiques, polynucléaire neutrophiles et la cellule natural killer (NK) sont affectées par le tabagisme.

Concernant les polynucléaires neutrophiles (PNN) chez les fumeurs, on constate une augmentation de leur nombre dans la circulation sanguine mais cet effet pro-inflammatoire est contrebalancé par une diminution de leur fonctionnalité (diminution de l'activité inflammatoire et une diminution de leur migration et de leur chimiotactisme,) notamment sous l'effet de la nicotine. L'acroléine substance présente aussi dans la fumée de cigarette, affecte la fonction des polynucléaires neutrophiles(71).

Les macrophages sont la première ligne de défense contre les polluants et l'élimination d'agents microbiens, grâce à leur fonction de phagocytose. Les macrophages des fumeurs se révèlent moins matures et ont une réduction de leurs propriétés bactéricides et phagocytaires. Certaines études rapportent également une diminution de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, importantes pour la défense contre les agents pathogènes(70).

Les cellules dendritiques (CD) sont d'importantes cellules présentatrices d'antigènes et sont indispensables pour initier la réponse immunitaire. Deux études récentes montrent que le

nombre de CD semble être diminué chez les fumeurs(72). L'exposition à la fumée de cigarette entrainerait aussi une inhibition de leurs capacités de « priming », d'activités d'endocytoses, de phagocytoses.

Les cellules NK jouent un rôle essentiel dans la défense immunitaire innée contre les infections microbiennes et la surveillance tumorale. L'exposition à la fumée de cigarette entraîne une diminution de l'activité cytotoxique et de la production cytokiniques des cellules NK chez l'homme et la souris (72).

b. Effets du tabac sur l'immunité adaptative

Au niveau de l'immunité adaptative, de nombreuses études ont montré chez les fumeurs, une réduction significative du taux d'immunoglobulines humaines. Les études animales ont également conforté ces données : la réponse humorale était réduite après exposition chronique à la fumée de cigarette (70). On retrouve une diminution de 10-15% du taux d'immunoglobulines sériques (IgA, IgG et IgM) chez le fumeur par rapport aux non-fumeurs alors que le taux d'IgE augmente chez les fumeurs.

La nicotine est responsable d'effets immunosuppresseurs par son action sur les lymphocytes T : elle inhibe l'activation de la cellule T suite à la liaison d'un antigène sur son TCR et rendrait les cellules T anergiques. D'autres études mettent en avant que les « gros fumeurs » (> 50 paquets-années) ont une diminution du ratio CD4+/CD8+. Cependant, On retrouve chez les « petits fumeurs » (< 50 paquets-années) une augmentation des lymphocytes T CD4+ (T helper), entraînant une augmentation du ratio CD4+/CD8+ (71). Les lymphocytes B qui sont les cellules capables de reconnaître un antigène naïf, de présenter l'antigène, ainsi que de se différencier en cellules sécrétrices d'anticorps (plasmocytes), sont affectés par le tabagisme. En effet, fumer peut nuire à la défense de l'hôte en réduisant la prolifération et l'activité des cellules B. De façon générale a été suggéré que les effets immunosuppresseurs de la fumée de cigarette sur les lymphocytes B étaient indirects et causés par une altération des fonctions des cellules de l'immunité innée (72).

2. Effets sur les médiateurs de l'inflammation

Les cellules inflammatoires produisent de nombreux médiateurs en réponse à la fumée de cigarette. Le tabac possède une action à la fois pro-inflammatoire et anti-inflammatoire via son action au niveau des médiateurs de l'inflammation. La fumée de cigarette induit la libération de molécules pro-inflammatoires dans le sang telles que l'IL-1, IL-6, IL-8, ainsi que TNF- α , le récepteur soluble du TNF- α et GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor). Cependant, elle est aussi responsable d'une diminution de la libération d'IL-6 via TLR-2 et 9 (toll like receptors), d'IL-10 via l'activation de TLR-2 et aussi de la diminution de la production d'IL-1 β , IL-2, TNF- α , et IFN- γ par les cellules mononuclées.(71) Une étude britannique sur 2920 hommes a examiné l'association entre les effets de la cigarette sur les marqueurs de l'inflammation ainsi que l'effet de l'arrêt de la consommation tabagique sur ces derniers. Il a été mis en évidence que les fumeurs actifs avaient un taux plus élevé de protéine C réactive (CRP) et de globules blancs que les non-fumeurs. Une autre étude de 2012, met en évidence que les taux sériques de TNF- α et d'IL-1 β étaient significativement augmentés chez les fumeurs comparés aux non-fumeurs (73).

Cependant, la nicotine possède aussi des propriétés immunosuppressives de même que l'hydroquinone et le monoxyde de carbone. Il semblerait que les effets immunosuppresseurs de la nicotine seraient dus à son action sur le récepteur nicotinique à l'acétylcholine et notamment la sous-unité $\alpha 7$. La nicotine est un agoniste cholinergique qui se lie et active les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine, exerçant des activités anti-inflammatoires *in vitro* et *in vivo*. (72) L'activation de ces récepteurs a montré que la production de cytokines pro-inflammatoires TNF- α , IL-1 β et IL-6 étaient réduites, supprimant les réactions Th1 et Th17 mais pas Th2. Il a été aussi mis en évidence que la nicotine réduisait le taux d'IL-6 inflammatoire.(71)

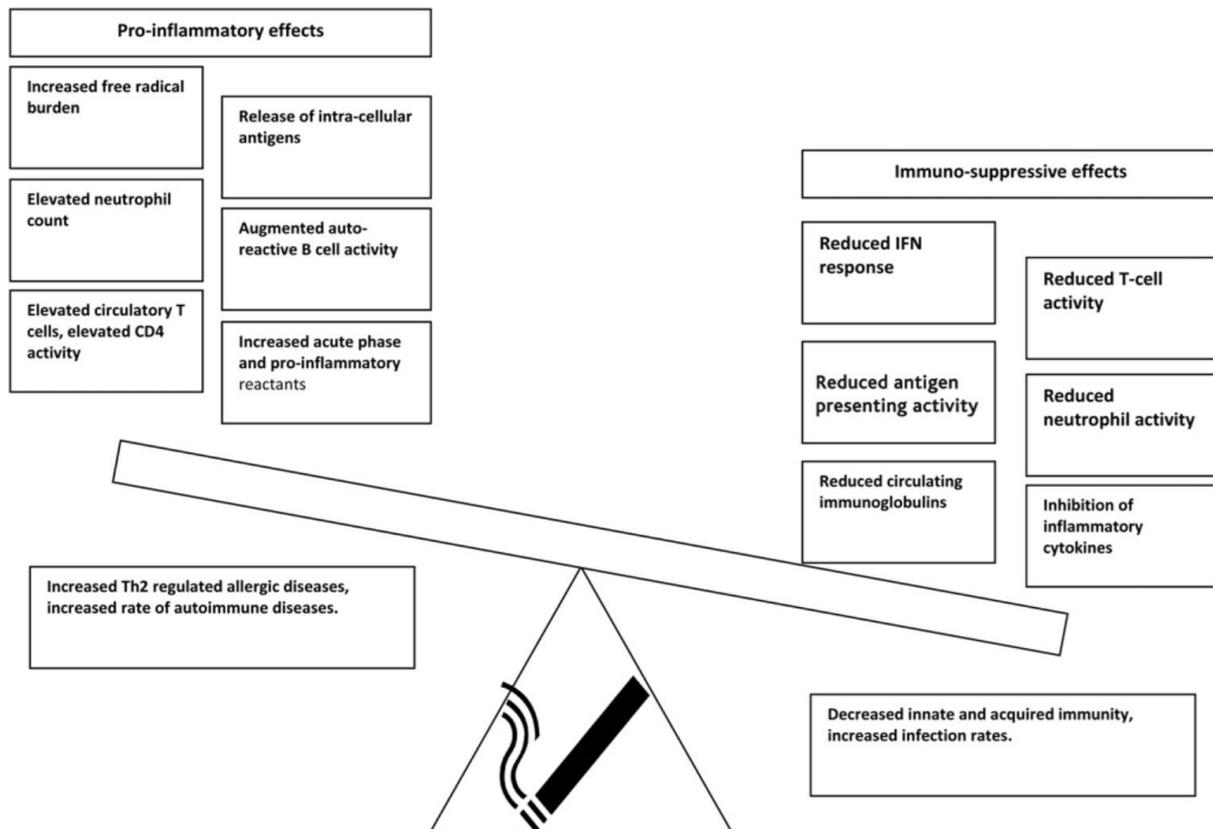


Figure 7. Les effets du tabac sur le système immunitaire. D'après *Arnson et al.*(71)

B. Les effets du tabac sur l'inflammation intestinale (74)

La fumée de cigarette qui contient plus de 4000 substances chimiques interfère avec le système immunitaire. Parmi ces molécules, la nicotine, le monoxyde de carbone, l'oxyde d'azote sont connus pour leurs propriétés immuno-modulatrices et sont des médiateurs potentiels des MICI., mais ils existent d'autres molécules qui pourraient jouer un rôle entre l'immunité et les fonctions intestinales.

Afin d'élucider l'impact du tabagisme sur l'inflammation intestinale, certains auteurs ont utilisés des modèles animaux permettant d'induire une inflammation au niveau intestinal. Il faut cependant se rendre compte de la difficulté à reproduire à l'identique les mécanismes inflammatoires de la RCH ou de la MC. Il s'agit de colites chimio-induites ou de modèles murins transgéniques où chaque étude utilise des protocoles différents d'exposition au tabagisme selon le composant étudié (fumée de cigarette, nicotine, monoxyde de carbone,

2.3.7.8-tetrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD)) ou la voie d'administration (voie orale, intra péritonéale, sous-cutanée). Cet hétérogénéité de protocoles peut rendre difficile les comparaisons de résultat.

1. Etude du tabagisme sur les colites expérimentales mimant la MC

Trois modèles expérimentaux ont été utilisés : La colite induite par le TNBS (trinitrobenzene sulfonic acid), par l'iodoacetamide et un modèle génétique où la souris se retrouve déficiente en IL-10.

a. Les effets de la fumée de cigarette

Les effets de la fumée de cigarette ont été étudiés sur un **modèle de colite induite par le TNBS**, l'équipe de *Guo et al* a réalisé plusieurs études sur le tabagisme passif et montre que la fumée de cigarette potentialise l'inflammation intestinale chez le rat. Ils retrouvent une augmentation de l'activité de la myéloperoxydase (MPO) de la concentration en TNF- α et en leucotriène B4 (LTB4) responsables de lésions macroscopiques dans le côlon. Au niveau microscopique, on retrouve plus de dommages tissulaires et d'inflammation comparé aux groupes contrôles.

Un des mécanismes mis en cause est l'augmentation du stress oxydatif dû à l'exposition à la fumée de cigarette. Les effets du TNBS sur l'activité iNOS (un catalyseur de la synthèse de NO), la concentration en GSH (maintien du potentiel redox) et la production d'espèces réactives de l'oxygène sont aggravés par la fumée de cigarette. De plus, l'activité potentialisée de la SOD (qui détruit les radicaux libres) après utilisation du TNBS, est diminuée par l'exposition à la fumée de cigarette.

Un autre mécanisme a été mis en avant par ces chercheurs, en utilisant toujours une colite induite par le TNBS. Il s'agit de l'implication de la cyclooxygénase 2 (COX2), responsable de la synthèse des prostaglandines qui jouerait un rôle important dans l'inflammation colique suite au traitement par TNBS. Or, lorsque l'on utilise des inhibiteurs de la COX2, la souris est protégée de l'inflammation et l'effet de la fumée de cigarette est atténué(75).

Sun et al. retrouvent une augmentation de l'expression du récepteur $\alpha 7$ -AChR après exposition à la fumée de cigarette, dans le modèle de colite induite au TNBS chez le rat. Leur étude indique

que ce récepteur pourrait être impliqué dans les effets délétères de la fumée de cigarette au cours de cette colite expérimentale.

Ces études montrent un effet néfaste de la fumée de cigarette sur le modèle de colite expérimentale induite par le TNBS.

b. Les effets de la nicotine

Trois études ont testé les effets de la nicotine (en administration sous-cutanée et par voie orale) sur **l'inflammation intestinale induite par le TNBS**. Deux informations principales mais contradictoires en découlent :

La nicotine en administration sous-cutanée confirme les effets délétères retrouvés avec la fumée de cigarette. Galitovskiy et al rapportent une augmentation de l'activité inflammatoire avec une inflammation colique plus importante.(76) La nicotine potentialise le taux de cytokines inflammatoires IL-23 et IFN- γ .

Cependant, l'autre information importante est que la nicotine en administration per os n'entraîne pas les mêmes effets selon la localisation et selon la dose. D'autres études utilisant ce modèle expérimental (TNBS) n'ont pas retrouvé les mêmes données que *Guo et al* et *Galitovskiy et al*. En effet, *Eliakim* et *Sykes* rapportent une diminution des lésions macroscopiques, des dommages histologiques et de l'activité MPO lors de l'utilisation de la nicotine. De plus, les deux auteurs rapportent que l'atténuation de l'inflammation causée par l'administration per os de nicotine est plus évidente avec une faible dose de nicotine.

Eliakim et al en 2001, utilisent un **modèle de colite induit par l'iodoacetamide** et étudient l'impact de la nicotine *per os* sur le colon mais aussi sur le jéjunum. **Cette étude révèle un impact différent en fonction de la localisation** : on retrouve une potentialisation de l'inflammation au niveau du jéjunum mais l'inverse au niveau du colon. Un même constat est observé lors d'une autre étude d'*Eliakim* en 2002 avec un **modèle de souris déficiente en IL-10 (IL10^{-/-})**. Après administration de nicotine, l'inflammation du jéjunum s'aggrave significativement, avec une extension des lésions. A contrario, l'inflammation au niveau du colon s'améliore, cet effet protecteur peut être dû à l'augmentation de la production de peptides protecteurs et de composants du mucus colique.

c. Les effets du monoxyde de carbone (CO) et du TCDD

Le CO inhibe la colite induite par le TNBS tant au niveau histologique que macroscopique. On retrouve après inhalation de CO une diminution de l'activité MPO et du niveau de TNF- α .

Comme pour le CO, *le TCDD améliore la colite induite par le TNBS. Cet effet est modulé par l'activation du récepteur aux hydrocarbures aromatiques (AhR : aryl hydrocarbure receptor) au niveau des cellules de l'immunité ce qui entraîne la suppression de cytokines inflammatoires telles que IL-6, TNF- α , IFN- γ et IL-12. A l'inverse, l'expression des cytokines immunomodulatrices IL-10 et IL-17 n'est pas altérée. Le TCDD est responsable d'une diminution des médiateurs de l'inflammation mais d'une augmentation des Treg ce qui peut expliquer l'amélioration de l'inflammation colique.*

Sur les souris déficiente en IL-10, le CO diminue le taux d'IL-12 p40 et de TNF au niveau du colon.

Il a récemment été postulé que le récepteur aux hydrocarbures aromatiques était un lien entre l'environnement (substances autant inhalée qu'ingérée) et le système immunitaire dans les MICI.(77)

2. Etude du tabagisme sur les colites expérimentales mimant la RCH

Pour tenter de reproduire l'inflammation intestinale de la rectocolite hémorragique, trois modèles chimio-induit ont été utilisés ainsi qu'un modèle génétiquement modifié, ce sont des souris déficientes en TCR- α qui développent une inflammation aux caractéristiques similaires à la RCH. Les modèles chimio-induits reposent sur l'injection intra rectale de 2.4 dinitrobenzène sulfonique (DNBS) ou d'oxazolone afin d'entraîner une colite inflammatoire, ou à la prise de dextran sulfate sodium (DSS).

a. Les effets de la fumée de cigarette

Deux études de Ko et al décrivent une diminution de la colite induite par DNBS après inhalation de fumée de cigarette. Son étude sur l'exposition passive à la fumée de cigarette montre une

diminution du taux de LTB4 et de la concentration en TNF- α , IL-1 β et IL-6 causé par le DNBS. Elle montre aussi une atténuation de la production de MPO colique ainsi que de l'activité de l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS).

A contrario, *Galeazzi et al*, met en évidence une aggravation de l'inflammation colique induite par le DNBS sous l'effet de la fumée de cigarette.

Une autre étude de *Liu et al*, ne retrouve pas d'aggravation significative de l'**inflammation intestinale induite par le DSS** comparé aux groupes contrôles.

b. Les effets de la nicotine

Comme la fumée de cigarette, la nicotine per os étudiée par *Galeazzi et al* montre une potentialisation de l'**inflammation colique induite par le DNBS**. Mais l'étude de *Ko et al*, avec administration de nicotine en injection sous-cutanée montre une atténuation de l'inflammation.

Galitovskiy et al ont étudié les effets de la nicotine sur une inflammation **colique induite par l'oxazolone**. Ils observent une diminution de la sévérité de la colite évaluée à partir du score DAI (*disease activity index*) et après examen macroscopique et histologique du côlon. De plus, est retrouvé un pourcentage augmenté de lymphocytes T CD4+ dans la lamina propria, notamment un taux augmenté de LTreg. Les auteurs ont supposé que cette action régulatrice serait due à l'action de la nicotine sur les récepteurs $\alpha 7$ de l'acétylcholine, en plus grand nombre après exposition des souris à l'oxazolone. En effet, précédemment, nous avons pu observer que la nicotine aggravait la colite au TNBS (76)

D'autres auteurs ont étudié les effets de la nicotine sur **la colite induite par le DSS**. *Snoek et al*, ont réalisé une étude avec administration intra-péritonéale quotidienne de nicotine comparé à l'injection de 2 agonistes du récepteur $\alpha 7$ -AChR. La nicotine n'induit pas d'amélioration de la colite. Mais on retrouve une réduction significative de cytokines inflammatoires, IL-6 et IL-17 après l'administration de nicotine, mais pas d'action sur TNF- α . Paradoxalement, les agonistes du récepteur $\alpha 7$ -AChR aggravent tous les deux la colite. Les auteurs après cette étude

recommandent la prudence en ce qui concerne l'élaboration d'une thérapeutique ciblant ce récepteur.

Ghia et al retrouve d'autres résultats, la nicotine per os diminue les lésions macroscopiques et microscopiques ainsi que l'activité MPO. Ils décrivent une diminution de TNF et IL-1 β mais les taux d'IL-6 ne sont pas modifiés.

c. Les effets du monoxyde de carbone et du TCDD

Le CO améliore l'état de la colite chez les souris TCR- α (-/-) avec une diminution de la production de cytokines inflammatoires telles que l'IL-1- β , IL-4, TNF et IL-17 et une augmentation de la production d'IL-10. Un pré traitement per os de dioxine TCDD, inhibe la colite inflammatoire induite par le DSS. Il a été observé une diminution de l'inflammation, de l'activité MPO et du TNF- α .

Modèle inflammatoire	Composés étudiés	Effet sur l'inflammation	auteurs
TNBS	Fumée de cigarette Nicotine SC	Effet potentialisé Effet potentialisé	Guo et al. Galitovsky et al.
	Nicotine <i>per os</i>	Faible dose: effet atténué Forte dose : effet potentialisé ou pas d'effet	Eliakim et al 1998 sykes et al.2000
	CO TCDD <i>per os</i>	Effet atténué Effet atténué	Tagaki et al. Benson et al.
Iodocétamide	Nicotine <i>per os</i>	Jéjunum : effet potentialisé Colon : effet atténué	Eliakim et al 2001
Souris IL-10 (-/-)	Nicotine <i>per os</i>	Jéjunum : effet potentialisé Colon : effet atténué	Eliakim et al 2002
	CO	Effet atténué	Hegazi et al.
DNBS	Fumée de cigarette	Effet atténué/ effet potentialisé	Ko et al / Galeazzi et al
	Nicotine SC	Effet atténué	Ko et al
	Nicotine <i>per os</i>	Effet potentialisé	Galeazzi et al
oxazolone	Nicotine SC	Effet atténué	Galitovskiy et al
DSS	Fumée de cigarette	Pas d'effet	Liu et al.
	Nicotine <i>per os</i>	Effet atténué	Ghia et al.
	Nicotine IP	Pas d'effet	Snoek et al.
	TCDD <i>per os</i>	Effet atténué	Benson et al.
Souris TCRα (-/-)	CO	Effet atténué	Sheikh et al.

Tableau III. **Résumé des effets de la cigarette et ses composants sur les colites expérimentales d'après *VERSCHUERE et al*** Nicotine SC (sous-cutanée), Nicotine IP (intra-péritonéale), CO (monoxyde de carbone).

3. Résumé des études expérimentales

Premièrement, l'étude de *Galitoskiy et al.* montre qu'il existe un effet ambivalent de la nicotine selon le modèle de colite utilisée : l'inflammation induite par l'oxazolone et par le TNBS. Cette action ambivalente résulte de la régulation du récepteur $\alpha 7$ nAChR au niveau des cellules TCD4 du côlon en fonction du type de cytokine présente. Le récepteur est en effet surexprimé dans la colite induite par l'oxazolone (IL-4) et sous-exprimé dans la colite induite par le TNBS (IL-12). Etant donné que ces modèles de colite miment l'un la MC et l'autre la RCH, ces données peuvent expliquer l'effet ambivalent de la nicotine (par extrapolation de la cigarette) dans les MICI. Les auteurs concluent en proposant l'utilisation de médicaments ciblant le récepteur $\alpha 7$ -AChR.(76) Mais cette conclusion est contredite par l'étude de *Snoek et al.* qui recommande la prudence quant à l'utilisation thérapeutique du récepteur $\alpha 7$ -AChR dans le traitement des MICI.

Deuxièmement, on retrouve des effets ambivalents du tabagisme selon la localisation : intestin grêle ou côlon (études d'Eliakim).

Troisièmement, nous pouvons constater une diminution de l'inflammation par le monoxyde de carbone.

Ces études sur les modèles animaux ne permettent pas d'expliquer précisément les effets du tabagisme sur les MICI à cause de résultats contradictoires. L'interaction de la fumée de cigarette et ses constituants avec les colites expérimentales sont sujets encore à de nombreux questionnements. On ne retrouve pas une homogénéité de résultats, ceci est dû à des modèles expérimentaux différents, des composés de la fumée de cigarette hétérogènes ainsi que des divergences sur les modes d'administration.

Plusieurs explications peuvent donc être données concernant ces résultats divergeant : Premièrement, dans les différents modèles, plusieurs espèces ont été utilisées. Chaque espèce peut réagir différemment à l'exposition de fumée de cigarette. Deuxièmement, les méthodes d'administration sont différentes, allant de l'inhalation de fumée de cigarette et de CO à l'administration par voie orale ou sous-cutanée de nicotine, à diverses doses et pendant des intervalles de temps différents. Troisièmement, certains d'auteurs privilégient l'étude sur l'intestin grêle alors que d'autres étudient le côlon. C'est pourquoi une étude standardisée avec

un modèle unique et représentatif de la maladie de Crohn ou de la rectocolite hémorragique permettrait des études harmonisées.

L'état actuel des connaissances rend impossible toutes conclusions concernant les effets du tabac sur l'inflammation intestinale.

4. Les effets du tabac sur l'intestin grêle et le côlon

Les études sur modèles animaux ont permis de mettre en évidence une divergence d'effets selon la localisation au niveau du tractus digestif. Les effets divergents du tabac sur la RCH et la MC serait une conséquence du site de l'inflammation (colon vs intestin grêle) et non du type de maladie (MC ou RCH).

a. Les modèles animaux

Les études d'*Eliakim et al*, vu précédemment (cf tableau 2) mettent en évidence un effet différent sur l'inflammation intestinale selon la dose de nicotine, les faible dose (12.5-25 mg/L) sont protectrices et les forte dose (250mg/L) délétères. L'administration chronique de nicotine à la dose protectrice pour le côlon dans les colites induite par TNBS et iodocetamide, aggravent l'inflammation du jéjunum lors de la colite induite par l'iodocetamide.

D'autres études d'*Eliakim et al*, ont montré un impact différent du tabagisme selon la localisation intestinale. Ils ont étudié les effets de la nicotine sur le profil cytokinique au niveau de l'intestin grêle, le mucus colique et le sang chez des rats normaux.

Une administration « aigue » de nicotine sur 1 ou 2 jours, diminue significativement au **niveau du jéjunum** le taux d'IL-2 (pro-inflammatoire) et IL-10 (anti-inflammatoire) mais augmentent le niveau d'IL-6 (cytokine pro-inflammatoire). Une administration chronique de nicotine (sur 7 jours) entraîne une augmentation du niveau d'IL-6 et une diminution d'IL-10. Cependant, **au niveau du mucus colique**, le niveau d'IL-2 diminue significativement mais il n'y a pas de modifications des cytokines IL-6 ou IL-10. Le profil cytokinique au niveau du côlon semble donc totalement différent après exposition à la nicotine comparé au mucus de l'intestin grêle. *Les dommages retrouvés au niveau du mucus dans la région de l'intestin grêle serait dûs à une diminution du niveau d'IL-10 et à une augmentation du médiateur pro-inflammatoire IL-6, après exposition à la nicotine.*

De plus, Van Dijk et al, ont rapporté une diminution significative des cytokines inflammatoires IL-1 β et TNF- α dans le mucus colique des souris après exposition à la nicotine.

On constate d'après ces études que la fumée de cigarette ou la nicotine entraînent une diminution de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 au niveau de l'intestin grêle mais diminuent les cytokines pro-inflammatoires dans le colon (74).

D'autres études ont porté sur l'impact du tabagisme sur les eicosanoïdes au niveau de l'intestin grêle et du côlon.

Eliakim et al, ont démontré que l'administration chronique de nicotine diminuait la production de prostaglandines E2 (PGE2), augmentait l'activité NOS mais n'avait pas d'effet sur la microcirculation, au niveau du jéjunum de rat. Cependant au niveau du côlon, la microcirculation était améliorée, mais l'activité de la NOS ou la production de PGE2 n'était pas modifiée.

Les études sur l'influence du tabagisme sur les eicosanoïdes divergent pour la plupart.

Zijlstra et al décrivent une diminution significative des différents eicosanoïdes après exposition à la nicotine. Ceci implique une diminution des capacités de protection au niveau du rectum contre les stimuli inflammatoires. Cependant, d'autres études n'ont pas réussi à montrer d'impact du tabagisme sur les prostaglandines au niveau rectal. A contrario, certains auteurs ont montré une augmentation de PGE2 et des leucotriènes B4 après exposition à la fumée de cigarette. Il a été supposé que l'interaction des dioxines (présentes dans la fumée de cigarette) avec le récepteur aux hydrocarbures aromatiques (AhR) entraînant la production de PGE2 pouvait expliquer cette augmentation(74).

b. Les études sur l'homme

Peu d'études ont rapportées les effets de la fumée de cigarette sur les différentes localisations du tractus digestif. *Bridger et al*. mettent en évidence que chez les hommes atteints de MC qui fument, il y a une plus grande atteinte au niveau de l'intestin grêle (OR= 3.68), mais la fumée de cigarette protège d'une atteinte colique (OR= 0.27) (78). *Lindberg et al*. ont aussi étudié les effets du tabac sur la localisation et sur l'évolution de la maladie chez 231 patients atteints de MC. Il ressort de cette étude que les patients ayant une exposition tabagique élevée au cours de leur vie ou étant des « gros » fumeurs (plus de 10cigarettes/jour) ont plus souvent une atteinte de l'intestin grêle que ceux ayant une plus faible exposition tabagique ou fumant moins de 10

cigarettes par jour ($p=0.002$ et $p=0.045$ respectivement) (79). *Brant et al.* ont réalisé une étude rétrospective multicentrique sur 275 patients atteints de la MC et ont trouvé que le tabagisme était un facteur de risque de maladie iléale ainsi qu'un facteur de risque d'intervention chirurgicale au niveau iléale mais pas au niveau colique. *Bustamante et al.*, ont étudié la relation entre le tabagisme et la localisation de la MC, notamment au niveau colique. Parmi les patients atteints de la MC, il y en avait beaucoup plus sans atteinte colique qui étaient des fumeurs (84.6% vs 64.2%). Cependant, chez les patients atteints de MC impliquant le côlon, le tabagisme était significativement plus fréquent (64.2%) que chez les patients qui avaient la RCH (31.9%). Les auteurs concluent donc que fumer semble être associée à un certain degré de protection de la muqueuse colique, en particulier chez les gros fumeurs(80).

Pour finir *Russel et al.*, dans son étude prospective mettait en évidence que les patients fumeurs atteints de la MC étaient moins sujet à avoir une atteinte colique et ont plus souvent recours aux immunosuppresseurs. Leur étude suggère que le tabagisme protège le côlon de l'inflammation et est associé à maladie de Crohn plus active. Au niveau des médiateurs de l'inflammation, il a été mis en évidence que la nicotine entraîne la diminution de l'IL-8 et IL-1 β pro-inflammatoires au niveau de la muqueuse du côlon. Les fumeurs ayant une MICI ont une réduction significative de la production de cytokine, spécifiquement IL-1 β et IL-8 chez les patients avec la RCH et IL-8 chez les patients avec la MC. (81)

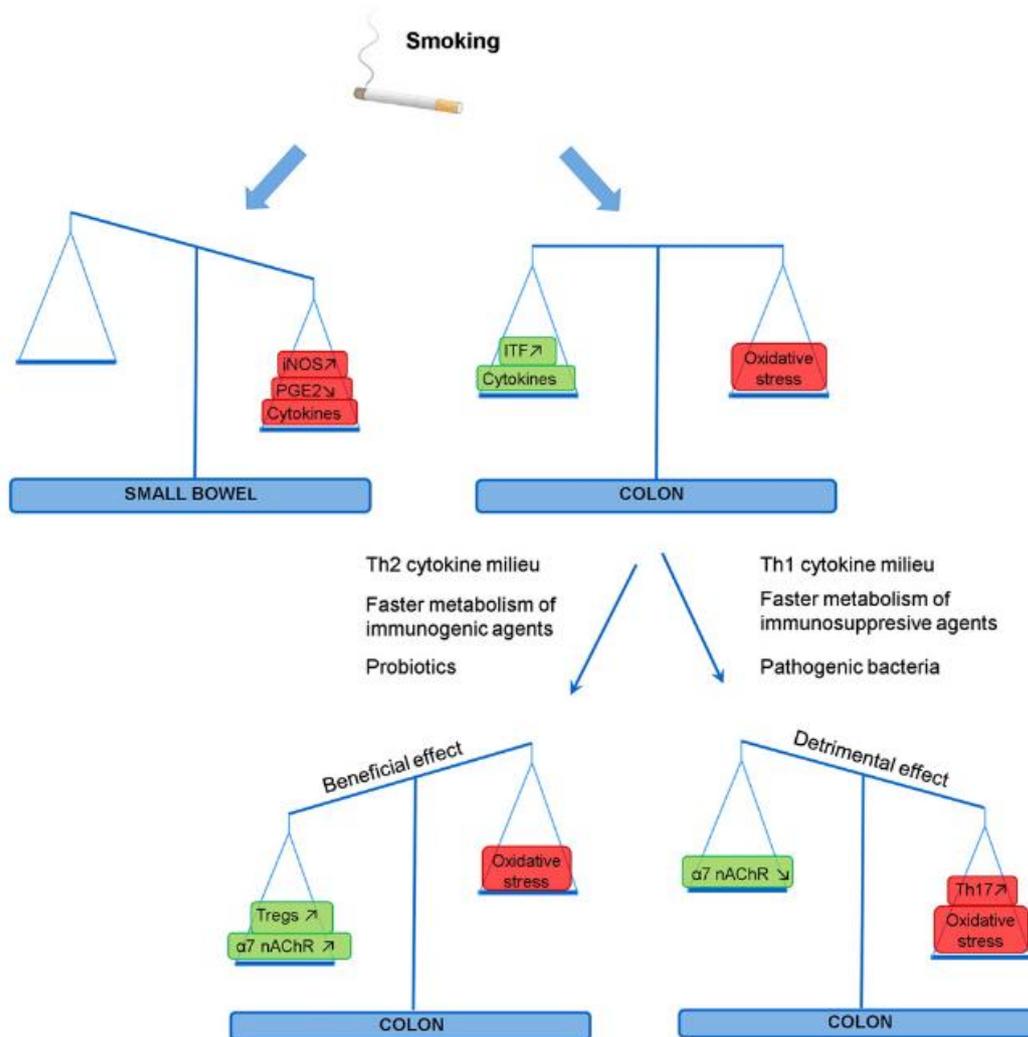


Figure 8. Les effets divergents du tabac sur l'intestin grêle et le côlon d'après *VERSCHUERE et al.*

En conclusion, seuls quelques auteurs, en particulier *Eliakim et al.* ont émis l'hypothèse d'une action du tabac en fonction de la location digestive : intestin grêle ou côlon. Ces études montrent un effet différent sur le côlon et sur l'intestin grêle. Elles s'accordent sur un effet délétère de la fumée de cigarette sur l'inflammation au niveau de l'intestin grêle (celles d'Eliakim en 2001, 2002 et 2003 et revue de Verschuere 2012). Au niveau du côlon, ces études évoquent « un rôle protecteur » du tabagisme chez les patients atteints de MC. Ces résultats restent ambigus et ne sont pas confirmés par d'autres auteurs (Tobin et al. 1987, Cosnes et al. 1996, Zabana et al. 2013) car l'on retrouve des atteintes coliques chez des patients fumeurs atteints de MC. Concernant la RCH, ces études ne permettent pas d'expliquer l'impact du tabagisme sur la pathologie en raison d'une hétérogénéité de résultats.

C. Les effets délétères du tabagisme sur la maladie de Crohn

1. Altération des mécanismes de défenses anti- microbiens

Le tabagisme module les mécanismes de l'immunité cellulaire et humorale, ainsi que l'inflammation intestinale. Ces déficits des fonctions du système immunitaire impliquent la fumée de cigarette ou spécifiquement la nicotine. On retrouve chez les fumeurs, des altérations des cellules T avec augmentation des cellules CD8 (suppresseurs) et diminution du rapport CD4/CD8.

a. Implication de NOD2 et de la voie NF- κ B

Aldhous et al. ont utilisé des cellules épithéliales en culture, stimulées par des extraits de fumée de cigarette ainsi que du TNF- α (pour mimer l'inflammation). Les extraits de fumée de tabac diminuent la production d'IL-8 (sécrétée suite à la détection d'agents pathogènes pour recruter les PNN) et l'activité de NF- κ B de ces cellules épithéliales en culture (61).

Il faut savoir que la voie NF- κ B est un des mécanismes clefs entre le tabagisme et l'activation des cellules de l'inflammation mais aussi un facteur de transcription primordial pour la régulation de gènes impliqués dans la défense cellulaire contre les pathogènes via les voies de signalisation de NOD2.

Aldhous et al., montrent que l'extrait de fumée de cigarette est responsable d'une inhibition de l'expression de NOD2 entravant ses voies de signalisation en aval : ceci impacte sur la translocation dans le noyau de NF- κ B et donc sur son activité. La fumée de cigarette engendre ainsi une diminution de la production de chimiokines par les cellules épithéliales étudiées, nécessaires à la défense cellulaire. **Cette étude émet l'hypothèse que le tabagisme peut influencer la défense épithéliale intestinale contre les bactéries pathogènes par une baisse de l'activation de la voie NF- κ B et de sa régulation génique, et donc se retrouver néfaste pour la protection de la barrière épithéliale (82).**

Cette étude est un argument supplémentaire de l'importance de NOD2 dans la physiopathologie de la MC et montre que le tabagisme peut influencer l'expression de ce récepteur et donc ses voies de signalisation notamment le recrutement du facteur de

transcription NF-κB, qui, une fois passé dans le noyau cellulaire permet la régulation de gènes impliqués dans la défense cellulaire contre les pathogènes.

Une étude de *Wei et al.* met en évidence une hypothèse possible de l'implication de la voie NF-κB et du tabagisme. Une expression augmentée du gène SLCO3A1 susceptible d'être impliqué dans la pathogénie de la MC, augmente l'activation de NF-κB pouvant expliquer l'inflammation intestinale épithéliale. De plus, Ils observent que la nicotine pouvait augmenter l'activité inflammatoire de la voie NF-κB chez les patients atteints de MC en présence de SLCO3A1(83)

b. Effet sur la voie anti-microbienne

Ces études sont en lien avec les précédentes puisqu'elles impliquent la défense cellulaire contre des agents pathogènes.

L'impact négatif et immunosuppresseur du tabagisme se manifesterait aussi sur les macrophages, en diminuant leurs activités bactéricides et bactériostatiques (63).

Sher et al., à partir de biopsies de muqueuse intestinale de patients atteints de MC, ont retrouvé une diminution des concentrations en IL-8 chez les fumeurs comparé aux non-fumeurs.

Récemment, *Bergeron et al.*, ont étudié les effets de la fumée de cigarette sur les fonctions des cellules sanguines mononuclées chez des sujets sains, atteints de MC ou atteints de RCH. Il a été mis en évidence que les cellules mononuclées des fumeurs atteints de MC étaient dysfonctionnelles et sécrétaient moins de cytokines telles que l'IL-8 comparé aux non-fumeurs, et que les patients sains ou patients atteints de RCH n'étaient pas affectées (73). On constate donc une différence au niveau de la sécrétion de cytokines entre les patients atteints de MC, RCH et sujets sains. De plus cette sécrétion implique **l'IL-8 qui joue un rôle important dans la détection d'agents anti-microbiens.**

Une altération de la réponse de l'hôte aux bactéries est un élément reconnu comme facteur majeur de la physiopathologie des MICI. Les mutations du gène NOD2/CARD15 souvent retrouvées chez les patients atteints de MC sont associées à une dysfonction de la réponse cellulaire au muramyl-dipeptide et à la réduction de la production des peptides antimicrobiens (*cf Partie I.III.A.4*). Ces effets sur la voie antimicrobienne pourraient être une explication plausible des effets divergents du tabagisme sur la RCH et la MC, sachant que l'on retrouve un taux d'interleukine 8 diminuée uniquement chez les patients fumeurs atteints de MC.

2. Implication du récepteur aux hydrocarbures aromatiques

Le récepteur aux hydrocarbures aromatiques est le seul récepteur aux dioxines connu. Les dioxines sont des polluants environnementaux ayant des propriétés immunomodulatrices importantes chez l'Homme.

Il a été mis en évidence que la fumée de cigarette contenait des dioxines et des espèces chimiques apparentées aux dioxines. Des souris AhR(-/-) ont montré une augmentation de la réponse inflammatoire à l'exposition de cigarette avec élévation du TNF- α et IL-6. Dans une étude de *Arsenescu et al.* on constate que les souris AhR(-/-) sont fortement sensibles à la colite induite par DSS et meurent rapidement, alors que les souris AhR (-/+) ont une atténuation de la réaction inflammatoire. Les auteurs suggèrent qu'une stimulation plus faible ou normale de la voie AhR permettrait une atténuation de l'inflammation et un effet protecteur. Ils ont ensuite étudié cette voie sur des patients atteints de MC, en utilisant des biopsies de côlon, où ils ont constaté que cette voie était surexprimée comparé aux sujets sains. **Une activation anormale de la voie AhR au niveau du mucus intestinal de patients atteints de MC pourrait entraîner une inflammation chronique.** Ces auteurs concluent en postulant qu'une modulation de la voie AhR par l'arrêt de la cigarette pouvait être une stratégie thérapeutique pour les patients atteints de MC (84).

Cependant d'autres études montrent que l'activation de AhR au niveau de l'intestin permettrait d'inhiber les voies inflammatoires. *Monteleone et al.*, montrent d'après des modèles animaux, que l'activation de la voie AhR inhibe l'inflammation du tractus gastro intestinal via l'IL-22. Ces mêmes auteurs étudient le niveau d'expression de l'ARN de AhR au niveau du mucus colique inflammatoire et non inflammatoire de patients atteints de MC, RCH et sains. Ils retrouvent un niveau d'expression de l'ARN de AhR diminué dans les tissus inflammatoires de patients atteints de MC par rapport aux tissus non inflammatoires. Ce niveau d'expression n'étant pas impacté chez les patients atteints de RCH ou chez les patients sains. Ils mettent aussi en évidence au niveau des cellules de la lamina propria des patients atteints de la MC, que les cellules T CD4+ et NK+ contiennent un niveau faible de AhR (85).

Ces études contradictoires peuvent être dues aux méthodes adoptées pour évaluer AhR, aux différences de statut tabagique des patients et contrôles et peut-être aussi aux types de dioxines contenues dans la fumée de cigarette. Le rôle de AhR dans les MICI nécessitent encore d'être approfondi malgré son lien avéré entre les facteurs environnementaux (dont le tabagisme) et le système immunitaire dans les MICI.

3. Etude du microbiote intestinal

Au cours des MICI, une dérégulation du microbiote intestinal est observé (dysbiose). Cette dysbiose se manifeste par une diminution de la biodiversité au sein du groupe des *Fermicutes* principalement, avec une baisse significative de *Faecalobacterium prausnitzii*. (cf. *Partie I. III.D*) (36) Bien que de nombreux facteurs environnementaux dont le régime alimentaire peuvent influencer le microbiote intestinal, seules quelques études récentes se sont intéressées à l'impact du tabagisme.

Benjamin et al. ont étudié l'impact du tabagisme sur le microbiote de 101 patients atteints de MC. Les auteurs ont montré d'après une analyse multivariée, que la cigarette semble avoir un effet significatif sur le microbiote chez les patients atteints de MC. Cette étude révèle que les fumeurs ont une augmentation de la proportion de *Bacteroides-Prevotella* par rapport aux non-fumeurs (38.8% vs 28.3%). Les patients sains qui fumaient ont eux aussi un niveau élevé de *Bacteroides-Prevotella* par rapport aux non-fumeurs (34.8% vs 24.1%). De plus, cette étude montre que les patients atteints de la MC ont un niveau plus élevé de *bifidobacteria* et un niveau plus faible de *F. prausnitzii* comparé aux patients contrôles (86).

Or une seconde étude de *benjamin et al*, a montré que les fonctions des cellules dendritiques pouvaient être influencées par le microbiote intestinal. Les cellules dendritiques IL-12 (+) coexistent plus fréquemment chez les patients atteints de MC qui ont un ratio plus important de *Bacteroides*. Elles peuvent être donc responsables d'une réaction inflammatoire locale, car ces cellules dendritiques IL-12 (+) vont orienter les Lymphocytes T CD4 naïf vers un profil TH1, et notamment la production d'interféron -gamma.

Une autre étude réalisée à partir de tissu muqueux inflammatoire prélevé sur 15 patients atteints de MC active au cours d'une résection chirurgicale, a montré que le nombre de *F.prausnitzii* était plus faible chez les fumeurs comparé aux non-fumeurs. Il a été mis en évidence qu'un faible taux de *F.prausnitzii* au niveau du mucus iléal est associé à un risque plus important de récidives endoscopiques après une résection chirurgicale. Ceci peut être dû aux effets immunorégulateurs de cette souche, qui induit lors d'étude in vitro, une réduction de la production d'IL 12 (pro-inflammatoire) par les cellules du sang mononucléées et une augmentation de la libération d'IL-10 (anti-inflammatoire) (77).

Les études sur le microbiote et la MC sont relativement récentes et ne répondent pas encore à toutes les questions concernant l'impact du tabagisme. De plus, l'implication d'une dysbiose

dans la physiopathologie de la maladie est encore étudiée, s'agit-il d'une cause ou d'une conséquence de la maladie ? Ainsi l'impact du tabagisme sur le microbiote qui impacterait lui-même l'inflammation intestinale reste encore à étudier plus précisément. Mais il est aussi possible que la fumée de cigarette ait un impact direct sur le microbiote et de ce fait sur la maladie.

4. Etude de l'expression des gènes

Une étude de 2009 réalisée par *Nielsen et al.* montre que le tabagisme augmente l'expression de gènes (RNF 138, STEAP3 et MT2A) impliqués dans la pathogénèse de la MC sur des biopsies de mucus colique de côlon descendant de patients fumeurs et non-fumeurs (73). La surexpression de RNF138 entraîne des anomalies au niveau d'une voie de signalisation essentielle (Wnt/ β -caténine) responsable de la prolifération et/ou différenciation normale du mucus au niveau de l'intestin grêle et du côlon. Des anomalies de cette voie ont montré qu'elle jouait un rôle pivot dans l'oncogénèse, notamment les cancers colorectaux.

Par conséquent, **une surexpression de ce gène chez les patients fumeurs atteint de MC peut être l'un des facteurs responsable d'un plus mauvais pronostic clinique par rapport aux patients malades non-fumeurs.** Les deux autres gènes surexprimés, STEAP3 et MT2A, sont respectivement impliqués dans la genèse des tumeurs, en contrôlant le cycle cellulaire et l'apoptose et dans l'induction de l'apoptose (87).

5. La microvascularisation

Des modifications de la microcirculation de la paroi intestinale jouent un rôle précoce et essentiel dans la pathogénie de la MC. Depuis 1989, grâce à une étude de *Wakefield et al.* il a été mis en évidence que la MC s'accompagnait de lésions vasculaires chroniques développées au contact de la sous-muqueuse et de la séreuse (88). De plus, il a été suggéré que l'occlusion des microvaisseaux pouvait entraîner la formation d'ulcérations, fistules et même des granulomes (89).

Le tabac est un facteur de risque d'athérosclérose, il a été montré qu'il induit des lésions morphologiques au niveau des cellules endothéliales, ces lésions sont associées à la formation de microthrombus, à la diminution de synthèse des prostacyclines, et à l'augmentation des

capacités d'agrégation plaquettaire (90). **Cet effet procoagulant du tabac favoriserait la survenue de microthromboses au niveau des vaisseaux mésentériques et donc aggraverait les lésions de la MC.** De plus, s'ajoute une augmentation du taux de monoxyde de carbone chez les fumeurs induisant une ischémie qui favoriserait et/ou aggraverait ces anomalies de la microvascularisation intestinale (61).

On retrouve donc une aggravation des lésions de la muqueuse intestinale ainsi qu'un risque de complications perforantes/ fistulisantes.

6. Les radicaux libres

La maladie de Crohn est caractérisée par une diminution de son potentiel antioxydant (60). De plus, fumer est associé à une augmentation des capacités à générer des radicaux libres et à une diminution également des capacités antioxydantes.

Les dommages intestinaux et l'inflammation sont aussi associés à la présence du stress oxydatif, causé par la présence d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) tels que l'anion superoxyde (O_2^-) et/ou le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Ces espèces sont produites par des voies biochimiques incluant plusieurs enzymes : la xanthine oxydase (XO), l'oxyde nitrique synthétase (iNOS). Mais en contrepartie, il existe un système antioxydant qui inclue la superoxyde dismutase (SOD) ou le glutathion (GSH), ils permettent l'élimination des espèces réactives de l'oxygène et permettent de protéger les cellules du stress oxydatif. Tous ses mécanismes se régulent afin qu'il n'y ait pas d'effet pro ou anti oxydant trop important et évitent les dommages tissulaires, cellulaires et au niveau de l'ADN. Cependant, la fumée de cigarette peut interférer avec ces mécanismes et causer de nombreux dommages. De plus, la cigarette elle-même contient un nombre important de ROS. Dans la cigarette, il faut considérer deux phases : la phase vapeur riche en oxyde nitrique, ions superoxyde et la phase particulaire riche en métaux, jouant eux aussi un rôle pro-oxydant (74).

Les études animales vues précédemment sur les effets de la fumée de cigarette sur les colites induites par substances chimiques permettent de montrer l'impact du tabagisme sur le stress oxydatif. En effet, l'étude *de Guo et al*, à partir d'une colite induite par TNBS, montre que le tabagisme passif augmente l'activité de la MPO (myéloperoxydase), iNOS(oxyde nitrique synthétase) mais diminue l'activité de la SOD (superoxyde dismutase) au niveau colique (91). Il a aussi été mis en évidence une augmentation de l'activité de la SOD du côlon après utilisation du TNBS, mais qui s'atténuait après exposition à la fumée de cigarette. Cela implique

que la fumée de cigarette diminue les capacités d'élimination des ROS au niveau du tissu colique (63). De plus, l'activité de iNOS au niveau du jéjunum est augmentée après administration de nicotine pouvant amener donc à une production d'oxyde nitrique et a une élévation du stress oxydatif au niveau de l'intestin grêle (74).

Ces effets montrent l'impact délétère du tabagisme sur la MC. Ainsi le tabac augmentant la peroxydation des lipides (oxydation des lipides insaturés entraînant des dommages tissulaires) et générant des radicaux libres, entretient les lésions inflammatoires muqueuses dans le cadre de la MC (60).

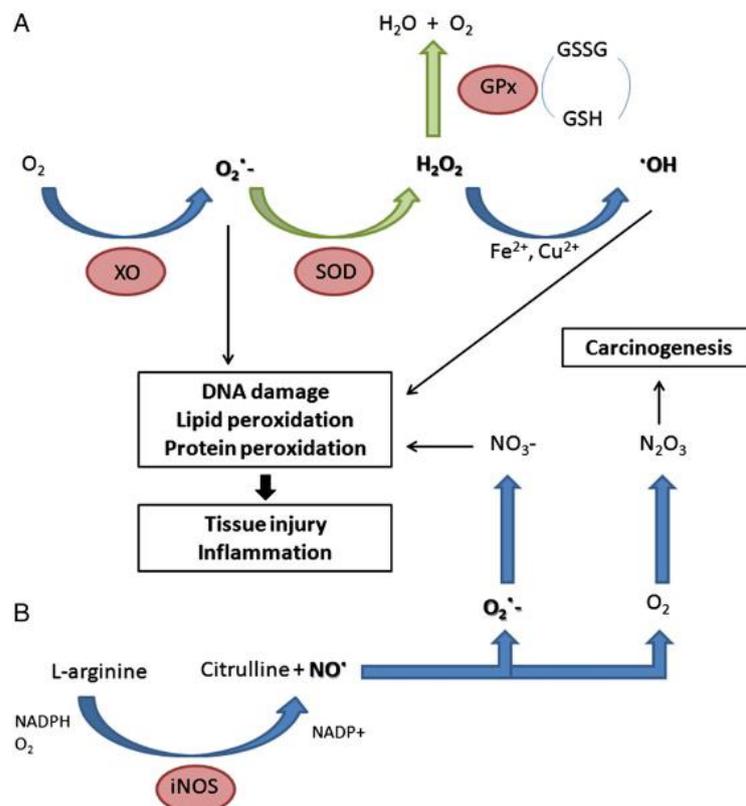


Figure 9. Les effets du stress oxydant sur l'inflammation d'après *VERSCHUERE et al.*

D. Les effets « protecteurs » du tabagisme sur la RCH

1. Les effets immunosuppresseurs de la nicotine

Beaucoup d'études se sont intéressées aux effets de la nicotine sur la RCH car elles possèdent des propriétés immunomodulatrices. La nicotine possède des effets immunosuppresseurs sur les lymphocytes et les macrophages. Les animaux traités de façon chronique par la nicotine montre une diminution significative de la réponse des anticorps et la prolifération des cellules T, ceci étant aussi observé lorsque les animaux sont soumis à la fumée de cigarette. Ces études explorant les effets immunosuppresseurs sur des animaux traités par nicotine, montre qu'il y a une dysfonction de la transmission du signal via le récepteur aux antigènes entraînant une anomalie de la prolifération des lymphocytes T.

La nicotine peut influencer le système immunitaire par son action sur le système nerveux central, incluant deux voies : l'axe hypothalamo-hypophysaire (synthèse des glucocorticoïdes) et le système nerveux autonome, qui connecte le cerveau directement aux viscères, incluant le tissu lymphoïde par l'innervation sympathique et parasympathique. Le système nerveux parasympathique a été appelé « la voie anti-inflammatoire cholinergique » régulant la réponse immunitaire innée.

Les récepteurs nicotiques à l'acétylcholine (nAChR) jouent un rôle important dans la régulation de l'inflammation et la fonction cellulaire. La sous unités $\alpha 7$ de ce récepteur influence les réactions immunitaires, les médiateurs de l'inflammation, incluant les macrophages humains et les cellules dendritiques. Une stimulation de ces récepteurs (nAChR $\alpha 7$) par l'acétylcholine ou la nicotine diminue **la libération de TNF- α par les macrophages.**

Il est difficile de savoir si cet impact sur les macrophages apporte un effet protecteur réel dans la RCH, cependant cette action immunosuppressive sur ces derniers reste délétère pour la MC car on retrouve une altération de la défense antimicrobienne.

Un article récent (2015) propose une nouvelle hypothèse concernant les effets protecteurs du tabagisme dans la RCH grâce aux récepteurs nAChR $\alpha 7$. Les cellules épithéliales intestinales expriment le récepteur nAChR $\alpha 7$, donc les auteurs ont cherché à comprendre comment la nicotine pouvait participer à l'homéostasie des cellules épithéliales intestinales. En utilisant des cellules d'adénocarcinome humain HT-29, ils mettent en évidence que la nicotine, provoquant

un afflux de Calcium Ca^{2+} extracellulaire après stimulation du récepteur nAChR $\alpha 7$, induit une espèce réactive de l'oxygène (ROS) mitochondriales. Cette dernière est associée à un Stress du réticulum endoplasmique mitochondriale. Cela se traduit par une activation de la caspase-3, qui à son tour induit une apoptose. En parallèle, la nicotine (probablement via ROS et libération de Ca^{2+}) entraîne une surrégulation de Cox-2 et une production de Prostaglandines E2 (PGE_2) qui participe au contrôle de l'homéostasie cellulaire en régulant l'apoptose et l'autophagie. De ce fait, il propose une nouvelle hypothèse pour expliquer les différences observées entre la RCH et la MC en réponse à la nicotine. Celle-ci pourrait exercer d'une part son action protectrice sur la RCH par la stimulation de l'autophagie. D'autre part, chez les patients atteint de MC, où l'on retrouve des anomalies génétiques concernant le processus d'autophagie (cf PARTIE I) la nicotine est incapable d'induire le processus d'autophagie et par conséquent il y a production d'inflammation (voir figure 9) (92).

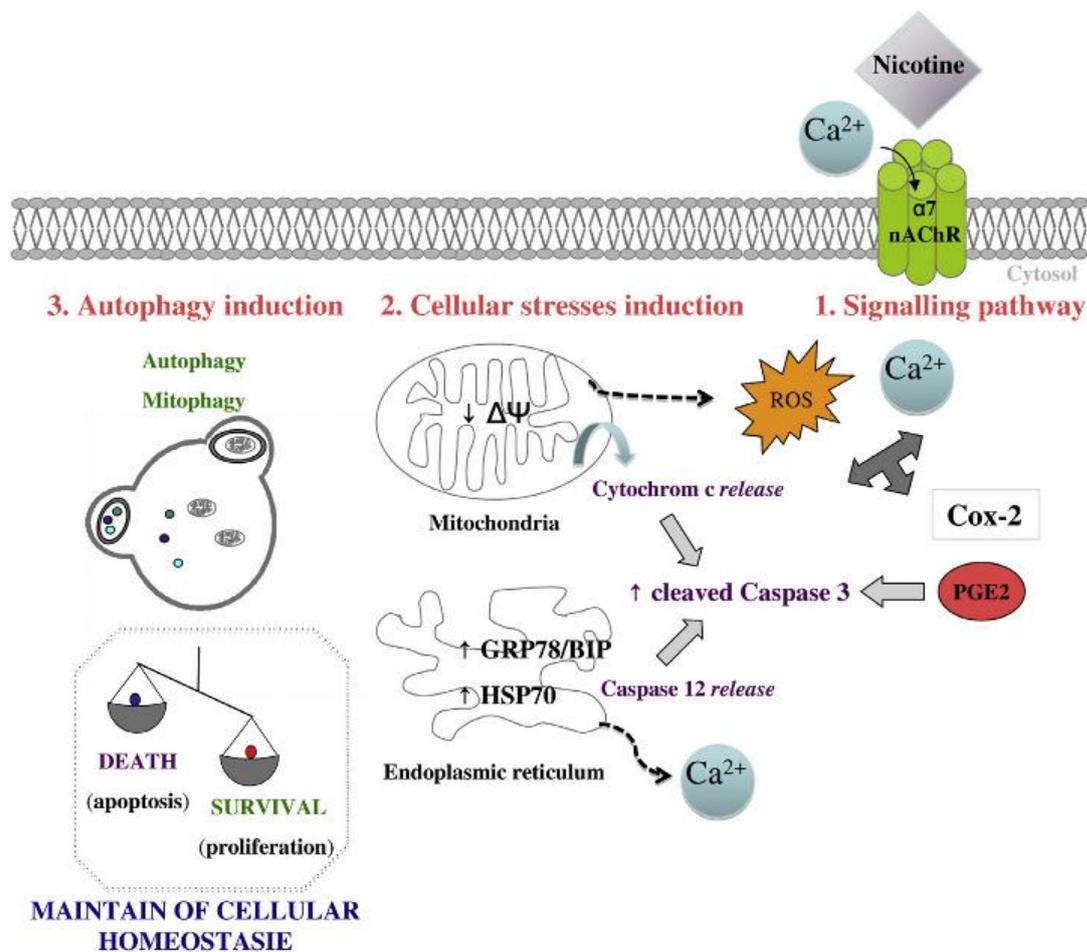


Figure 10 : Rôle de la nicotine sur l'homéostasie cellulaire d'après Pellissier-Rota et al.(92)

L'épithélium intestinale a la capacité de se renouveler tous les 4-5 jours ce qui entraîne la production d'environ 10 milliards de nouvelles cellules chaque jour. Ce renouvellement est nécessaire au maintien de son homéostasie. La muqueuse intestinale est ainsi un écosystème complexe qui peut être dérégulé à cause d'un facteur extérieur. C'est pour cela, qu'une régulation de l'apoptose et de l'autophagie est « bénéfique » alors que toute modification de cet équilibre peut aboutir à l'induction d'une réaction inflammatoire.

Au niveau cytokiniques, la nicotine affecte certains médiateurs de l'inflammation : in vitro, elle peut diminuer la synthèse de cytokines pro-inflammatoires produite à partir des cellules mononucléées chez l'homme telles que l'IL-2 et TNF- α . In vivo, la nicotine a montré qu'elle pouvait diminuer la synthèse de molécules pro-inflammatoires telles que l'IL-1b et TNF- α au niveau du mucus colique de souris ainsi que la production d'eicosanoïdes. Les fumeurs atteints de MC ont une diminution significative du niveau de cytokines au niveau du mucus, spécifiquement IL-1b et IL-8. Les effets bénéfiques du tabac ont été associés à une diminution de l'expression de l'IL-8 chez les patients ayant une RCH active (93).

Lors d'études animales vues précédemment, il a été mis en évidence que les lésions causées par une colite induite par DNBS, étaient améliorées chez les rats soumis à un tabagisme passif impliquant des changements de cytokines au niveau du côlon. L'augmentation du niveau de leucotriènes B₄, TNF- α , IL-1 β et IL-6 sont atténués. Cependant, la diminution de l'IL-10 au cours de la RCH est préservée (94).

L'inflammation causée par les eicosanoïdes jouerait un rôle important dans la pathogénie de ces maladies. La nicotine a montré qu'elle pouvait réduire le niveau de prostaglandines F_{1 α} et F_{2 α} ainsi que l'acide hydroxy-eicosatétraénoïque (15-HETE) au niveau du mucus rectal chez le lapin. *Motley et al.* ont aussi détecté une réduction des eicosanoïdes du mucus colique telles que prostaglandine E, prostaglandine F_{1 α} et leucotriènes B₄, C₄, D₄ et E₄ chez des fumeurs non malades comparé aux non-fumeurs (63).

Il est donc considéré qu'une altération de la production de cytokines pro-inflammatoires expliquerait les effets protecteurs du tabagisme pour les patients atteints de RCH, car il y aurait une diminution de l'inflammation. Paradoxalement, la diminution de la production de certaines cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-8 seraient responsables d'un effet délétère pour les patients atteints de MC ? Alors pourquoi serait-il bénéfique pour la RCH ?

De plus, la plupart de ses études sont réalisées sur des modèles animaux, in vivo ou in vitro, qui ne sont pas toujours représentatifs de ce qui peut se produire réellement chez l'humain.

Nous avons vu précédemment que les études réalisées avec des colites chimio-induite sur modèles animaux donnaient des résultats contradictoires qui ne permettaient pas de conclure sur un effet « protecteur » du tabagisme sur la RCH.

Pour finir, Il a souvent été suspecté que le principal métabolite responsable de l'impact du tabagisme sur la RCH soit la nicotine et ses effets immunosuppresseurs. Cependant, il n'y a pas de preuves absolues que la nicotine soit le seul composant actif de la cigarette impactant la RCH. (94)

2. Etude sur le mucus colique

Une des hypothèses les plus anciennes concernant les effets protecteurs du tabagisme sur la RCH est l'implication de la nicotine sur le mucus colique et les patients atteints de MICI. En effet, les patients atteints de la RCH ont montré une production de mucus colique qualitativement et quantitativement anormale (*Podolsky et al. 1984*). Cependant la nicotine augmenterait la production de mucine par l'épithélium colique, production qui est justement diminuée chez la muqueuse malade du patient atteint de RCH, mais pas dans la MC.(60) Déjà en 1994, *Zijlstra et al.* ont examiné les effets de la nicotine sur la muqueuse rectale ainsi que le niveau d'eicosanoïdes chez le lapin. L'épaisseur du mucus sur la muqueuse rectale était significativement diminuée par des faibles doses de nicotine mais augmentée par de fortes doses. Tous les niveaux d'eicosanoïdes étaient réduits par la nicotine. Les auteurs ont suggéré que la nicotine devait influencer la RCH par son action sur les eicosanoïdes de la muqueuse et la sécrétion de mucus à sa surface (95).

Deux ans plus tard, *Pullan et al.* rapportent une couche de mucus plus mince au niveau du rectum et du côlon descendant chez les patients atteints de RCH comparé aux patients sains (fumeurs et non-fumeurs). A partir d'échantillon de biopsies rectales de patients atteints de RCH non-fumeurs, a été mise en évidence une synthèse diminuée des glycoprotéines coliques par rapports aux patients fumeurs atteints de RCH ou les sujets contrôles. De plus, *Finnie et al.*, ont trouvé une augmentation in vitro de la sécrétion des glycoprotéines du mucus (mucines) en présence de nicotine.

Cependant, *Louvet et al.* n'ont pas retrouvé d'impact de la nicotine transdermique sur l'expression des gènes codant pour les mucines chez les patients atteints de RCH (63). *Cope et al.* n'avaient pas retrouvé de différence significative entre la production de mucus chez les

patients fumeurs atteints de RCH comparé aux groupes contrôles. Il existe donc des divergences entre les études.

3. Etude sur la perméabilité et la motilité intestinale

En 1986, *Jenkins et al.* mettaient en évidence que la perméabilité intestinale était augmentée chez les patients atteints de RCH (95) . Cette perméabilité serait causée par une détérioration de la barrière épithéliale et une altération des jonctions serrées (73). *Prytz et al.* ont montré que les fumeurs sains avaient une réduction de la perméabilité à l'acide acétique tetra diamine éthylène marqué au chrome 51 comparé aux non-fumeurs. Les auteurs ont alors suggéré que la cigarette pouvait « **limiter cette perméabilité intestinale** » et ainsi conférer ses effets protecteurs sur la RCH en évitant le passage de molécules exogènes néfastes au côlon (95).

Ce lien entre perméabilité intestinale, RCH et tabac rejoint aussi l'étude sur le mucus colique car une augmentation de la production de mucus par l'épithélium colique permettrait de réduire sa perméabilité. *McGilligan et al.* ont étudié les effets de la nicotine et ses métabolites sur l'intégrité des jonctions serrées au niveau des cellules CACO-2. Il semblerait que la nicotine peut significativement augmenter l'expression des protéines occludine et claudine-1, qui sont associées à la formation des jonctions serrées. *Ainsi la nicotine pourrait protéger de la RCH en diminuant la perméabilité de l'épithélium intestinal* (73).

Paradoxalement, une étude in vivo utilisant l'excrétion urinaire de ⁵¹Cr-EDTA pour évaluer la perméabilité de l'intestin grêle chez 50 patients fumeurs et 50 patients non-fumeurs, a montré que **cette perméabilité était identique entre les fumeurs et non-fumeurs**. Cependant les fumeurs étaient protégés de l'augmentation de la perméabilité intestinale causée par un traitement à l'indométacine (anti-inflammatoire non stéroïdien qui augmente cette perméabilité) comparé aux non-fumeurs (110% vs 156 %). Cette étude n'est donc pas en accord avec celle de *Prytz et al* (96). Les auteurs se sont donc heurtés à la complexité de la relation perméabilité intestinale, tabac et MICI. Ils n'ont d'ailleurs pas trouvé d'explications claires quant à l'effet protecteur du tabagisme sur la perméabilité induite par l'indométacine.

Une autre étude incluant 32 patients atteints de RCH et 50 patients contrôles, rapporte que les patients fumeurs atteints de RCH ont une perméabilité intestinale plus élevée que les sujets

contrôles (77). L'impact du tabagisme sur la perméabilité intestinale chez les patients atteints de RCH nécessite encore d'être éclaircie.

La nicotine a aussi été étudiée pour son impact sur la RCH en réduisant le tonus des muscles lisses ainsi que leur contractilité. La fumée de cigarette et la nicotine ont montré qu'elles pouvaient affecter la motilité à différents endroits du tractus gastro-intestinal. In vivo, *Green et al.* ont mis en évidence que l'injection intraluminale d'une solution de nicotine chez des patients atteints de RCH et volontaires sains, entraîne une diminution à la fois sur le tonus musculaire et l'activité contractile au niveau du côlon sigmoïde chez les patients sains et atteints de RCH (97). Les mêmes auteurs en 2000, réalisent une étude in vitro sur les effets de la nicotine sur l'activité des muscles lisses sur des « bandes » de muscle circulaire obtenues à partir de la muqueuse du côlon sigmoïde de patients atteints de RCH. Ils ont mis en évidence que la nicotine réduisait l'activité du muscle circulaire, particulièrement grâce à la libération d'oxyde nitrique (98). Les études animales ont aussi montré que la nicotine produisait une relaxation des muscles lisses par la libération de NO (93). Ces études pourraient expliquer l'observation faite par certains patients ayant pris de la nicotine en patches pour la RCH active : amélioration des symptômes car moins de diarrhée et moins de douleurs abdominales (93). Cependant, ces études sont aussi controversées.

4. La microcirculation

Dans la RCH, il a été observé une augmentation anormale du flux sanguin rectal (60). En 1990, *Srivastava et al.* observent que le flux sanguin rectal était significativement réduit la première heure après la consommation de cigarette. Cela serait dû aux effets vasoconstricteurs induits par la nicotine associés à une augmentation transitoire de la pression sanguine. La réduction du flux sanguin pourrait causer une diminution de la quantité de médiateurs inflammatoires au niveau de la surface de la muqueuse, ce qui réduit la réponse inflammatoire et les symptômes. D'une certaine manière, la nicotine améliorerait la protection de la muqueuse, en augmentant par exemple la production de mucus (95). Un ralentissement du flux sanguin par le tabagisme, lors de la RCH et non la MC, pourrait participer à l'effet protecteur de la cigarette dans cette maladie.

5. Etude du lien entre Tabac, RCH et détoxification des xénobiotiques

Des chercheurs français se sont intéressés à l'implication du système de détoxification des xénobiotiques sur les patients atteints de RCH et l'influence des facteurs environnementaux tels que le tabac. Bien que la localisation des biotransformations se trouve en majorité dans le foie, la paroi intestinale joue elle aussi un rôle important dans cette détoxification. Le côlon est exposé à une multitude d'agents chimiques (les xénobiotiques) tels que les médicaments, les additifs alimentaires, les polluants, etc. Par conséquent, le bon fonctionnement du système de détoxification est primordial pour la protection de la barrière intestinale.

Parmi les 244 gènes de détoxification codant pour les enzymes de Phase I, Phase II, ainsi que les transporteurs et récepteurs nucléaires retrouvés dans le côlon, 65 gènes se retrouvent sous exprimés chez les patients atteints de RCH par rapports aux sujets sains ou patients atteints de MC. Quelques études sur modèles animaux ou biopsies de patients atteints de MICI, ont suggéré qu'une déplétion en enzymes de détoxification pourrait être responsable de l'initiation et/ ou progression de la RCH. Cependant toutes les études sur l'implication du système de détoxification des xénobiotiques ont porté le plus souvent sur une faible quantité de gènes. De plus, aucune étude n'avait exploré l'effet du tabagisme sur les gènes de détoxification chez l'homme. Lors de cette étude, les auteurs ont observé que la grande majorité (45/65) des 65 gènes dérégulés au cours de la RCH avaient leur expression inversée sous l'influence du tabac. ***Cette observation suggère que le tabac pourrait moduler l'expression des gènes de détoxification au niveau de la muqueuse colique et permettre la normalisation de leur « sous expression » présente dans la RCH.*** Cette restauration de l'expression des gènes proche de celles des contrôles sains montre que le tabac pourrait exercer son rôle protecteur en augmentant les capacités de détoxification de la muqueuse.

Cette étude indique que le tabac est un facteur environnemental modulant les capacités de détoxification de la muqueuse colique. Il serait capable de contrebalancer les capacités de détoxification altérées, au niveau de la muqueuse non inflammatoire, des patients atteints de RCH. (99)

Ces auteurs se sont aussi intéressés à une autre voie de détoxification dépendante de AhR. Dans leur étude précédente, ils montraient l'existence d'une dérégulation du réseau de gènes de détoxification au cours de la RCH, mais ils avaient retrouvé aussi une répression de la voie de signalisation AhR. Ils ont donc réalisé une étude ayant pour but d'établir une relation entre l'activation de la voie AhR par le benzo[a]pyrène (BaP), un constituant important de la fumée

de cigarette et le stress du réticulum endoplasmique (RE). Ils ont réalisé leur étude sur des modèles de cellules intestinales et chez des souris IL-10/NOX1^{ko}. Ces dernières sont un modèle de souris élaboré dans leur laboratoire qui a la particularité de modéliser au mieux la RCH humaine avec une inflammation spontanée superficielle, continue, purement colique, débutant dans le rectum, associée à une perte de mucosécrétion, à des abcès cryptiques, évoluant vers une cholangite sclérosante et répondant au traitement habituel de la RCH. De plus, ce modèle de souris a une colite caractérisée par un défaut de résolution du stress du RE (100) . Au cours de leur étude, ils ont observés qu'un traitement à de faibles doses de BaP pouvait atténuer une colite chez des souris IL-10/NOX1^{ko}. ***Considérant qu'il y a la présence d'un stress du réticulum endoplasmique au niveau des cellules épithéliales de patients atteint de RCH, ils ont montré que l'activation de AhR pouvait réduire le stress du RE et la sécrétion d'IL-8 in vitro et donc réduire l'inflammation.*** (101)

Ces nouvelles données rendent compte de l'importance des facteurs environnementaux par l'implication du système de détoxification des xénobiotiques et permettent d'entrevoir une explication concernant l'impact protecteur du tabagisme sur la RCH.

Nous pouvons constater que les pistes de recherche concernant l'impact du tabagisme sur ces pathologies sont très diverses : système immunitaire, motilité intestinale, microcirculation microbiote intestinal ... sans pour autant retrouver des explications claires. Il est difficile à l'heure actuelle de savoir laquelle ou lesquelles de ces hypothèses physiopathologiques pourrai(en)t expliquer cette ambivalence d'effet entre la RCH et la MC. Pour chacune de ces pathologies, il n'est pas impossible que l'ensemble de ces mécanismes coexiste ? La variabilité interindividuelle et la complexité de ces mécanismes rend difficile toutes conclusions.

III. Les effets du tabagisme sur la maladie

Les études épidémiologiques permettent de dire : le tabac favorise la survenue de la MC et aggrave ses symptômes mais protégerait de la RCH. La RCH survient 2.5 fois moins chez les fumeurs, réduisant le risque de 40% par rapport aux sujets n'ayant jamais fumé. La MC survient deux fois plus souvent chez les fumeurs, 50 à 60% des patients sont fumeurs au moment du diagnostic (9).

A. Concernant la MC

1. Les effets du tabagisme au cours de la maladie de Crohn

a. Au niveau symptomatique

Holdstock et al ont été les premiers à mettre en évidence que les fumeurs atteints de MC connaissent plus de rechutes, avaient des douleurs abdominales plus importantes, un risque d'hospitalisations plus important et des interventions chirurgicales plus nombreuses par rapport aux non-fumeurs (63). D'autres études se sont intéressées aux conséquences cliniques des effets du tabac dans les MICI. *Russel et al.* ont évalué la qualité de vie de femmes souffrant de MC à l'aide du questionnaire Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), cette étude rapporte que les femmes continuant à fumer ont une moins bonne qualité de vie avec des symptômes intestinaux et généraux plus importants (surtout chez la femme jeune) ainsi que des troubles émotionnels(102).

b. Au niveau topographique

Concernant la topographie et les formes cliniques de la MC impactées par le tabagisme, certaines études divergent. Fumer a été associé à un risque élevé de localisation iléale et une atteinte colique moins importante (102). Cependant *Cosnes et al*, ne trouvent pas cette corrélation entre tabagisme et localisation de la maladie, ainsi que *Tobin et al* et *Zabana et al.*(103). En 1995, *Politi et al*, a montré que dans la population juive on retrouvait un lien entre

tabagisme et formes fistulisantes .La présence de fistules et d'abcès est plus importante chez les fumeurs que chez les non-fumeurs d'après une étude de *Lindberg et al.*(79) Deux autres études de 2003, montrent que le tabagisme est associé à une augmentation de la prévalence de formes fistulisantes ou sténosantes et à une moindre prévalence des formes purement inflammatoires. Cependant, dans l'étude de *Loftus et al.* en 2002, les fumeurs ont plus souvent des formes inflammatoires pures que des formes sténosantes ou fistulisantes.(61)

c. Au niveau de l'évolution de la pathologie

Chez les fumeurs, l'évolution de la MC est aggravée par rapport aux non-fumeurs. On retrouve un risque augmenté de poussées (RR : 1.35) et une activité accrue de la maladie. *Karczewski et al* en 2014 mettent en évidence que la proportion de patients asymptomatiques (score Crohn disease Activity Index <150) est d'autant plus importante que la consommation tabagique du patient est moindre : on retrouve 44% de patients asymptomatiques chez les ex-fumeurs, 30,8% chez les sujets n'ayant jamais fumé et 9.1% chez les fumeurs. Cette étude montre que les patients fumeurs ont tendance à avoir une maladie plus grave que les anciens fumeurs ou non-fumeurs et un taux d'hospitalisation plus important (à partir de la deuxième hospitalisation : 39.4%) (59) . *Cosnes et al.* en 1999, montrent que 46% des fumeurs ont présenté une poussée de leur maladie contre 30% chez les non-fumeurs et 23% chez les anciens fumeurs. Ce risque de poussée serait soumis à un effet dose dépendant et retrouvé à partir d'une consommation de 15 cigarettes par jour (61). Dans l'étude de *Seksik et al.* les « petits » fumeurs (1 à 10 cigarettes /jour) ont une évolution plus sévère de leur maladie par rapport aux non-fumeurs. Le taux d'hospitalisations que l'on soit « petit » ou « gros » fumeur est augmenté par rapport aux non-fumeurs et montre donc que le tabagisme est néfaste quel que soit la dose. Concernant l'impact du tabagisme sur le risque de récurrence, on constate une augmentation du taux de récurrence de la maladie ainsi qu'un risque plus élevé de résection intestinale, ou du besoin d'une nouvelle intervention chez le patient déjà opéré. Sur l'ensemble des études portant sur l'effet du tabac et le risque de récurrence de MC, deux études n'ont pas montré de liens : *Medina et al.* ne retrouvent pas de corrélation significative entre tabagisme et taux de récurrences après chirurgie, et *Cosnes et al.* ne retrouvent pas de différence significative concernant le besoin en exérèse chirurgicale que ce soit la première ou seconde interventions (61)(103).

d. Au niveau des traitements médicamenteux

Les études portant sur l'impact du tabagisme et les besoins en traitement médicamenteux sont relativement nombreuses. Les besoins en corticoïdes sont augmentés chez les patients fumeurs. *Cosnes et al* montrent que les fumeurs ont un besoin plus important en corticoïdes et immunosuppresseurs par rapport aux non-fumeurs. Le besoin en immunosuppresseurs se retrouve tout de même significativement plus important chez les femmes que chez les hommes (RR = 2.61, RR= 0.77 respectivement) (103). Concernant les anti-TNF, *Nunes et al.* démontrent dans leur étude que les patients fumeurs atteints de MC ont, en dépit de l'utilisation d'immunosuppresseurs et anti-TNF, une maladie aggravée et une exigence thérapeutique plus importante que les non-fumeurs.(104) Une autre étude prospective réalisé avec 74 patients atteints de la MC traités par infliximab rapporte que les fumeurs sont significativement moins réceptif au traitement que les non-fumeurs (OR=0.22)(77). Cependant quelques études ne sont pas en accord avec tabagisme et augmentation des besoins en anti-TNF. L'étude espagnole Tabacrohn, montre que le tabagisme est un facteur prédictif indépendant de la nécessité d'utilisation des anti-TNF et de leur poursuite. Pour finir, un des effets délétères du tabagisme souvent retrouvé est le risque d'ostéoporose chez la femme atteinte de MC.

2. Les effets de l'arrêt du tabac

De nombreuses études ont montré que l'arrêt du tabac améliore l'histoire naturelle de la maladie de Crohn. Une étude prospective de *Cosnes et al*, sur 59 patients atteints de MC ayant arrêté de fumer après une intervention de sevrage a été publiée en 2001. Elle montre que les bénéfices de l'arrêt du tabac sont visibles un an après l'arrêt. En considérant le taux d'épisodes aigus et les besoins thérapeutiques, la sévérité de la maladie était identique entre les patients n'ayant jamais fumé et chez ceux qui avaient arrêté de fumer. Le risque de poussée de la maladie est diminué de 65% pour les patients ayant arrêté de fumer comparé à ceux qui ont continué. Figure 6. Les patients sevrés ont moins recours aux corticoïdes, et semblent ne plus avoir besoin d'augmenter les doses d'immunosuppresseurs ou de commencer ce type de traitement (67). Une autre étude de *Cosnes et al.* met en évidence que, parmi les patients qui ont arrêté de fumer au moins 1 an avant l'inclusion, le sevrage tabagique réduit de façon significative le recours à la chirurgie (103). *Cottone et al* montraient en 1994, que le risque de récives post chirurgicales

aux niveaux endoscopique et clinique chez les anciens fumeurs rejoignait celui des non-fumeurs après un an de sevrage (60).

Des études récentes démontrent l'impact positif de l'arrêt du tabac dans la MC : *Nunes et al.*, dans une étude de cohorte prospective incluant 573 patients atteints de MC, montre que les patients qui continuent à fumer ont un risque de rechute de la maladie plus important, mais que les patients qui arrêtent de fumer ont une incidence de rechute équivalente aux personnes n'ayant jamais fumé (105). La méta-analyse de *Mahid et al.* en 2006 ne retrouve pas d'association positive entre tabagisme et MC chez les anciens fumeurs (OR = 1.30) (58) et *Higuchi et al.* en 2012 trouvent une association positive entre tabagisme et MC chez les anciennes fumeuses mais moins importante que chez les fumeuses actuelles (Hazard ratio HR= 1.35, HR= 1.90 respectivement) (61).

Ces études sont des preuves robustes d'un effet bénéfique de l'arrêt du tabac dans la MC. L'effet de l'arrêt du tabac a la même efficacité que l'introduction d'un traitement immunosuppresseur. De plus, une étude de 2003, montrant un lien entre statut tabagique et efficacité de l'infliximab dans le traitement de la MC, met en évidence que les fumeurs sont moins répondeurs à un traitement par l'infliximab et sont susceptibles d'avoir plus de rechutes que les non-fumeurs (106).

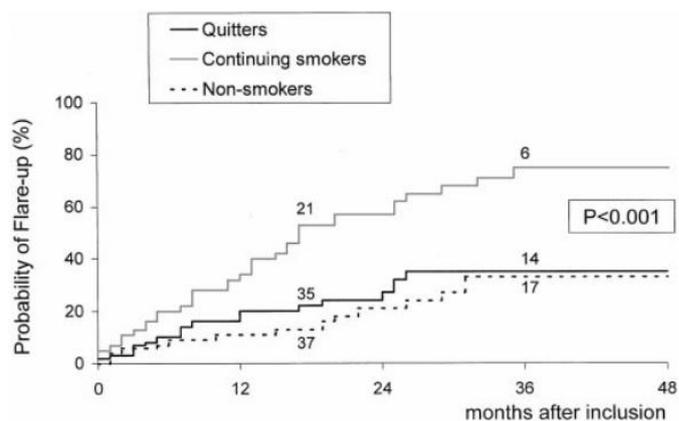


Figure 11. Courbes de Kaplan-Meier du risque de poussées chez les patients ayant arrêté de fumer, ceux qui ont continué à fumer et les non-fumeurs. Les chiffres sur les courbes indiquent le nombre de patients à risque dans chaque groupe à 18 et 36 mois après l'inclusion, respectivement. La valeur P se réfère à la comparaison entre les patients sevrés et ceux qui ont continué à fumer. Figure de *Cosnes et al.* 2001 (107)

Résumé des effets délétères du tabac au cours de la maladie de Crohn (61)(63)

- *Qualité de vie altérée, douleurs abdominales plus importantes*
- *Augmentation du risque de poussées, complications et récurrences*
- *Augmentation des hospitalisations et interventions chirurgicales*
- *Prises plus importantes de corticoïdes et immunosuppresseurs*

Une récente méta-analyse corrobore l'ensemble de ces effets et conclue que les fumeurs actifs atteints de MC ont plus de complications que les non-fumeurs : plus de poussées de la maladie (OR= 1.56 95 % IC 1.21-2.01) et notamment après chirurgie (OR=1.97 95% IC 1.36-2.85), ainsi que plus d'interventions chirurgicales (OR=1.68 95% IC 1.33-2.12).

L'arrêt du tabac améliore les symptômes et l'évolution de la maladie : les odd ratios retrouvés sont comparables à ceux des non-fumeurs. Dans le cas du risque de poussées de la maladie après une seconde intervention, l'OR est significativement diminué par rapport aux fumeurs (108).

B. Concernant la RCH

1. Les effets du tabagisme au cours de la rectocolite hémorragique

De nombreuses études se sont intéressées à l'impact du tabagisme au cours de la RCH étant donné son caractère protecteur vis-à-vis de la survenue de la maladie. Certaines études montrent une évolution de la maladie plus bénigne chez les fumeurs que chez les non-fumeurs, avec moins de poussées de la maladie, moins d'hospitalisations, un recours à la corticothérapie orale moindre et une diminution du nombre de colectomie. Cependant certains auteurs n'ont pas réussi à conforter ces données.

a. Au niveau symptomatique

La RCH supposée moins sévère chez les fumeurs, semble être associée à une diminution des symptômes. C'est le cas de l'étude de *Rudra et al.* qui montre une amélioration des symptômes chez 14 patients sur 30 qui fumaient 20 cigarettes par jour sur une période de 6 semaines. Ce groupe a été comparé à d'autres fumeurs dont les symptômes ne sont pas améliorés et qui fumaient 10 cigarettes par jour. *Green et al.*, dans une étude incluant 51 patients atteints de RCH, observent que 28 patients croient que fumer améliore leurs symptômes, et aucun ne ressent d'impact négatif du tabagisme sur leur pathologie (63). De plus, *Russel et al.* retrouvent moins de plaintes concernant leur maladie chez des hommes fumeurs modérés atteints de RCH que chez les non-fumeurs (102). Les fumeurs intermittents ont souvent rapporté une augmentation des symptômes au cours des périodes de sevrage mais une atténuation de ces derniers lorsqu'ils recommencent à fumer (109).

b. Au niveau topographique

Concernant la topographie des lésions, chez les patients avec une rectocolite à localisation distale au moment du diagnostic, une extension rétrograde de la maladie au cours du temps semble moins fréquente chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (94). Une étude rétrospective française incluant 556 patients atteints de RCH a analysé les différences d'évolution de la maladie entre fumeurs et non-fumeurs. Elle constate chez un sous-groupe de patients à atteinte limitée au début de l'entrée dans la cohorte, que la progression pancolique était réduite chez les fumeurs comparé aux non-fumeurs (14% contre 26% respectivement) (110). *Meucci et al.*, dans une étude cohorte de 273 patients, décrivent une extension proximale de la maladie chez 27.1% des patients. Le taux cumulé d'extension proximale est plus élevé chez les non-fumeurs, chez les patients ayant plus de trois rechutes par an et chez ceux nécessitant un traitement corticoïde ou immunosuppresseur (94).

Cependant toutes les études n'ont pas réussi à identifier un effet protecteur du tabagisme sur l'extension colique. *Pica et al.* ont étudié 138 patients ayant une proctite ulcéreuse (inflammation de l'anus et du rectum), une extension proximale était observée chez 30 % des patients. Cependant, les auteurs mettent en évidence que les habitudes tabagiques n'influencent pas la survenue de cette extension.

c. Au niveau de l'évolution de la maladie

Le tabagisme réduirait le taux d'interventions chirurgicales chez les patients atteints de RCH, notamment les colectomies. L'étude de *Mokbel et al* remarque qu'être un fumeur actif diminue le risque cumulatif sur 10 ans de colectomie de 0.42 à 0.32.(110) D'autres études viennent étayer cette hypothèse en faveur de l'impact positif du tabagisme tel que *Fraga et al* montrant que les non-fumeurs subissent plus de colectomies que les fumeurs, ou *Odes et al* rapportant qu'un tabagisme actif protège du risque d'interventions chirurgicales. (109) En complément, dans une méta-analyse incluant 1489 patients, on retrouve que le risque de colectomie est plus faible chez les fumeurs que chez les patients non-fumeurs (OR = 0.57)(64). *Heide et al*, étudiant 295 patients atteints de RCH, montrent que les fumeurs sont moins sujets à recourir à la colectomie comparés aux non-fumeurs (OR = 0.57).(94)

Cependant certaines études ne retrouvent ces observations. C'est le cas d'*Aldhous et al*, qui n'observent pas de différence dans le temps, du diagnostic de la maladie au passage à la colectomie, entre les fumeurs actifs et les non-fumeurs. Cependant il trouve que chez les anciens fumeurs la période entre le diagnostic et le recours à la colectomie est plus court que chez les non-fumeurs (108). De plus, *Boyko et al*, rapportent qu'il n'y a aucune différence du taux de colectomie que le patient soit fumeur ou non-fumeur. Deux méta-analyses récentes de 2015 et 2016 ont tenté de montrer l'impact du tabagisme sur le risque de colectomie. La première met en évidence une diminution significative du risque de colectomie chez les fumeurs (OR = 0.55 IC 0.33-0.91), cependant la deuxième trouve un odd ratio qui n'est pas significativement diminué chez les fumeurs (OR= 0.89 IC 0.62-1.26) (63).

Concernant le risque de rechutes, on retrouve l'étude de *Boyko et al*, qui rapportent un faible taux d'hospitalisation chez les fumeurs, et *Fraga et al*, qui montrent moins de rechute chez les patients qui commencent à fumer après le diagnostic (64). Une étude de cohorte incluant 771 patients atteint de RCH en Europe et suivis pendant 10 ans révèle un faible taux de rechute chez les fumeurs comparé aux non-fumeurs (Hazard ratio : 0.8) (94).

Cependant comme pour le risque de colectomies, des études n'identifient pas d'effets protecteurs du tabagisme sur l'évolution de la RCH. C'est le cas de *Moun et al* qui ne notent pas d'excès de risque d'opération ou de rechutes chez les fumeurs comparé aux non-fumeurs, ainsi que *Holdstock et al* et *Benoni and Nilsson et al* (63). Une autre étude plus récente (2014) réalisé par *Karczewski et al.* ne retrouve pas d'effets protecteurs du tabac sur la RCH.

Finally, it is important to underline that many studies have not succeeded in confirming the protective effects of smoking on the natural history of RCH.

d. Au niveau des traitements médicamenteux

L'impact du tabagisme sur les besoins en traitement médicamenteux est un sujet lui aussi controversé. On retrouve des études mettant en avant une diminution du besoin en corticoïdes et traitement immunosuppresseur chez les patients fumeurs comparé aux non-fumeurs ou aux anciens fumeurs. En revanche, une étude espagnole ayant porté sur 60 patients atteints de RCH dépendants aux corticoïdes qui ont commencé un traitement par thiopurine, a révélé que fumer n'a pas d'impact sur la réponse au traitement. Mais elle montre que fumer augmente le risque d'arrêt des thiopurines à cause d'effets indésirables : il est donc important d'informer les patients sur un arrêt du tabagisme lors de la prise de thiopurines. Une autre étude incluant 47 patients sous Infliximab ne démontre pas que fumer affecte le traitement (77).

Une relation dose-dépendante entre le tabagisme et la RCH a été retrouvée dans certaines études. En effet, elles rapportent que les « gros » fumeurs ont moins de lésions macroscopiques et histologiques sur les coloscopies, comparées aux fumeurs « légers », anciens fumeurs et non-fumeurs (109). Pour finir, une association entre le statut tabagique et la cholangite sclérosante primitive a plusieurs fois été mise en avant. En effet, il s'agit d'une atteinte inflammatoire et fibrosante chronique des voies biliaires fortement associée à la RCH, et retrouvée particulièrement chez les patients non-fumeurs. On retrouve un Odd ratio significativement diminué chez les fumeurs actifs (OR =0.35) comparé aux patients n'ayant jamais fumé (OR=0.76).(63)

2. Les effets de l'arrêt du tabac

Déjà en 1989, *Calkins et al* mettaient en évidence que l'arrêt du tabac augmentait le risque de développer une RCH par rapport à la population non-fumeurs (OR=1.64) (57).

Une étude prospective française de 2001 a suivi 32 patients atteints de RCH qui arrêtent de fumer comparé à 32 non-fumeurs et 32 patients qui ont continué à fumer, appariés pour l'âge

et pour le sexe. Après l'arrêt du tabac, il a été mis en évidence que la maladie était plus active (54 vs 35%), les hospitalisations étaient plus importantes (9 vs 4 %) ainsi que le recours à des traitements médicamenteux (corticoïdes 3 vs 13%) chez les patients qui ont arrêté de fumer. L'utilisation d'immunosuppresseurs est plus importante chez les non-fumeurs et chez ceux qui ont arrêté de fumer comparé à ceux qui ont continué à fumer. **Cependant il n'y a pas de différence sur le taux de colectomie.** Cette étude permet de montrer que la sévérité de la maladie augmente après le sevrage tabagique (111).

Peu d'études sur l'impact de l'arrêt du tabac chez des patients atteints de RCH ont été réalisées. Mais a contrario de l'étude précédente, *Fraga et al.* ne rapportaient aucune augmentation du nombre de poussée chez un groupe de patient atteint de RCH après l'arrêt du tabac. Cependant, cette étude a été réalisée sur un faible nombre de patients ce qui rend les résultats délicats à interpréter.

a. Arrêt du tabac et apparition de la RCH

D'autres études se sont intéressées au temps écoulé entre l'apparition des symptômes de la RCH et le sevrage tabagique. Une étude prospective de 2012 incluant plus de 200000 femmes sur une période de 30 ans, a montré que le Hazard ratio de développer la RCH sur une période de 2 à 5 ans après l'arrêt du tabagisme était de 3.06, et reste constamment élevé sur 20 ans (112).

Motley et al. ont réalisé une étude sur 154 patients atteints de RCH et ayant des antécédents de tabagisme, ils rapportent que 69.5% avaient cessé de fumer avant le diagnostic de RCH et que 52% des patients « anciens fumeurs » ont développé les premiers symptômes dans les 3 années qui suivent le sevrage avec un pic la première année. *Lindberg et al.* révèlent qu'un tiers des anciens fumeurs développent la maladie deux ans après l'arrêt du tabagisme et *Boyko et al.* trouvent une augmentation du risque d'être malade 48 à 71 mois après le sevrage (63). Une amélioration des symptômes ainsi qu'une maladie moins virulente sont rapportées chez les anciens fumeurs qui reprennent le tabagisme. Certains patients qui fument de façon intermittente, notent une aggravation des symptômes lorsqu'ils arrêtent de fumer, mais ceux-ci sont diminués lorsqu'ils refument (94). Les gros fumeurs (> 20 cigarettes par jour) sont ceux qui bénéficieraient le plus de cette reprise du tabagisme (111).

Il semblerait donc que les anciens fumeurs présentent une apparition plus tardive de la maladie par rapport à ceux n'ayant jamais fumé. Deux études ont permis d'observer que l'âge moyen

de début de la maladie chez les non-fumeurs était de 15.2 ans et de 16.1 ans pour ceux qui fument. Cependant ce phénomène ne semble apparaître que chez les hommes (109). Ces études décrivant une apparition tardive de la maladie chez les anciens fumeurs par rapport à ceux n'ayant jamais fumé, suggère donc un risque de rebond de la maladie en cas d'arrêt du tabagisme (112).

Résumé des effets du tabagisme sur la RCH :

Contrairement à la MC, les effets du tabagisme sur la RCH semblent beaucoup plus discutables et controversés.

Une étude récente réalisée en 2016 stipule que le tabagisme n'améliorerait pas l'histoire naturelle de la RCH. Il s'agit d'une méta-analyse qui regroupe l'ensemble des études de 1947 à 2015 portant sur le tabagisme et l'évolution naturelle de la RCH. Seize articles ont été éligibles pour réaliser l'étude.

Cette étude rapporte que comparé aux non-fumeurs:

- *Le risque de colectomie*
- *Les poussées de la maladie*
- *L'extension de la maladie, sa progression*
- *Le développement de pochites*

*Ne sont pas **significativement** diminués chez le fumeur. Les auteurs suggèrent qu'il n'y aurait pas d'impact du tabagisme **sur l'évolution de la RCH.***

*Dans cette étude, les auteurs montrent que 10.3% des patients fumeurs ont recours à une colectomie contre 18.9% pour les non-fumeurs. Cependant l'odd ratio n'est pas **significativement** diminué chez les fumeurs (OR = 0.89 ; 95% IC 0.62-1.26).*

Concernant le risque de colectomie entre fumeurs et anciens fumeurs, nous constatons d'après cette méta-analyse qu'il n'y a pas de différence significative sur le taux de colectomie (OR = 0.89 95% IC 0.56-1.42). Cependant il existe un risque de colectomies plus important si l'on est ancien fumeur comparé à un malade n'ayant jamais fumé (OR = 1.24 95% IC 0.89-1.73).

Concernant le risque de poussées de la maladie, cette étude montre que sur un total de 620 patients atteint de RCH, 48.1% des 160 fumeurs ont une poussée de la maladie au cours de leur suivi, alors que sur 460 non-fumeurs, 42% auront une poussée de la maladie (OR= 1.26 95% IC 0.65-2.44). Ces résultats montrent finalement un risque plus important de poussées de la

maladie dans la population de fumeurs mais ils ne sont pas clairement significatifs car les résultats divergent selon les études.

Pour le risque d'extension proximale de la maladie, bien qu'il y ait un OR de 0.57 95% IC 0.20-1.66, les auteurs considèrent qu'il y a trop peu d'études et que les résultats retrouvés doivent être confirmés.

Pour finir, d'après les auteurs, il n'y a pas de différence entre les fumeurs et non-fumeurs concernant le développement d'une pochite (OR =0.57 95% IC 0.21-1.53) (113).

Cette méta analyse montre d'après ces résultats que le tabagisme n'a pas un impact significatif sur la RCH, et que le nombre d'études sur les anciens fumeurs atteints de RCH est faible.

Nous ne retrouvons pas clairement d'impact positif du tabagisme sur la pathologie alors que ces auteurs ont réalisé le même travail sur la maladie de Crohn : ils ont retrouvé des résultats significatifs et ont confirmé que fumer est néfaste pour ces patients (108).

C. Les effets du tabagisme passif

Au regard de l'effet du tabagisme actif sur les MICI, certains auteurs se sont intéressés aux effets du tabagisme passif. Cependant, le faible nombre d'études ainsi que leurs divergences rendent l'interprétation de ces données difficiles.

En 1982, *Harries et al* ont été les premiers à faire part d'un lien possible entre l'exposition passive et le risque de développer une MICI.

Concernant la MC, *Roberts et al.* montrent dans leur étude une augmentation du risque de MC chez les enfants dont la mère a fumé pendant la grossesse (OR =2.04) (94). De plus, une étude sud-africaine de 2015 incluant 194 patients atteints de MC révèle que chez les fumeurs, l'exposition au tabagisme passif au cours des 5 premières années de la vie est associée positivement à une localisation iléocolique de la maladie (RR= 21.3) (114). Une autre étude menée par *Lashner et al.* retrouve une association positive entre exposition au tabagisme passif à la naissance et développement des MICI (OR = 3.02). L'effet est plus important pour la MC (OR =5.32) que pour la RCH (OR= 2.19). Cette étude montre aussi l'existence d'une association significative entre le tabagisme maternel à la naissance et le développement des MICI (OR= 2.09).(115).

Or la méta-analyse de *Jones et al.* réalisée en 2008 ne retrouve pas d'association entre l'exposition au tabagisme passif pendant l'enfance et le risque de développer la MC ou la RCH (OR poolés = 1.10 IC 95% 0.92-1.30, OR poolés = 1.01 IC 95% 0.85-1.20 respectivement). De même pour l'exposition prénatale au tabagisme passif et le risque de MICI, aucune association n'est retrouvée (MC : OR poolés = 1.10 IC 95% 0.67-1.80 ; RCH : OR poolés = 1.11 IC 95% 0.63-1.97). Cependant pour la MC, lorsque la mère est la seule source de tabagisme passif pendant l'enfance, une association positive est mise en évidence (OR poolés=1.31). Mais les auteurs mettent en garde sur l'interprétation de leurs résultats compte tenu du faible nombre d'études, de leur grande hétérogénéité et l'absence de validation du tabagisme par un marqueur biologique tel que la cotinine urinaire (116).

Un an plus tard, *van der Heide et al.* publie une nouvelle étude qui ne trouve pas d'effets bénéfiques du tabagisme passif sur la RCH et observe que les patients sujets au tabagisme passif ont une prévalence plus élevée d'atteinte iléale. Cette étude ne trouve pas non plus la présence d'effets délétères du tabagisme passif sur la MC (117).

En conclusion, au **niveau épidémiologique**, nous remarquons un sur risque d'être atteint de la MC lorsque l'on est fumeur. Pour la RCH, nous observons un effet protecteur du tabagisme, puisqu'il y a moins de sujets fumeurs atteints de RCH.

Concernant la physiopathologie, l'explication d'une ambivalence d'effet entre le tabagisme et ces deux pathologies reste encore obscure. Il paraît cohérent d'obtenir un effet néfaste du tabagisme concernant une pathologie (dans notre cas : la maladie de Crohn) compte tenu de la composition et des conséquences du tabac sur la santé humaine. Pourtant, il est impossible à l'heure actuelle d'expliquer précisément cet effet protecteur du tabagisme sur la RCH.

Au niveau de l'histoire naturelle de la pathologie :

- pour la MC, le constat est simple : l'ensemble des études converge vers un effet délétère du tabagisme sur la pathologie.

- Pour la RCH, les conclusions sont plus complexes : nous observons un effet protecteur du tabagisme concernant l'apparition de la pathologie mais l'évolution de la maladie n'est pas affectée par le tabagisme (risque de colectomie, poussées de la maladie, progression). Il n'y a donc aucun avantage à être fumeur si l'on est atteint de RCH : que ce soit au début de la maladie (une fois que le diagnostic est posé), ou commencer à fumer au cours de la maladie. En effet, commencer une intoxication tabagique lorsque l'on est malade n'apportera aucun bénéfice clinique de même pour la reprise du tabagisme après un sevrage.

- Cependant, la mise en place d'un sevrage tabagique chez un patient atteint de RCH peut entraîner un risque d'aggravation de la maladie, bien que l'on retrouve finalement très peu d'études sur ce fait et que l'augmentation du risque de colectomies (étape ultime de la RCH) après le sevrage n'est pas clairement établie.

Partie IV. Prise en charge du patient fumeur atteint de MICI

Les patients atteints de MICI doivent faire l'objet d'une prise en charge multi disciplinaire. L'objectif du traitement est d'éviter les poussées, prévenir les rechutes et induire des périodes de rémissions les plus longues possibles. La compréhension des thérapeutiques par le patient et leurs intérêts sont essentiels pour une bonne observance des traitements. Ces démarches sont d'autant plus importantes lorsque le patient est fumeur d'où la nécessité d'un accompagnement spécifique qu'il s'agisse d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique.

I. Les traitements médicamenteux des MICI

La prise en charge des MICI fait appel à la famille des corticoïdes, des anti-inflammatoires amino salicylés et aux immunosuppresseurs, dits traitements « conventionnels ». L'arrivée des biothérapies a permis d'améliorer considérablement cette prise en charge thérapeutique.

Les médicaments anti-inflammatoires (corticoïdes, dérivés aminosalicylés) visent à réduire les symptômes de l'inflammation provoquée par une activité excessive du système immunitaire contre les cellules des parois de l'intestin. Les médicaments immunosuppresseurs (influximab, adalimumab, azathioprine et méthotrexate), ont une activité plus spécifiquement ciblée sur les cellules du système immunitaire et leur activité (118).

Le choix de la thérapeutique tient compte de l'activité de la maladie : score CDAI (Crohn's Disease Activity Index) ou Truelove et Witts pour la rectocolite hémorragique, de sa sévérité, de l'extension des lésions, de la présence ou non de complications, de la fréquence des poussées, de la tolérance et réponse aux précédents traitements (119).

A. Les traitements médicamenteux de la maladie de Crohn

Le traitement médical est utilisé pour réduire les manifestations digestives, il s'agit d'un traitement symptomatique. Il est constitué d'une phase d'attaque lors des poussées, suivie d'une phase d'entretien pour le maintien de la rémission.

Le traitement d'attaque est instauré en milieu hospitalier, il consiste à réduire l'inflammation locale par l'utilisation d'anti-inflammatoires et d'immunosuppresseurs, empêcher la déshydratation et prendre en charge la douleur. La poursuite du traitement en ambulatoire pourra être instaurée lorsque le patient aura atteint une phase de rémission, une stabilisation de la pathologie (120).

La corticothérapie par voie orale ou rectale est le traitement de première intention des poussées modérées à sévères. Le budénoside est utilisé en première ligne en cas de poussée iléale terminale. La corticothérapie est cependant inefficace pour maintenir une rémission clinique. Une corticorésistance est rencontrée dans 20% des cas et un tiers des patients sont corticodépendants (1).

Les thiopurines (azathioprine, 6-mercaptopurine) et le méthotrexate sont des immunosuppresseurs utilisés chez les patients atteints de MC corticodépendant pour le maintien de la rémission. Ils sont de plus en plus retrouvés en association avec les biothérapies pour augmenter leur efficacité : ils préviennent de l'immunisation contre les anti-TNF α (1).

L'infliximab et l'adalimumab sont des anticorps monoclonaux anti-TNF. Ils sont indiqués dans la MC de l'adulte active, modérée à sévère, chez les patients qui n'ont pas répondu à un traitement par corticothérapie et/ou immunosuppresseur, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré. Ils permettent un moindre recours à la chirurgie grâce à la diminution des complications irréversibles : sténoses, fistules. Ils sont plus efficaces en association avec un immunosuppresseur qu'en monothérapie (118).

Le Védolizumab est un anticorps monoclonal humanisé, anti intégrine $\alpha 4\beta 7$ qui a une indication dans le traitement de la MC active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse aux traitements conventionnels ou par anti-TNF.

L'objectif du traitement est d'obtenir la rémission clinique, la cicatrisation de la muqueuse et de prévenir la survenue de sténoses, fistules ou abcès.

B. Les traitements médicamenteux de la rectocolite hémorragique

Comme la MC, la prise en charge de la RCH se compose également d'une phase d'attaque et d'une phase d'entretien. Les objectifs sont un contrôle des symptômes et une amélioration de la qualité de vie, ainsi qu'une cicatrisation de la muqueuse (121).

Pour le contrôle des poussées, les dérivés salicylés (acide 5 aminosalicylique, 5-ASA) sont le traitement de choix des formes légères à modérées de RCH. La prise en charge des formes légères à modérées de rectites fait appel à l'utilisation de suppositoires de mésalazine. Ils permettent une rémission dans 50% des cas.

En cas d'atteinte colique gauche, il est recommandé d'associer la mésalazine en lavement (Pentasa®, Quadrasa®) ou sous forme de mousse avec une forme per os, plus efficace que la forme locale seule.

L'atteinte pancolique est prise en charge par un traitement oral par dérivés du 5-ASA, associé à des traitements locaux. En cas d'échec des traitements salicylés, la corticothérapie est indiquée à une posologie de 40 mg par jour. La corticothérapie est uniquement un traitement de la poussée, le budénoside n'a pas prouvé son efficacité dans la RCH.

Dans les formes sévères en poussée, si la corticothérapie par voie orale n'est plus efficace, elle est administrée par voie intraveineuse. En cas d'échec, est donc utilisée l'azathioprine (2.5mg/kg par jour) avec ou sans biothérapie anti TNF (infliximab, adalimumab, golimumab). Ces derniers sont utilisés lors des poussées sévères corticorésistantes ou en cas de corticodépendance. Le vedolizumab, biothérapie non anti TNF alpha est aussi disponible pour le traitement de la RCH (120) (121).

La phase d'entretien est maintenue par la poursuite de la thérapeutique. La corticothérapie n'est pas utilisée en traitement de fond. Les thiopurines sont utilisées en traitement d'entretien, en cas d'échecs des salicylés ou de corticodépendance. Ils peuvent être prescrits en monothérapie ou en association avec un traitement anti TNF(121).

C. La nicotine : une thérapeutique pour la RCH ?

La partie précédente relate les différents effets du tabac sur les MICI. Bien que les effets de la nicotine ne soient pas totalement élucidés concernant son impact sur la RCH, des chercheurs se sont intéressés à l'utilisation de la nicotine comme thérapeutique pour ces patients. Différents modes d'administration de la nicotine ont été testés tels que les patchs transdermiques, les chewing gums, les lavements intra-rectaux.

1. Les études cliniques sur la nicotine transdermique

Les études les plus récentes sont des méta-analyses qui ne retrouvent pas d'effets bénéfiques de la nicotine transdermique en utilisation thérapeutique. Ces deux méta-analyses prennent en compte toutes les études réalisées sur ce sujet et n'ont pas retrouvé d'avantages à utiliser la nicotine transdermique comme thérapeutique (109).

La méta-analyse de *McGrath et al.* qui incluait 5 études dont *Pullan et al.* (1994), *Thomas et al.* (1996), deux études de *Guslandi et al.* (1997, 2002) met en évidence que la nicotine transcutanée permet d'obtenir l'induction de la rémission chez des patients présentant une RCH active par rapport au placebo (OR= 2.56). Cependant, les auteurs n'identifient aucun avantage significatif à l'utilisation de la nicotine par rapport aux traitements standards (corticostéroïdes ou 5 ASA). De plus, l'utilisation de la nicotine transdermique était associée à une augmentation d'abandons à l'étude en raison de nombreux effets indésirables, comparé au groupe placebo ou aux patients traités par « thérapeutique standard ». En effet, les patients sous nicotine transdermique souffraient plus d'effets indésirables que les groupes témoins (OR 3.54) (122).

Les résultats de la méta-analyse de *McGrath et al.* ont été confortés par ceux de *Nikfar et al.* (2010) qui montrent que l'efficacité et la tolérance de la nicotine pour l'induction de la rémission de la RCH ne sont pas optimales (123).

Thomas et al. ont, eux, examiné l'impact de la nicotine transdermique contre placebo dans le maintien de la rémission de la RCH. Des patients en rémission ont été traités par patch nicotinique ou par placebo et ont été suivi pendant 6 mois. Les auteurs ont conclu que la nicotine transdermique seule n'était pas plus efficace dans la maintenance de la rémission de la maladie que le placebo. De plus, les patients ont subi des effets indésirables tels que nausées, étourdissements et démangeaisons (109).

2. Les études cliniques sur les lavements intra-rectaux

La nicotine en passage systémique entraînant de nombreux effets indésirables, certains auteurs ont testé une utilisation locale en lavements intra-rectaux. Des études préliminaires ont utilisé du tartrate de nicotine en lavements intra-rectaux chez des patients atteints de RCH ne répondant pas aux traitements conventionnels. Après 4 semaines d'utilisation, 71% des patients ont eu une amélioration clinique et endoscopique.

Une autre étude réalisée avec 104 patients atteints de RCH distale active a comparé l'utilisation de lavements intra-rectaux de tartrate de nicotine contre placebo. Ces patients ont été suivis pendant 4 semaines avec surveillance clinique, endoscopique et histologique. Seuls 27% des patients sous lavements intra-rectaux de nicotine ont été en rémission comparé aux 33% du groupe placebo. Les auteurs concluent que l'utilisation de la nicotine en lavement local n'est pas efficace dans l'induction de la rémission de la RCH malgré une bonne tolérance (109).

3. Les études cliniques sur la nicotine par voie orale

Les études réalisées sur l'administration de nicotine par voie orale notamment les chewing-gums ont montré des résultats contradictoires. De plus, les problèmes de sécurité liés à l'utilisation de la nicotine, notamment le risque de cancers oro-pharyngés et œsophagiens, ont certainement limité les autres études concernant cette voie d'administration (109).

La plupart des études réalisées donnent soit des résultats contradictoires, soit les échantillons de patients sont trop faibles et les conclusions qui en découlent, peuvent être remises en cause et de nombreux effets indésirables apparaissent.

Les recherches doivent continuer pour permettre d'élucider les mécanismes expliquant cet effet protecteur observé afin de trouver des thérapeutiques adaptées et plus spécifiques. L'état actuel des connaissances limite l'utilisation de la nicotine comme thérapeutique dans la RCH. (109). Toutes ces études, finalement, corroborent ce que nous avons pu constater dans la partie précédente (*le tabagisme n'améliore pas l'histoire naturelle de la RCH*) ceci explique certainement la non efficacité de l'utilisation de la nicotine dans cette pathologie.

II. Le sevrage tabagique et les patients atteints de MICI

La dépendance tabagique est due à la nicotine qui entraîne une dépendance physique mais on retrouve aussi une dépendance psychique et comportementale. L'enjeu du sevrage tabagique est l'arrêt du tabac sur le long terme. La Haute autorité de santé (HAS) estime que les deux tiers des fumeurs souhaitent arrêter de fumer, mais 97% n'y arriveront pas sans aide.

Les patients fumeurs atteints de MICI doivent être incités à arrêter de fumer. Pour la MC, l'arrêt du tabac doit faire partie intégrante de la thérapeutique. Il entraîne moins de poussées de la maladie, moins de recours à la chirurgie et moins de récidives postopératoires. Pour la RCH, cet arrêt est fortement conseillé mais demande une surveillance accrue. Les arguments mis en avant doivent être les risques de cancers, le risque de maladies cardiovasculaires et bronchiques. Les moyens dont disposent les professionnels de santé pour aider au sevrage tabagique sont tout à fait extrapolables aux patients atteints de MICI. La loi du 26 Janvier 2016 de modernisation du système de santé autorise, en plus des médecins et des sages-femmes, les médecins de travail, les chirurgiens-dentistes, les infirmiers et les masseurs-kinésithérapeutes à prescrire les substituts nicotiques. De plus, depuis le 1^{er} Novembre 2016, le remboursement, sur prescription, des substituts nicotiques (patch, gomme, pastille, ...) est passé de 50 euros à 150 euros par an et par bénéficiaire (source l'assurance maladie). On constate de la part des pouvoirs publics une volonté croissante d'aider les fumeurs dans leur sevrage tabagique.

A. Revue de la littérature

Des études ont été menées pour connaître l'impact d'un sevrage tabagique encadré pour aider les patients atteints de MC à arrêter de fumer. L'adhésion du patient au sevrage tabagique ne peut être optimale si les patients ne sont pas sensibilisés à l'effet du tabac sur leur pathologie. Certains auteurs ont donc évalué les connaissances des patients, ainsi que celles des professionnels de santé sur l'impact du tabagisme sur les MICI.

1. La sensibilisation des patients aux effets du tabac sur leur pathologie

La majorité des études concernent des patients atteints de MC. La première étude date de 1996 et montre que seul 13 patients (11 fumeurs et 2 non-fumeurs) sur 102 connaissaient les effets néfastes du tabagisme sur leur maladie de Crohn. Tous ces patients avaient été informés par leur médecin hospitalier. Cette étude s'est aussi intéressée aux connaissances des praticiens et révèle que seulement 2 des 51 médecins généralistes interrogés connaissaient cet impact délétère du tabagisme sur la MC. Les auteurs concluent en disant que les gastroentérologues n'informent pas assez les patients, ceci étant renforcé par le fait que les patients n'associent pas l'aggravation de leur maladie au tabagisme (124).

En 2002, *Ryan et al.* montrent que seul 9% des patients connaissaient les effets néfastes du tabagisme sur l'évolution de la MC alors que la grande majorité des patients reconnaissent les effets néfastes du tabac sur la santé (91.5%), les maladies cardio-vasculaires (85.3%), les maladies pulmonaires (90.8%) (125).

Deux études récentes datant de 2015 remarquent une évolution des connaissances des patients sur l'impact du tabac sur leur pathologie. L'étude de *De Bie et al.* montre d'après son échantillon de patients, une augmentation des connaissances des patients sur l'impact du tabagisme sur la MC, avec 37% de patients informés des risques du tabagisme sur la MC comparé au groupe contrôle (sujets non atteints de MICI, 24%). Cependant, cela suppose que plus des deux tiers des patients ne connaissent pas ce risque. Concernant les patients atteints de RCH, 39% des patients connaissent l'effet protecteur du tabagisme sur leur pathologie. Seul 16% des patients atteints de MC connaissent cet effet positif sur la RCH et 4% pour les sujets non atteints de MICI (126).

La deuxième étude, française, montre qu'un tiers des patients atteints de MICI, fumeurs actifs au moment du diagnostic, ne savaient pas que fumer pouvait être un facteur de risque de leur maladie. De plus, seul un tiers des patients atteints de MICI qui continuent à fumer, pensent que fumer influence l'histoire de leur maladie. Dans cette étude, les auteurs révèlent que seule la moitié des patients affirmaient avoir été déjà informés de l'impact du tabagisme sur leur maladie. Les deux sources d'information principales étant le gastroentérologue et le médecin généraliste. On retrouve internet comme potentielle source d'information, mineure dans cette étude mais qui représentait un taux largement supérieur (60%) dans une étude ultérieure (2012) (127).

En 2000, une étude de *Cosnes et al.* déclare que les patients atteints de maladie de Crohn étaient faiblement réceptifs aux conseils d'aide au sevrage. L'équipe de *Hilsden et al.* a donc étudié un groupe de patients atteints de MC afin de déterminer s'ils étaient contre l'arrêt du tabac. Cette étude montre que les patients atteints de MC ne sont pas plus réfractaires à l'arrêt du tabac que les fumeurs dans la population générale (128).

Une étude plus récente a montré que le taux d'arrêt du tabagisme était égal au moment et après le diagnostic entre les patients atteints de MC et RCH. Les auteurs affirment qu'il s'agit d'un manque de connaissance de ces patients du lien tabac- maladie. En effet, ils avaient émis l'hypothèse que les patients atteints de MC avertis des effets néfastes du tabac sur leur pathologie, seraient fortement incités à l'arrêt du tabac. Il semblerait tout de même que les patients atteints de MC sont moins réfractaires à l'arrêt du tabac que la population générale. Cet article suggère qu'il serait intéressant de renforcer l'aide au sevrage tabagique chez les patients atteints de MC (129).

Ces études montrent qu'il faut renforcer les connaissances des patients sur l'impact du tabagisme sur leur pathologie.

2. La mise en place d'un sevrage tabagique encadré

Les études réalisées sur la mise en place d'un programme structuré de sevrage tabagique ont été faites avec des patients atteints de MC.

En 2001, l'équipe de *Cosnes et al.* étudiait 474 fumeurs ayant une MC, recevant des conseils sur le sevrage tabagique basés sur une aide comportementale. Pour les patients fumant plus de 15 cigarettes par jour et dépendants, des patchs nicotiques et des antidépresseurs (fluoxétine) étaient utilisés. Les sujets ayant arrêté de fumer pendant plus d'un an étaient inclus dans une étude prospective, le suivi étant de 29 mois. Cette étude permet de déterminer l'évolution de la MC et les traitements médicamenteux utilisés comparés à des fumeurs actuels et non-fumeurs. Il ressort de cette étude que les patients qui continuent à fumer comparé aux sujets abstinents ont une évolution de la MC plus sévère, et un besoin plus fréquent de recourir à une corticothérapie, ou d'initier ou renforcer une immunothérapie.

Sur ces 474 fumeurs, 25% se sont arrêtés de fumer pendant plus de 15 jours, et 12 % (59 patients) sont restés abstinents pendant plus d'un an. Quatre patients ont arrêté de fumer après un seul avis, et d'autres après des avis répétés. Quarante-six patients ont assisté au programme

d'aide au sevrage. Parmi eux, 15% ont obtenu une abstinence tabagique sur le long terme, cependant au cours du suivi 11 patients ont finalement repris le tabac après 16-52 mois d'abstinence. Les facteurs indépendants du succès du sevrage tabagique étaient : le médecin réalisant l'aide au sevrage, les antécédents de résection chirurgicale, un statut socio-économique élevé et l'utilisation d'une contraception orale (107).

Plus récemment, *Nunes et al.* lors de l'étude prospective espagnole TABACROHN, ont suivi pendant 18 mois, 408 fumeurs atteints de MC dans le but d'évaluer l'efficacité de la mise en place d'une stratégie anti-tabac basée sur les conseils prodigués par les médecins. La prise en charge d'aide au sevrage comportait un soutien avec ou sans aide médicamenteuse.

Trente et un pour cent des sujets ont arrêté complètement de fumer au cours du suivi avec une durée moyenne d'abstinence de 9 mois (1.5 à 15 mois). Vingt-trois pour cent ont été abstinents jusqu'à la fin du suivi, mais 8 % ont repris le tabagisme. La majorité (88%) des patients ont arrêté de fumer sans aide pharmacologique (5 % ont utilisé les substituts nicotiques, 1% le bupropion, 6% la varénicline). Trente-sept pour cent des patients ont reçu une aide uniquement de la part du gastroentérologue. Soixante-trois pour cent de patients ont sollicité l'aide d'un psychologue (28%), d'un ORL (7%), d'un médecin généraliste et dans la grande majorité des cas (47%) d'un pneumologue (130).

Ces études montrent qu'une meilleure connaissance et une aide au sevrage tabagique permet d'obtenir un sevrage définitif. Cependant, nous retrouvons des patients qui n'arrivent pas à arrêter de fumer malgré le suivi ce qui montre qu'un sevrage tabagique n'est pas toujours simple à initié chez ces patients.

3. La motivation à l'arrêt

Déjà en 1989, *Silverstein et al.* mettaient en évidence qu'après le diagnostic de MC, les fumeurs arrêtaient moins souvent de fumer par rapport aux témoins (OR=0.35).

Hilsden et al. ont montré que les patients atteints de MC n'étaient pas plus réfractaires à l'arrêt du tabac que la population générale. Parmi les fumeurs réguliers de l'étude, seul 41% des patients étaient au stade de pré contemplation, 44% au stade de contemplation et 15 % au stade de préparation. Il a été constaté que la répartition des patients atteints de MC selon le stade de changement de Prochaska, ne différait guère de celle des fumeurs dans la population générale. Deuxièmement, 67 % des patients atteints de MC n'était pas fortement dépendant à la

nicotine(128). *Les résultats de cette étude montrent que les patients malades ne sont pas plus motivés à l'arrêt du tabac malgré leur pathologie comparé à la population générale.*

Une étude prospective menée au Canada et aux Etats-Unis, a suivi pendant 6 mois, 300 patients atteints de MC et évaluée la motivation des fumeurs à arrêter de fumer. L'évaluation des stades de préparation au sevrage a été faite grâce à l'échelle de contemplation de Biener et Abrams. A l'inclusion, 49% des fumeurs n'ont pas l'intention d'arrêter de fumer, 30 % envisagent d'arrêter de fumer dans les 6 prochains mois et 21 % ont déjà commencé à diminuer leur consommation tabagique. Cependant, à 6 mois 89% des patients fument encore et seulement 11% déclarent avoir arrêté. Cinquante-trois pourcent d'entre eux ont fait une tentative infructueuse d'arrêt du tabac et la plupart n'ont pas utilisé d'aides au sevrage(131).

Deux études ont évalué la motivation des fumeurs à l'arrêt du tabac en leur communiquant leur risque de développer la maladie de Crohn.

La première date de 2009, elle concerne 180 fumeurs non atteints de MC auxquels ils ont demandé d'imaginer avoir une sœur ou un frère souffrant de cette maladie. Ces fumeurs ont été informés des risques du tabac sur la MC. Ils ont étudié trois groupes différents, le premier devait imaginer que leur médecin leur proposait de réaliser un test génétique pour évaluer leur risque et que le résultat était positif. Le deuxième groupe devait imaginer qu'ils avaient effectué un test ne montrant pas de modifications génétiques. Chez le troisième groupe, le risque était évalué sur les antécédents familiaux seulement (pas de tests génétiques). Dans chaque groupe, les sujets sont répartis en 3 sous-groupes selon l'importance du risque (3%, 6% et 50%). L'intention d'arrêter de fumer était évaluée par deux questions :

- « avez-vous l'intention d'arrêter de fumer dans les 4 prochaines semaines ? »
- « Pensez-vous que vous aurez arrêté de fumer dans les prochaines semaines ? »

Cette étude montre que la provenance du risque c'est-à-dire les tests génétiques positifs ou non, ou les antécédents familiaux n'ont pas d'influence sur les intentions d'arrêt du tabagisme. **Cependant, l'importance du risque d'être atteint de la maladie est corrélé positivement à l'intention d'arrêter de fumer.** Cette étude comporte des limites puisqu'il s'agit de situations virtuelles (61).

L'étude de *Hollands et al.* inclue 497 fumeurs, parent au premier degré avec des patients atteints de MC. Leur risque de développer la maladie leur a été communiqué par courrier, et évalué en fonction de leurs antécédents familiaux de MC et leur statut tabagique ou associé à une analyse ADN du gène NOD2. L'analyse de ce gène permettait de classer les sujets selon le nombre de

mutations (0,1 ou 2). Le risque absolu de développer la maladie est de 20 pour 1000 pour 0 mutation, de 40 pour 1000 pour 1 mutation et de 150 pour 1000 pour 2 mutations. Les patients ont été informés et suivi pour le sevrage tabagique par téléphone. A 6 mois, la proportion de fumeur ayant tenté d'arrêter au moins pendant 24h n'était pas significativement différente entre ceux qui avaient 1, 2 ou 0 mutation ou qui n'avaient pas eu d'analyse ADN. **Cette étude montre qu'informer les patients sur leur risque d'être atteint de MC n'influence pas leur comportement tabagique**(132).

4. Des enjeux économiques

Les patients atteints de MC qui fument, présentent un risque accru d'aggravation de la maladie et d'interventions chirurgicales. Des auteurs ont donc analysé le rapport coût-efficacité d'un programme d'aide à l'arrêt du tabac chez les patients atteints de MC. Cette analyse a été réalisée en comparant cinq stratégies d'arrêt du tabac : présence d'aucun programme, conseiller les patients, utilisation de substituts nicotiques et substituts nicotiques associés à des conseils et prise de Varénicline. Les résultats de cette étude montrent que l'instauration d'aucun programme d'aide au sevrage coûte plus cher au système de santé que l'ensemble des autres stratégies étudiées. Les auteurs concluent en disant que les systèmes de santé devraient envisager de financer des programmes d'aide au sevrage tabagique chez les patients atteints de MC. Car ceci améliorerait les résultats en matière de santé pour les patients et permettrait de réduire les coûts (133).

Les études réalisées sur le sevrage tabagique chez les patients atteints de MICI montrent de façon générale un manque d'informations des patients sur l'impact du tabagisme sur leur pathologie mais aussi la difficulté et la complexité de la mise en place d'un sevrage tabagique dans cette population. Il est donc nécessaire d'aider et d'accompagner les malades et surtout de les motiver à arrêter de fumer.

B. Comment aider les patients ?

1. Promouvoir l'arrêt du tabac (134) (135) (136)

a. Connaître le statut tabagique du patient

La première étape consiste à interroger le patient sur sa consommation tabagique. Il s'agit d'identifier et documenter le statut tabagique du patient à chaque visite. Cet interrogatoire chez un patient atteint de MICI et/ou récemment diagnostiqué doit être systématique. Il s'agit de s'enquérir de son statut fumeur, non-fumeur, ex-fumeur, de sa consommation tabagique, de l'âge de début du tabagisme, ses tentatives précédentes d'arrêt du tabac.

b. Conseiller l'arrêt du tabagisme

De façon générale, il faut conseiller au patient un arrêt du tabagisme. Tous les patients qui reconnaissent leur tabagisme doivent être accompagnés et soutenus dans le sevrage tabagique.

Certains patients atteints de MC n'ont pas connaissance de l'impact du tabagisme sur leur maladie. Il est important de signaler l'importance de l'arrêt du tabac chez ses patients. L'éducation des patients sur les effets du tabagisme sur la maladie et son évolution peut être un moyen pour promouvoir cet arrêt. Il faut aussi rappeler aux patients qu'une diminution du nombre de cigarettes n'entraînera pas d'amélioration comparé à un sevrage définitif (cf. PARTIE III).

Pour les patients atteints de RCH, les arguments en faveur du sevrage tabagique sont ceux de la population générale (137) :

- Après 24h : le risque d'infarctus du myocarde est déjà diminué. Les poumons évacuent le mucus et les résidus de fumée.
- Après 48h de sevrage, le goût et l'odorat s'améliorent.
- Après 72h : il est plus facile de respirer.
- Après 2 semaines à 3 mois : la toux et la fatigue diminuent, associées à la récupération du souffle.
- Après un an : le risque d'infarctus du myocarde diminue de moitié, et le risque d'avoir un AVC rejoint celui des non-fumeurs.

- Après 5 ans : le risque de cancer du poumon baisse de moitié.
- Après 10 à 15 ans : l'espérance de vie redevient identique à celle des personnes n'ayant jamais fumé.

De plus, dans la troisième Partie, a été évoquée une récente méta-analyse parue en Avril 2016, qui rapporte que le tabagisme n'améliore pas l'histoire naturelle de la RCH, ce qui constitue un argument supplémentaire pour ses patients (113).

c. Evaluer la motivation du patient à l'arrêt du tabac

Les professionnels de santé doivent connaître la motivation du patient à l'arrêt du tabac pour pouvoir mettre en place les thérapeutiques et recommandations adéquates. Il s'agit d'une étape importante qui va guider le professionnel dans la prise en charge.

La motivation du patient et le stade où se trouve le patient dans son processus de changement peuvent être évalués à l'aide du Modèle de Prochaska et DiClemente. Ce modèle suppose que les patients passent par plusieurs stades avant d'arrêter de fumer.

Les étapes du changement

Les étapes du processus de changement (138):

- Précontemplation (Pré-intention) : le fumeur n'envisage pas d'arrêter de fumer dans les 6 prochains mois.
- Contemplation (intention) : Le fumeur pense à arrêter de fumer dans les 6 mois mais pas dans les 30 jours qui suivent. Le sujet est encore ambivalent.
- Préparation (décision) : Le patient a pris la décision d'arrêter de fumer.
- Action : Le patient arrête de fumer.
- Maintenance : Phase de consolidation. Le patient doit demeurer vigilant pour éviter les rechutes.
- Rechute : le patient a repris à fumer.

Les professionnels de santé doivent adapter leur attitude à la motivation et au degré d'ambivalence du patient. Pour évaluer la motivation du patient, il suffit de l'interroger « Envisagez-vous d'arrêter de fumer ? ».

Si le patient répond « non » c'est que le tabac n'est pas un problème pour lui : « il s'agit du stade de pré-intention ». On conseille le patient sur l'importance de l'arrêt du tabac, on fournit de la documentation, on propose éventuellement une évaluation de son niveau de dépendance (conseil minimal).

Pour les patients qui répondent « oui mais ... », « oui peut-être ... », « oui mais plus tard... » : C'est une phase d'ambivalence. Le patient sait qu'il a un problème d'addiction et en prend conscience mais n'arrive pas à prendre de décision ferme. Le médecin ou autres professionnels de santé si il en a les compétences, peut renforcer cette cognition en aidant le patient à augmenter sa motivation à l'arrêt par des entretiens motivationnels.

Si le patient réponds « oui je veux arrêter » et qu'il est motivé dans son arrêt du tabagisme, il faut évaluer l'importance de cette motivation à l'arrêt et proposer une stratégie thérapeutique adaptée.

Pour évaluer la motivation du patient, une échelle analogique d'évaluation de la motivation peut être utilisée: « Sur une échelle de 0 à 10, à quel point est-il important pour vous d'arrêter de fumer ? », 0 correspond à « ce n'est pas du tout important » et 10 correspond à « c'est extrêmement important. »

L'entretien motivationnel

Un fumeur qui n'est pas réellement dans une phase « d'action », le professionnel de santé peut l'aider à faire évoluer sa motivation. Il s'agit d'aider le patient à explorer son ambivalence, ses craintes, les bénéfices d'un arrêt, ses motivations et sa confiance dans la réussite. L'entretien motivationnel a pour but de susciter ou renforcer la motivation au changement. Cet entretien augmenterait la probabilité d'arrêt de façon plus importante que le conseil minimal d'arrêt (source HAS).

Le médecin ou autre professionnel de santé qui mène l'entretien motivationnel encourage le patient à exprimer les raisons qui le poussent à vouloir arrêter de fumer et les valorise, félicite le patient dans sa démarche. Il rappelle aussi les bénéfices à l'arrêt du tabac.

d. Evaluer les craintes du patient

Il s'agit de déterminer les craintes et difficultés redoutées par le patient et proposer des solutions ou trouver des motivations supplémentaires à arrêter de fumer. Les craintes les plus souvent évoquées sont la prise de poids, la nervosité, la baisse de moral et d'énergie, les symptômes de sevrage, perdre un moment de plaisir, peur de ne pas résister dans certaines circonstances (après

un café, avec des amis, ...). Le professionnel de santé doit aider le patient à trouver des solutions pour remédier à certaines complications, anticiper des situations à risque, voire trouver des solutions alternatives. Il s'agit d'opposer à ses craintes d'autres arguments motivant le patient à arrêter de fumer.

D'autres motivations à arrêter peuvent être citées : la santé (avec la diminution du risques de maladies graves), l'intoxication de l'entourage, l'aspect physique (le tabac jaunit les doigts, les dents), l'addiction au tabac qui rend dépendant le fumeur à la substance, les finances, l'estime de soi (139).

Concernant les patients atteints de MICI, en plus des problématiques que peut rencontrer la population générale, d'autres craintes peuvent apparaître. Par exemple, ces patients sous cortisone, craignent une potentialisation de la prise de poids à l'arrêt du tabac. Il s'agit d'expliquer à ses patients que la prise de poids en moyenne est de 3 kilos à l'arrêt du tabac et qu'un accompagnement adapté peut remédier à cette problématique.

Les MICI étant des maladies chroniques, les patients cherchent un exutoire à leur inquiétude et contraintes quotidiennes qu'engendre la maladie. Fumer peut être pour eux un moment de plaisir et de liberté qui joue un rôle d'antidépresseur. En effet, la nicotine qui agit sur les récepteurs au niveau de la zone de récompense du cerveau entraîne la libération de dopamine et donc une sensation de bien-être. Il s'agit d'expliquer au patient que la sensation de nervosité à l'arrêt est due au syndrome de manque mais si le sevrage est bien conduit avec un dosage en substituts nicotiniques adapté, le patient ne ressentira pas ses effets négatifs et ne se sentira pas déprimé (140).

Un patient qui n'est pas encore prêt à arrêter de fumer doit être soutenu et guider vers l'étape d'action. Le professionnel de santé doit le rassurer en lui proposant son accompagnement. Lorsque la décision d'arrêter est prise, les médecins et acteurs de santé peuvent proposer plusieurs options pour aider à parvenir au sevrage et maintenir l'abstinence après détermination du niveau de dépendance.

Renforcer la motivation d'un patient atteint de maladie de Crohn est plus simple pour le praticien que pour une RCH. En effet, le professionnel de santé a à sa disposition de nombreux articles prouvant l'impact néfaste du tabagisme sur la maladie de son patient : augmentation du risque de poussées, plus d'interventions chirurgicales, plus de poussées de la maladie après la chirurgie, besoin en médicament plus important. Ces études montrent que le sevrage tabagique réduit significativement l'ensemble de ces complications (cf PARTIE III).

e. Evaluer la dépendance au tabac

Des outils simples permettent aux praticiens d'évaluer la dépendance tabagique. Le test de Fagerstrom, le plus connu, est utilisé pour évaluer la dépendance physique à la nicotine et permet d'adapter le traitement. La HAS recommande de chercher chez tous les sujets fumeurs, la consommation associée d'alcool et de cannabis. Les fumeurs à forte dépendance pharmacologique ont souvent des dépendances psycho-comportementales élevées, auxquelles peuvent s'associer des troubles anxieux et dépressifs. Pour évaluer la dépendance psychique, les praticiens peuvent recourir aux tests de Horn (cf PARTIE II).

L'évaluation de la dépendance physique (questionnaire de Fagerström) à la nicotine permet l'adaptation du traitement :

- Un score de 0 à 2 : le patient peut arrêter de fumer sans avoir recours à des substituts nicotiques. Si le patient redoute l'arrêt, le professionnel de santé lui apporte des conseils utiles pour lutter contre la dépendance comportementale.
- Un score de 3 à 4 : Le patient peut arrêter de fumer sans avoir recours à des substituts nicotiques, mais ils peuvent être nécessaires en cas de difficultés.
- Un score de 5 à 6 : L'utilisation des substituts nicotiques va augmenter les chances de réussite.
- Un score de 7 à 10 : L'utilisation des traitements pharmacologiques est recommandée. Le traitement doit être à dose optimale. En cas de difficultés, le patient doit être orienté vers des consultations spécialisées.

f. Etablir une date d'arrêt et organiser un suivi (141)

Le patient motivé à arrêter de fumer dont le niveau de dépendance a été évalué, doit fixer une date d'arrêt du tabagisme. Il faut aider le patient à planifier cette date en anticipant certaines difficultés potentielles (entourages qui fument, lieux associés au tabagisme). Il faut mettre en place un environnement propice à l'arrêt afin d'éviter la rechute. Il s'agit de demander par exemple aux proches de ne pas fumer en présence du patient, éviter les lieux associés au tabagisme, éviter les facteurs déclenchant l'envie de fumer.

Le patient dépendant physiquement doit être également informé des symptômes de manque nicotinique : irritabilité, trouble du caractère, humeur dépressive, somnolence, agitation, trouble du sommeil, de la concentration, de l'appétit.

Un suivi du patient est essentiel pour s'assurer du maintien de l'abstinence tabagique. Il faut revoir le patient rapidement (première semaine) après la date d'arrêt. Cet entretien peut se faire par téléphone si le professionnel de santé n'est pas disponible. Ce dispositif permet de s'assurer que le patient s'est bien arrêté à la date fixée, et vérifier comment se passe le sevrage. Si le patient rencontre des difficultés, il convient de les aborder avec lui afin de trouver des solutions pour maintenir l'abstinence. Il faut renvoyer au patient des messages positifs, renforcer les bénéfices de l'arrêt du tabac sur sa santé.

Pour les fumeurs atteints de MICI, il faut demander aux patients de noter toute différence d'activité de la maladie au cours du sevrage. Il est fortement recommandé de voir régulièrement le patient, il serait intéressant pour les patients d'avoir plusieurs suivis d'arrêt du tabagisme corrélés au suivi régulier de leur maladie (RCH ou MC). Concernant les patients atteints de RCH, le suivi est d'autant plus important qu'il existe un réel risque d'exacerbations de la maladie au cours de ce sevrage (cf PARTIE III).

Les conduites à tenir en fonction du stade des étapes du changement :

	conseils généraux	Approche thérapeutique pour la MC	Approche thérapeutique pour la RCH
Précontemplation	Conseil minimal	Informé le patient sur les effets du tabac sur sa maladie, son évolution et ses complications. Encourager fortement les patients à l'arrêt du tabac.	Informé le patient sur les méfaits du tabac sur la Santé. Fournir de la documentation. Expliquer au patient que continuer à fumer n'améliorera pas la RCH.
Contemplation	Renforcer la motivation	Mettre en avant les avantages à l'arrêt du tabac. Fournir des retours personnalisés sur les effets de l'arrêt du tabac chez des patients qui ont arrêté de fumer.	Mettre en avant les avantages à l'arrêt du tabac sur la Santé. Le rassurer en lui proposant un accompagnement et un suivi compte tenu de sa RCH.
Préparation	Information sur le sevrage	Expliquer les options thérapeutiques. Aider ou adresser à un spécialiste. Encourager le patient et donner des conseils. Fixer une date d'arrêt.	
Action	Mise en place du sevrage	Encourager au maintien de l'abstinence. Prévenir les situations à risque de rechutes. Expliquer les symptômes du syndrome de manque.	Idem Maladie de Crohn. Mais nécessiter d'un suivi car risque d'aggravation des symptômes de la RCH.
Maintien	Prévenir les rechutes	Fournir une prévention sur les risques de rechute et les moyens d'y remédier. Mettre en place des moyens pour ne pas céder à l'envie de fumer. Continuer à encourager et soutenir par un suivi régulier.	
Rechutes	Remotiver à arrêter		

C. Les traitements disponibles pour le sevrage tabagique (134) **(142) (143)**

La prise en charge du sevrage tabagique repose sur des méthodes médicamenteuses (substituts nicotiniques, varénicline, chlorhydrate de bupropion) et non médicamenteuses (les thérapies cognitives et comportementales).

1. Les traitements nicotiniques de substitution

Le principe des substituts nicotiniques est d'éviter les symptômes de sevrage en apportant de façon progressive de la nicotine dans l'organisme. Cet apport progressif permet d'éviter les pics de concentrations en nicotine qui entraîne la dépendance.

a. Les dispositifs transdermiques

La libération de nicotine est progressive et permet d'obtenir une nicotémie relativement constante au cours du traitement. La nicotine traverse lentement la barrière cutanée jusqu'au réseau capillaire dermique. L'effet du patch est perceptible à partir de 30 minutes.

On retrouve deux sortes de dispositifs : les patchs délivrant 10,15 ou 25 mg de nicotine/16h ou 7, 14,21 mg/24 heures. Les patchs de 24 heures permettent d'éviter les symptômes de manque observable le matin, alors que les patchs de 16h permettent de limiter les insomnies la nuit.

Conseils d'utilisation : Appliquer le dispositif une fois par jour sur une peau sèche, propre et glabre. On conseille d'appliquer le patch de 16h le matin et de le retirer le soir, alors que les patchs de 24h sont gardés la nuit. Changer de lieu d'application chaque jour. Se laver les mains après application.

Rappeler au patient certains effets indésirables locaux : érythèmes, prurit, allergies, certains signes de surdosage : étourdissement, céphalées, nausées, vomissements, augmentation du rythme cardiaque.

b. Les gommes à mâcher

Les gommes à mâcher sont des substituts à action rapide qui permettent le contrôle de la prise quotidienne de nicotine. Elles sont dosées à 2 et 4 mg. La nicotine est absorbée à travers la muqueuse buccale et atteint rapidement la circulation veineuse systémique. La dose de nicotine libérée est approximativement de 1 mg pour les gommes de 2 mg et d'un peu moins de 2 mg pour les gommes de 4 mg. Il existe des gommes de saveurs différentes (menthol, fruits, ...).

Conseils d'utilisation : Placer la gomme contre la joue pendant 30 minutes. Mâcher la gomme lentement toutes les 2 minutes. Leur efficacité est optimale lors de la mastication et non de la déglutition. Dès que le goût s'atténue, recommencer à mâcher doucement en alternant le placement de chaque côté de la bouche. Ne pas consommer de boissons acides avant et pendant la gomme, le pH acide diminuant l'absorption de la nicotine

Rappeler certains effets indésirables : irritation de la gorge, hyper sialorrhée, hoquets, brûlure d'estomac.

c. Tablettes sublinguales, comprimés et pastilles à sucer

L'absorption de la nicotine se fait au niveau de la muqueuse buccale, ils ont une pharmacocinétique proche de celle de la gomme à mâcher. La proportion de nicotine contenue dans la salive déglutie sera inactivée au niveau digestif (estomac et intestin). Il existe plusieurs dosages (1, 1.5, 2, 2.5, 4 mg) et plusieurs saveurs (menthe, réglisse, avec ou sans sucre, ...).

Conseils d'utilisation : Ne pas croquer, ni mâcher les comprimés / pastilles. Utilisation de 8 à 12 pastilles / comprimés par jour, maximum 30 pour les dosages 1.5mg. Réduire sa consommation quand l'envie de fumer est surmontée.

Les effets indésirables sont de type hoquet, irritation de la bouche, de la gorge, toux, nausées, céphalées. Il existe des contre-indications : infarctus du myocarde récent, angor instable, accident vasculaire cérébral récent.

d. L'inhalateur

L'inhalateur est un dispositif médical avec des cartouches de nicotine permettant aux fumeurs d'avoir la dose de nicotine nécessaire tout en gardant la composante gestuelle. Une cartouche contient 10mg de nicotine. L'absorption se fait comme les gommes, au niveau de la muqueuse

buccale. La fréquence des aspirations ainsi que leur intensité sont à adapter en fonction des besoins du patient.

Conseils d'utilisation : Utiliser l'inhalateur à chaque envie de fumer. Après ouverture, utiliser dans les 12h car la nicotine s'évapore. La durée d'utilisation d'une cartouche peut varier de 20 minutes en une seule utilisation intensive et continue, jusqu'à 4 fois 20 minutes. Il est recommandé de ne pas utiliser l'inhalateur au-delà de 12 mois.

Les effets indésirables sont irritations buccales, toux, rhinites, sinusite, congestion nasale, céphalées, nausées, vomissements.

e. Les sprays buccaux

Les sprays buccaux agissent plus rapidement que les précédents substituts. Chaque pulvérisation libère 1 mg de nicotine. Un flacon délivre 150 doses. Ces sprays sont à utiliser aux moments habituels de consommation du tabac ou en cas d'envie irrésistible de fumer. La plupart des fumeurs doivent utiliser 1 ou 2 pulvérisations toutes les 30 minutes à 1 heure. Il est possible de prendre 4 pulvérisations maximum par heure mais il ne faut pas dépasser 64 pulvérisations par 24h.

Conseils d'utilisation : il est recommandé de ne pas inhaler lors de la pulvérisation pour éviter un passage dans les voies respiratoires. Eviter de déglutir pendant quelques secondes après la pulvérisation. Il est déconseillé de l'utiliser au-delà de 6 mois. S'abstenir de fumer au cours du traitement.

Les effets indésirables potentiels sont hoquet, sécheresse buccale ou de la gorge, hyper salivation.

2. La varénicline (Champix®)

La varénicline est un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques $\alpha 4\beta 2$. Elle empêche la fixation de la nicotine sur ces récepteurs réduisant « l'effet récompense » et diminue l'envie de fumer et la survenue des symptômes de manque en stimulant faiblement la libération de dopamine. L'arrêt du tabac doit être programmé 1 à 2 semaines après le début du traitement.

La HAS recommande qu'elle soit un traitement de deuxième intention après échec des stratégies comprenant les substituts nicotiniques pour les patients fortement dépendant (test de

Fagerstrom > 7) en raison de la survenue d'événements indésirables psychiatriques La prudence est recommandée chez les patients ayant des antécédents de maladies psychiatriques. Le traitement doit être immédiatement interrompu en cas d'agitation, d'humeur dépressive, troubles du comportement. La survenue d'effets indésirables cardio-vasculaires doit être confirmée.

3. Le bupropion (Zyban®)

Le chlorhydrate de bupropion appartient à la famille des antidépresseurs atypiques, il inhibe la recapture de la noradrénaline et de la dopamine au niveau du système nerveux central. Il réduit l'activité des neurones libérant la dopamine et de ce fait, désactive le système de récompense et réduit l'envie de fumer. Le bupropion est supérieur au placebo pour l'arrêt du tabac à 6 mois, mais n'est pas supérieur aux substituts nicotiniques et est inférieur à la varénicline. Sa prescription médicale est limitée par ses nombreuses contre-indications, interactions médicamenteuses et effets secondaires sévères, tels que les risques convulsifs.

4. Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC)

Il s'agit de thérapies non médicamenteuses qui visent à modifier le comportement d'un individu. Elles visent à remplacer un comportement inadapté par un autre adapté. Les TCC sont les seuls traitements psychologiques dont l'efficacité est scientifiquement prouvée pour aider les fumeurs à arrêter de fumer. Elles augmentent les chances de réussite à 6 mois par rapport à une approche basée uniquement sur les traitements médicamenteux avec une OR de 1.4. Ces thérapies ne sont envisageables que si l'individu est actif et volontaire dans cette démarche.

5. Les traitements non médicamenteux non cités dans les références

D'autres techniques sont utilisées dans le sevrage tabagique : acupuncture, mésothérapie, auriculothérapie, cigarette sans tabac, hypnose, laser. Ces techniques sont des aides potentielles supplémentaires, bien que leur efficacité ne soit pas encore démontrée.

La cigarette électronique n'est pas encore, à aujourd'hui, une méthode recommandée à l'arrêt du tabagisme. Ce sont des dispositifs constitués d'une cartouche contenant une solution, « liquide électronique » ou « e-liquide » composée de solvants (propylène glycol, glycérine, éthanol) avec ou sans nicotine. A chaque aspiration de l'utilisateur, la solution est chauffée par une batterie produisant un aérosol et donnant l'impression au « vapoteur » de fumer.

L'intérêt de la cigarette électronique est l'absence des produits de combustion du tabac. Cependant, est retrouvé dans cette dernière, le propylène glycol et la glycérine végétale. Le premier est considéré comme irritant, et la glycérine chauffée produit de l'acroléine, produit susceptible de perturber l'appareil respiratoire et le système cardio-vasculaire.

Il faut rappeler aux patients qu'il existe peu de données actuellement sur son innocuité au long cours, et que les e-liquides qui contiennent de la nicotine exposent aux mêmes risques de dépendance et effets indésirables que les cigarettes classiques. Cependant, la cigarette électronique est probablement moins dangereuse que la poursuite du tabagisme.

Une étude de 2013 montre que l'utilisation de la cigarette électronique a permis une rémission clinique chez un patient atteint d'une RCH réfractaire aux traitements, qui a débuté après un sevrage tabagique. Cependant, les auteurs restent prudents et proposent une autre évaluation de ce produit dans le traitement de la RCH. De plus, une autre étude de 2014 dévoile le cas d'une patiente atteinte de RCH, qui après utilisation de la cigarette électronique, a une exacerbation des symptômes de la maladie.

Les professionnels de santé, notamment les gastroentérologues et les médecins généralistes disposent de nombreux outils d'aide au sevrage tabagique. Nunes et al. faisaient part dans leur étude qu'un faible nombre de patients avait utilisé les méthodes pharmacologiques (substituts nicotiques, Bupropion, Varéclique) pour le sevrage tabagique. Cependant, en Espagne, les produits d'aide au sevrage tabagique sont coûteux et non remboursés par le système de santé, ce qui peut expliquer en partie leur faible utilisation dans cette étude (130).

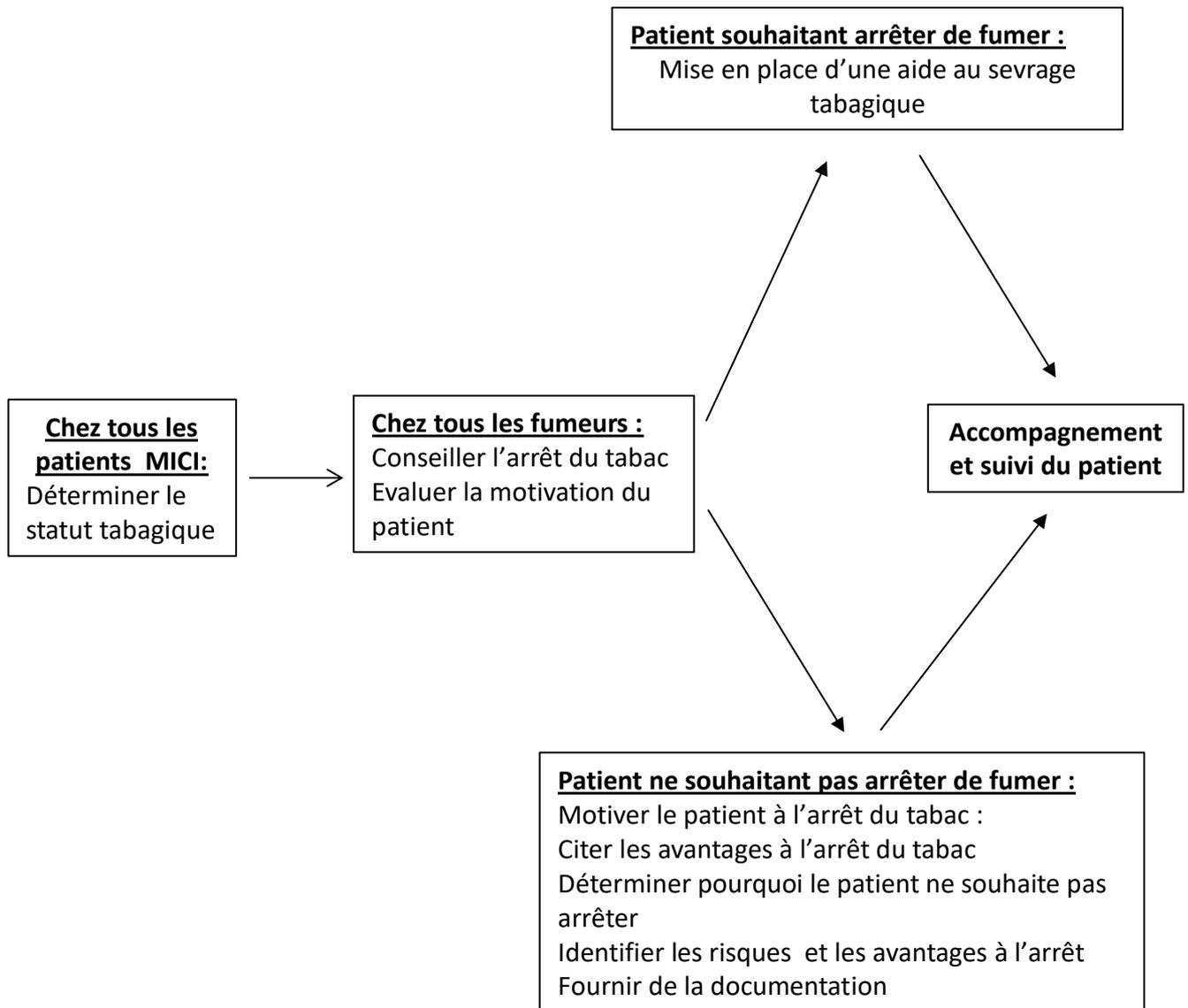


Figure 12. Approche générale d'aide au sevrage tabagique chez les patients atteints de MC d'après Hilsden et al. (138)

D. Sevrage tabagique, MICI et pharmacien d'officine ?

La plupart des études mettent en avant le gastroentérologue, premier acteur de santé pour les patients atteints de MICI, ainsi que le médecin généraliste pour le sevrage tabagique chez ses patients. Dans l'étude TABACROHN, on retrouve aussi pour aider les patients au sevrage tabagique les psychologues, les pneumologues et les médecins ORL (130). *De Bie et al.* soulignent le rôle clef que peuvent jouer les infirmières, sur l'information et l'éducation des patients, de par leur contact régulier avec les patients (126). Mais qu'en est-il du pharmacien d'officine ?

Dès 1998, l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES), expose dans une conférence relative à l'arrêt de la consommation du tabac, le rôle des pharmaciens dans l'accompagnement au sevrage tabagique. Il est indiqué que « les pharmaciens se doivent de souligner les risques importants de fumer, encourager l'abstention tabagique, conseiller et accompagner le fumeur qui cesse de fumer ».

En 1999, le plan de lutte contre le tabagisme positionnait le pharmacien comme un interlocuteur privilégié pour le fumeur par la vente libre des traitements substitutifs nicotiques en officine. En 2003, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) intègre le pharmacien dans les recommandations : « les pharmaciens se doivent de **sensibiliser, dépister**, mettre en place et **conduire le sevrage**, accompagner et suivre les fumeurs ou les orienter vers un praticien ».

En 2014, dans ses recommandations de bonne pratique, la Haute autorité de santé (HAS) rappelle le rôle des pharmaciens : recevoir les fumeurs qui viennent acheter des substituts nicotiques, donner des conseils d'arrêt et les orienter si besoin vers une prise en charge médicale afin d'optimiser leurs chances de succès, notamment par le biais d'un protocole de coopération entre professionnels de santé (144).

Le « Moi(s) sans tabac » est une opération nationale de santé publique qui consiste à proposer aux fumeurs de faire une tentative d'arrêt du tabac pendant 30 jours, au mois de Novembre. En 2016, les pharmaciens ont joué leur rôle d'acteur de santé de proximité en participant à cette opération : faire connaître le Moi(s) sans tabac, remettre les kits d'aide au sevrage au patient et mener des actions pour soutenir l'arrêt du tabac.

Pour le sevrage tabagique, les niveaux d'action du pharmacien sont donc multiples : sensibiliser les fumeurs au sevrage tabagique, dépister les fumeurs avec évaluation de leur motivation et de leur dépendance grâce au conseil minimal, proposer une aide et un accompagnement voire orienter le patient (servir de relais entre le patient et les professionnels de santé).

Concernant les pathologies chroniques, les pharmaciens ont pour mission de participer à l'éducation thérapeutique du patient ainsi qu'aux actions d'accompagnement. Le pharmacien aide le patient à la compréhension de sa maladie et son traitement, il informe et sensibilise sur le bon usage des médicaments. Il apprend à utiliser les médicaments nécessitant une technique d'administration particulière. Il aide le patient dans l'apprentissage de l'auto surveillance de sa maladie et ses traitements. Il soutient et accompagne le patient tout au long de sa prise en charge. Les MICI sont des pathologies chroniques et sont des candidates idéales pour l'éducation thérapeutique. Les thèmes les plus souvent abordés sont la connaissance de la maladie, le

tabac, l'observance et la gestion des effets indésirables, la réactivité au moment des poussées, le recours à la chirurgie. Actuellement, l'Education thérapeutique des MICI est pratiquée exclusivement en centre hospitalo-universitaire (CHU). Il reste donc à étendre cette pratique dans les centres hospitaliers et en libéral. La difficulté principale étant de trouver du personnel formé et surtout que ces professionnels aient du temps à consacrer à cette activité (notamment les infirmières).

Le pharmacien pourrait jouer un rôle lui aussi dans ce maillon pour aider les patients atteints de MICI en participant à des programmes d'éducation thérapeutique. Il pourrait s'investir en collaboration avec des infirmières libérales dans l'accompagnement des patients et la compréhension de leur traitement. Il est cependant souligné, que les contraintes administratives et l'absence de rémunération réelle rendent difficiles actuellement la mise en œuvre d'une éducation thérapeutique en libéral malgré la motivation de certains professionnels de santé (145).

De façon général, le pharmacien d'officine prend part aux côtés des autres professionnels de santé à la prise en charge des patients atteints de MICI par la dispensation et la délivrance des traitements, de l'appareillage ainsi que la gestion des effets indésirables. Un rôle supplémentaire pourrait lui être attribué puisqu'il possède les connaissances nécessaires pour accompagner les patients vers le sevrage tabagique. Une étude américaine récente a montré que les conseils prodigués par le pharmacien provoquaient un arrêt de 11.5% des fumeurs, soit à peu près le même pourcentage que pour ceux associés aux conseils d'un médecin (12%). Ce pourcentage étant de 8% pour les patients qui arrêtent de fumer seul. Cette étude conclut que les conseils ou soutiens comportementaux ainsi que le suivi des patients avec les substituts nicotiques ou d'autres traitements pharmacologiques par les pharmaciens sont potentiellement efficaces, en particulier avec un suivi d'au moins 6 mois (144).

CONCLUSION

Le tabac est le principal facteur environnemental impactant la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Nous retrouvons plus de patients fumeurs atteints de MC alors que la RCH est caractérisée par un faible taux de fumeurs. De nombreuses études ont tenté d'expliquer cette ambivalence d'effets entre ces deux pathologies.

De plus, l'étiologie de ces maladies reste encore obscure, il est donc difficile d'étudier l'impact d'un facteur extérieur lorsque la physiopathologie de la maladie n'est que partiellement connue. A l'heure actuelle, il est impossible de donner des explications claires de l'impact du tabagisme au niveau physiopathologique, malgré des recherches toujours actives.

Or, nous avons pu constater au cours de ce travail, que l'histoire naturelle de la RCH ne serait pas impactée par le tabagisme comme nous avons pu le penser depuis des années. Il existe certainement un effet « protecteur » qui permettrait d'expliquer ce faible taux de fumeurs dans la population de patients atteints de RCH mais continuer à fumer alors que l'on est atteint de cette maladie n'apporte aucun bénéfice clinique. Concernant la MC, l'ensemble des études montre un effet délétère du tabagisme avec une amélioration des symptômes après l'arrêt de l'intoxication.

Tous les professionnels de santé doivent accompagner l'ensemble des patients fumeurs atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin vers un sevrage tabagique. La prise en charge de ces patients doit être pluridisciplinaire avec une collaboration entre les gastro-entérologues, les tabacologues, les infirmiers, les pharmaciens. Pour cela, il faut aussi que **tous** les professionnels de santé soient mieux informés de l'effet du tabagisme sur ces pathologies.

BIBLIOGRAPHIE

1. Klotz C, Dhooge M, Oudjit A, Barret M, Beuvon F, Chaussade S, et al. Prise en charge de la maladie de Crohn. *Presse Médicale*. avr 2015;44(4):411-7.
2. Buisson A, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Rectocolite hémorragique : épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, histoire naturelle et stratégie thérapeutique. *EMC - Gastro-Entérologie*. oct 2012;7(4):1-19.
3. Dray X, Marteau P. Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. *Rev Prat*. 2007;57(20):2305-10.
4. Rambaud J-C. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Montrouge, France: John Libbey Eurotext; 1998. 178 p.
5. Gower-Rousseau C, Duhamel A. Epidémiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin en France: apport du registre EPIMAD [Internet] [Thèse de doctorat]. [Lille, France]: Université du Droit et de la Santé - Lille II; 2012 [cité 27 avr 2017]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00820631/document>
6. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology*. janv 2012;142(1):46-54.e42.
7. Kirchgessner J, Lemaitre M, Rudnichi A, Racine A, Zureik M, Carbonnel F, et al. Therapeutic management of inflammatory bowel disease in real-life practice in the current era of anti-TNF agents: analysis of the French administrative health databases 2009-2014. *Aliment Pharmacol Ther*. janv 2017;45(1):37-49.
8. Louis E, Marteau P. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Doin*; 2009. 358 p.
9. Cortot A, Pineton de Chambrun G, Vernier-Massouille G, Vigneron B, Gower Rousseau C. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladies génétiques ou de l'environnement ? *Gastroentérologie Clin Biol*. août 2009;33(8-9):681-91.
10. Louis E, Van Kemseke C, Latour P, Belaiche J, Reenaers C. Genetique et environnement dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Rev Médicale Liège [Internet]*. 2012 [cité 7 juill 2016];67(5-6). Disponible sur: <http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/138702>
11. Desreumaux P. NOD2/CARD15 et maladie de Crohn. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2005;29(6-7):696-700.
12. Benkhadra F, Humbel R-L. Les marqueurs sérologiques des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). *Immuno-Anal Biol Spéc*. août 2008;23(4):202-11.
13. Hugot JP, Cezard JP, Thomas G. Epidémiologie et génétique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Presse Médicale*. 1998;27(1):29-33.

14. Desreumaux P. Concepts physiopathologiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Rev Médecine Interne*. juin 2006;27, Supplement 2:S47-8.
15. Felley C. Les apports de NOD2/CARD15 dans la prise en charge de la maladie de Crohn. *Hépatogastro Oncol Dig*. 1 nov 2006;13(6):429-32.
16. Couturier-Maillard A, Chamaillard M. Etude des interactions du microbiote intestinal avec le récepteur de l'immunité innée NOD2 dans la maladie de Crohn et le cancer colorectal [Internet] [Thèse de doctorat]. [Lille, France]: Université du Droit et de la Santé - Lille II; 2012 [cité 19 juill 2016]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01127310/document>
17. Lamoril J, Deybach J-C, Bouizegarène P. Maladie de Crohn et génétique: connaissances actuelles. *Immuno-Anal Biol Spéc*. juin 2007;22(3):137-50.
18. Dominique P-L. Maladie de Crohn: mieux comprendre la maladie, son diagnostic et ses traitements afin d'en optimiser la prise en charge officinale [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Limoges. Faculté de médecine et de pharmacie; 2012.
19. Reference GH. ATG16L1 [Internet]. Genetics Home Reference. [cité 19 juill 2016]. Disponible sur: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ATG16L1>
20. Codogno P. L'autophagie, dégrader plus pour vivre plus... mais attention! *Médecine/sciences*. avr 2009;25(4):323-4.
21. Glasser A-L, Lapaquette P, Darfeuille-Michaud A. Altération de l'autophagie chez les patients atteints de maladie de Crohn: Une porte ouverte pour des bactéries invasives? *Médecine/sciences*. avr 2009;25(4):349-51.
22. Peyrin-Biroulet L, Parmentier-Decrucq E, Branche J, Desreumaux P. L' IL-23R , un nouveau gène de susceptibilité dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Médecine/sciences*. mars 2007;23(3):250-2.
23. McCole DF. IBD Candidate Genes and Intestinal Barrier Regulation: *Inflamm Bowel Dis*. oct 2014;20(10):1829-49.
24. Jantchou P, Monnet E, Carbonnel F. Les facteurs d'environnement dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (tabac et appendicectomie exclus). *Gastroentérologie Clin Biol*. 26 mars 2008;30(6-7):859-67.
25. Dolan KT, Chang EB. Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res*. 27 juin 2016;
26. Ruemmele FM. Role of Diet in Inflammatory Bowel Disease. *Ann Nutr Metab*. 2016;68(1):33-41.
27. Hebuterne X. Quelle place pour les huiles de poisson au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ? *Hépatogastro Oncol Dig*. 19 mai 1998;5(3):173-7.
28. Hugot, J. P., & Viala, J. Physiopathologie de la maladie de Crohn: l'indispensable pour le clinicien. [Internet]. [cité 11 juill 2016]. Disponible sur: http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2015/181_188_Hugot.pdf

29. Fiasse R, Dewit O, Latinne D. L'endémie des helminthiases en Afrique subsaharienne peut-elle expliquer à elle seule la très faible prévalence des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin? Impacts sur la santé publique. *J Afr Hépatogastroentérologie*. juin 2009;3(2):58-66.
30. Hviid A, Svanstrom H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut*. 1 janv 2011;60(1):49-54.
31. Chan SSM, Hart AR. Aspirin use and development of inflammatory bowel disease: confounding or causation? authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther*. déc 2011;34(11-12):1351-1351.
32. Ben Thabet J, Charfi N, Mnif L, Yaich S, Zouari L, Zouari N, et al. Troubles émotionnels associés aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Tunis Médicale*. juill 2012;90(7):557-63.
33. Mawdsley JE, Rampton DS. The Role of Psychological Stress in Inflammatory Bowel Disease. *Neuroimmunomodulation*. 22 août 2007;13(5-6):327-36.
34. Timms VJ, Daskalopoulos G, Mitchell HM, Neilan BA. The Association of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis with Inflammatory Bowel Disease. Sechi LA, éditeur. *PLOS ONE*. 5 févr 2016;11(2):e0148731.
35. Racine A, Boutron M-C, Carbonnel F. Les facteurs d'environnement au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Hépatogastro Oncol Dig*. 1 mars 2013;20(3):175-9.
36. Seirafi M, Cunningham S, Hadengue A. Le microbiote dans les maladies du foie et du tube digestif : la révolution annoncée. *Rev Médicale Suisse*. 7 sept 2011;7(307):1696-700.
37. Matricon J. Immuno-pathogenèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *MS Médecine Sci*. 2010;26(4):405-10.
38. Legendre J. Microbiote intestinal et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [Internet]. [Toulouse, France]: Université Paul Sabatier, Toulouse 3; 2014 [cité 28 juill 2016]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/371/>
39. Beaugerie L, Sokol H, Collège des universitaires en hépatogastroentérologie, éditeurs. *Les fondamentaux de la pathologie digestive: enseignement intégré, appareil digestif*. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier-Masson; 2014. 262 p.
40. Montbarbon M. Régulation de la réponse inflammatoire intestinale par la fumée de cigarette: caractérisation des mécanismes cellulaires et moléculaires chez la souris [Internet] [Thèse de doctorat]. [Lille, France]: Université du Droit et de la Santé - Lille II; 2013 [cité 29 juill 2016]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00951219/document>
41. Seksik P. Microbiote intestinal et MICI. *Gastroentérologie Clin Biol*. sept 2010;34(4):48-55.
42. Vindigni SM, Zisman TL, Suskind DL, Damman CJ. The intestinal microbiome, barrier function, and immune system in inflammatory bowel disease: a tripartite

- pathophysiological circuit with implications for new therapeutic directions. *Ther Adv Gastroenterol.* 1 juill 2016;9(4):606-25.
43. Faure S, Babin M, Velé H, Dubé G, Samson M, Loubrieu V. Le tabagisme aujourd'hui en France. *Actual Pharm.* avr 2014;53(535):20-6.
 44. HAS. Dépistage du tabagisme et prévention des maladies liées au tabac- Janvier 2015 [Internet]. [cité 13 déc 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/referentiel_tabac.pdf
 45. Hukkanen J. Metabolism and Disposition Kinetics of Nicotine. *Pharmacol Rev.* 1 mars 2005;57(1):79-115.
 46. Berlin I. Pathophysiological rationale of smoking cessation drug treatments: present and future developments. *Lett Pneumol.* 11(2):84-9.
 47. Clere N. Pour une année sans tabac. *Actual Pharm.* févr 2011;50(503):33-5.
 48. Chevalier C, Nguyen A. Composition et nocivité du tabac. *Actual Pharm.* nov 2016;55(560):22-5.
 49. OMS. Groupe d'étude de l'OMS sur la réglementation des produits du tabac : rapport sur les bases scientifiques de la réglementation des produits du tabac : quatrième rapport d'un groupe d'étude de l'OMS [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2012 [cité 14 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/iris/handle/10665/78071>
 50. Guichenez P, Perriot J, Dupont P, Reny J-L, Clauzel I, Cungi C, et al. La conduite du sevrage tabagique. *Sang Thromb Vaiss.* 1 mars 2006;18(3):136-48.
 51. Lagrue G. Traitement de la dépendance tabagique. *EMC - Cardiol-Angéiologie.* nov 2004;1(4):443-55.
 52. Underner M, Hadjadj S, Beauchant M, Bridoux F, Debiais F, Meurice J-C. Effets du tabagisme sur la thyroïde, le tube digestif, le rein et l'os. *Rev Mal Respir.* déc 2008;25(10):1261-78.
 53. Perriot, Jean, Underner, Michel, Doly-Kuchcik, Ludivine. Tabac : quels risques pour la santé ? *Rev Prat.* mars 2012;62:333-6.
 54. Trédaniel J, Savinelli F, Vignot S, Bousquet G, Maignan CL, Misset J-L. Conséquences du tabagisme passif chez l'adulte. *Rev Mal Respir.* 2006;23(Sup.2):473-80.
 55. Halfvarson J, Jess T, Magnuson A, Montgomery SM, Orholm M, Tysk C, et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: A co-twin control study of a Swedish-Danish twin population: *Inflamm Bowel Dis.* oct 2006;12(10):925-33.
 56. Somerville KW, Logan RF, Edmond M, Langman MJ. Smoking and Crohn's disease. *Br Med J Clin Res Ed.* 13 oct 1984;289(6450):954-6.
 57. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* déc 1989;34(12):1841-54.

58. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* nov 2006;81(11):1462-71.
59. Karczewski J, Poniedziałek B, Rzymiski P, Rychlewska-Hańczewska A, Adamski Z, Wiktorowicz K. The effect of cigarette smoking on the clinical course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Rev.* 2014;3:153-9.
60. Begon J, Juillerat P, Cornuz J, Clair C. Tabagisme et système digestif: une relation complexe. Partie 1 : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et consommation de tabac. *Rev Med Suisse.* 2015;11(478):1282-7.
61. Underner M, Perriot J, Cosnes J, Beau P, Peiffer G, Meurice J-C. Tabagisme, sevrage tabagique et maladie de Crohn. *Presse Médicale.* avr 2016;45(4):390-402.
62. Niu J, Miao J, Tang Y, Nan Q, Liu Y, Yang G, et al. Identification of Environmental Factors Associated with Inflammatory Bowel Disease in a Southwestern Highland Region of China: A Nested Case-Control Study. *PLoS ONE.* 2016;11(4):e153524.
63. Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking. A review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis.* 1 nov 2004;10(6):848-59.
64. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* juin 2004;18(3):481-96.
65. Aldhous MC, Drummond HE, Anderson N, Reza Baneshi M, Smith LA, Arnott IDR, et al. Smoking Habit and Load Influence Age at Diagnosis and Disease Extent in Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol.* mars 2007;102(3):589-97.
66. Lakatos P-L. Smoking in inflammatory bowel diseases: Good, bad or ugly? *World J Gastroenterol.* 2007;13(46):6134.
67. Luo R, Huo L, Zhang J, Zhang Q. [Meta-analysis on causes of ulcerative colitis]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi.* déc 2015;36(12):1419-23.
68. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Afchain P, Beaugierie L, Gendre J-P. Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* janv 2004;2(1):41-8.
69. Cosnes J, Seksik P. Facteurs environnementaux dans la maladie de Crohn. *Acta Endosc.* oct 2006;36(5):679-88.
70. Sopori M. Science and society: Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol.* mai 2002;2(5):372-7.
71. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun.* mai 2010;34(3):J258-65.
72. Gonçalves RB, Coletta RD, Silvério KG, Benevides L, Casati MZ, da Silva JS, et al. Impact of smoking on inflammation: overview of molecular mechanisms. *Inflamm Res.* mai 2011;60(5):409-24.

73. Rom O, Avezov K, Aizenbud D, Reznick AZ. Cigarette smoking and inflammation revisited. *Respir Physiol Neurobiol.* juin 2013;187(1):5-10.
74. Verschuere S, De Smet R, Allais L, Cuvelier CA. The effect of smoking on intestinal inflammation: What can be learned from animal models? *J Crohns Colitis.* févr 2012;6(1):1-12.
75. Guo X, Liu ES., Ko JK., Wong BC., Ye Y-N, Lam S-K, et al. Protective role of cyclooxygenase inhibitors in the adverse action of passive cigarette smoking on the initiation of experimental colitis in rats. *Eur J Pharmacol.* janv 2001;411(1-2):193-203.
76. Galitovskiy V, Qian J, Chernyavsky AI, Marchenko S, Gindi V, Edwards RA, et al. Cytokine-Induced Alterations of 7 Nicotinic Receptor in Colonic CD4 T Cells Mediate Dichotomous Response to Nicotine in Murine Models of Th1/Th17- versus Th2-Mediated Colitis. *J Immunol.* 1 sept 2011;187(5):2677-87.
77. 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.
78. Bridger S, Lee JCW, Bjarnason I, Jones JEL, Macpherson AJ. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut.* 1 juill 2002;51(1):21-5.
79. Lindberg E, Järnerot G, Huitfeldt B. Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut.* juin 1992;33(6):779-82.
80. Bustamante M, Nos P, Hoyos M, Hinojosa J, Molés JR, García-Herola A, et al. Relationship between smoking and colonic involvement in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enfermedades Dig Organo Of Soc Esp Patol Dig.* déc 1998;90(12):833-40.
81. Karban A. Effect of smoking on inflammatory bowel disease: Is it disease or organ specific. *World J Gastroenterol.* 2007;13(15):2150.
82. Aldhous MC, Soo K, Stark LA, Ulanicka AA, Easterbrook JE, Dunlop MG, et al. Cigarette Smoke Extract (CSE) Delays NOD2 Expression and Affects NOD2/RIPK2 Interactions in Intestinal Epithelial Cells. Vij N, éditeur. *PLoS ONE.* 12 sept 2011;6(9):e24715.
83. Wei S-C, Tan Y-Y, Weng M-T, Lai L-C, Hsiao J-H, Chuang EY, et al. SLCO3A1, a Novel Crohn's Disease-Associated Gene, Regulates NF- κ B Activity and Associates with Intestinal Perforation. Roemer K, éditeur. *PLoS ONE.* 19 juin 2014;9(6):e100515.
84. Arsenescu R, Arsenescu V, Zhong J, Nasser M, Melinte R, Dingle CRW, et al. Role of the xenobiotic receptor in inflammatory bowel disease: *Inflamm Bowel Dis.* mai 2011;17(5):1149-62.
85. Monteleone I, Pallone F, Monteleone G. Aryl hydrocarbon receptor and colitis. *Semin Immunopathol.* nov 2013;35(6):671-5.
86. Benjamin JL, Hedin CRH, Koutsoumpas A, Ng SC, McCarthy NE, Prescott NJ, et al. Smokers with active Crohn's disease have a clinically relevant dysbiosis of the gastrointestinal microbiota*: *Inflamm Bowel Dis.* juin 2012;18(6):1092-100.

87. Nielsen OH, Bjerrum JT, Csillag C, Nielsen FC, Olsen J. Influence of Smoking on Colonic Gene Expression Profile in Crohn's Disease. Bereswill S, éditeur. PLoS ONE. 15 juill 2009;4(7):e6210.
88. Wakefield AJ, Sawyerr AM, Dhillon AP, Pittilo RM, Rowles PM, Lewis AA, et al. Pathogenesis of Crohn's disease: multifocal gastrointestinal infarction. *Lancet Lond Engl.* 4 nov 1989;2(8671):1057-62.
89. Cosnes J. Tabac et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Hépto-Gastro Oncol Dig.* 1 févr 2000;7(1):33-8.
90. Wakefield AJ, Sawyerr AM, Hudson M, Dhillon AP, Pounder RE. Smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* août 1991;36(8):1147-50.
91. Guo X, Wang WP, Ko JK, Cho CH. Involvement of neutrophils and free radicals in the potentiating effects of passive cigarette smoking on inflammatory bowel disease in rats. *Gastroenterology.* oct 1999;117(4):884-92.
92. Pelissier-Rota MA, Pelosi L, Meresse P, Jacquier-Sarlin MR. Nicotine-induced cellular stresses and autophagy in human cancer colon cells: A supportive effect on cell homeostasis via up-regulation of Cox-2 and PGE2 production. *Int J Biochem Cell Biol.* août 2015;65:239-56.
93. Thomas GA, Rhodes J, Ingram JR. Mechanisms of Disease: nicotine—a review of its actions in the context of gastrointestinal disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* nov 2005;2(11):536-44.
94. Bastida G, Beltrán B. Ulcerative colitis in smokers, non-smokers and ex-smokers. *World J Gastroenterol.* 2011;17(22):2740.
95. Birtwistle J. The role of cigarettes and nicotine in the onset and treatment of ulcerative colitis. *Postgrad Med J.* déc 1996;72(854):714-8.
96. Suenart P, Bulteel V, Den Hond E, Hiele M, Peeters M, Monsuur F, et al. The effects of smoking and indomethacin on small intestinal permeability. *Aliment Pharmacol Ther.* juin 2000;14(6):819-22.
97. Thomas GAO. Role of smoking in inflammatory bowel disease: implications for therapy. *Postgrad Med J.* 1 mai 2000;76(895):273-9.
98. Green JT, Richardson C, Marshall RW, Rhodes J, McKirdy HC, Thomas GA, et al. Nitric oxide mediates a therapeutic effect of nicotine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* nov 2000;14(11):1429-34.
99. Ding Y-P, Ladeiro Y, Morilla I, Bouhnik Y, Marah A, Zaag H, et al. Integrative network-based analysis of colonic detoxification gene expression in Ulcerative Colitis according to smoking status. *J Crohns Colitis.* 2017;11(4):474-84.
100. Tréton X, Pedruzzi E, Guichard C, Ladeiro Y, Sedghi S, Vallée M, et al. Combined NADPH Oxidase 1 and Interleukin 10 Deficiency Induces Chronic Endoplasmic Reticulum Stress and Causes Ulcerative Colitis-Like Disease in Mice. Foligne B, éditeur. PLoS ONE. 9 juill 2014;9(7):e101669.

102. Ding YP. Etude de l'implication du système de détoxification des xénobiotiques dans la rectocolite hémorragique [Thèse de doctorat]. [France]: Université Paris Diderot - Paris 7; 2015. Thèse confidentielle jusqu'au 28 Octobre 2017. Citation autorisée par les auteurs.
102. Russel MG, Nieman FH, Bergers JM, Stockbrügger RW. Cigarette smoking and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. South Limburg IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* nov 1996;8(11):1075-81.
103. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology.* févr 1996;110(2):424-31.
104. Nunes T, Etchevers MJ, Domènech E, García-Sánchez V, Ber Y, Peñalva M, et al. Smoking does influence disease behaviour and impacts the need for therapy in Crohn's disease in the biologic era. *Aliment Pharmacol Ther.* oct 2013;38(7):752-60.
105. Nunes T, Etchevers MJ, García-Sánchez V, Ginard D, Martí E, Barreiro-de Acosta M, et al. Impact of Smoking Cessation on the Clinical Course of Crohn's Disease Under Current Therapeutic Algorithms: A Multicenter Prospective Study. *Am J Gastroenterol.* mars 2016;111(3):411-9.
106. Johnson GJ, Cosnes J, Mansfield JC. Review article: smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* avr 2005;21(8):921-31.
107. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre J. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: An intervention study. *Gastroenterology.* avr 2001;120(5):1093-9.
108. To N, Gracie DJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the adverse effects of tobacco smoking on the natural history of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* mars 2016;43(5):549-61.
109. Lunney PC, Leong RWL. Review article: ulcerative colitis, smoking and nicotine therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* déc 2012;36(11-12):997-1008.
110. Mokbel M, Carbonnel F, Beaugerie L, Gendre JP, Cosnes J. Effet du tabac sur l'évolution à long terme de la rectocolite hémorragique. *Gastroentérologie Clin Biol.* nov 1998;22(11):858-62.
111. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre J-P, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* juill 2001;96(7):2113-6.
112. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A Prospective Study of Cigarette Smoking and the Risk of Inflammatory Bowel Disease in Women. *Am J Gastroenterol.* sept 2012;107(9):1399-406.
113. To N, Ford AC, Gracie DJ. Systematic review with meta-analysis: the effect of tobacco smoking on the natural history of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* juill 2016;44(2):117-26.
114. Chivese T, Esterhuizen TM, Basson AR. The Influence of Second-Hand Cigarette Smoke Exposure during Childhood and Active Cigarette Smoking on Crohn's Disease Phenotype

Defined by the Montreal Classification Scheme in a Western Cape Population, South Africa. Cominelli F, éditeur. PLOS ONE. 30 sept 2015;10(9):e0139597.

115. Lashner BA, Shaheen NJ, Hanauer SB, Kirschner BS. Passive smoking is associated with an increased risk of developing inflammatory bowel disease in children. *Am J Gastroenterol.* mars 1993;88(3):356-9.
116. Jones DT, Osterman MT, Bewtra M, Lewis JD. Passive Smoking and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* sept 2008;103(9):2382-93.
117. van der Heide F, Dijkstra A, Weersma RK, Albersnagel FA, van der Logt EMJ, Faber KN, et al. Effects of active and passive smoking on disease course of Crohn's disease and ulcerative colitis: *Inflamm Bowel Dis.* août 2009;15(8):1199-207.
118. Vidal. Les médicaments de la maladie de Crohn - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 9 janv 2017]. Disponible sur: <http://eukasante.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/maladie-crohn.html>
119. Dalibon P. Maladie de Crohn et rectocolite ulcéro-hémorragique, de grandes similitudes. *Actual Pharm.* avr 2015;54(545):20-4.
120. Dalibon P. Comment prendre en charge une maladie inflammatoire chronique de l'intestin ? *Actual Pharm.* avr 2015;54(545):25-7.
121. Klotz C, Barret M, Dhooge M, Oudjit A, Chaussade S, Coriat R, et al. Rectocolite hémorragique : conduite diagnostique et prise en charge thérapeutique. *Presse Médicale.* févr 2015;44(2):144-9.
122. McGrath J, McDonald JW, MacDonald JK. Transdermal nicotine for induction of remission in ulcerative colitis. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004 [cité 21 janv 2017]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004722.pub2>
123. Nikfar S, Ehteshami-Ashar S, Rahimi R, Abdollahi M. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Tolerability of Nicotine Preparations in Active Ulcerative Colitis. *Clin Ther.* déc 2010;32(14):2304-15.
124. Shields PL, Low-Beer TS. Patients' awareness of adverse relation between Crohn's disease and their smoking: questionnaire survey. *BMJ.* 3 août 1996;313(7052):265.
125. Ryan WR, Ley C, Allan RN, Keighley MRB. Patients with Crohn's disease are unaware of the risks that smoking has on their disease. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* août 2003;7(5):706-11.
126. De Bie C, Ballet V, Hendriks N, Coenen S, Weyts E, Van Assche G, et al. Smoking behaviour and knowledge of the health effects of smoking in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* déc 2015;42(11-12):1294-302.
127. Saadoune N, Peyrin-Biroulet L, Baumann C, Bigard M-A, 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.

128. Hilsden RJ, Hodgins D, Czechowsky D, Verhoef MJ, Sutherland LR. Attitudes toward smoking and smoking behaviors of patients with crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* juin 2001;96(6):1849-53.
129. van der Heide F, Dijkstra A, Albersnagel FA, Kleibeuker JH, Dijkstra G. Active and passive smoking behaviour and cessation plans of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* juin 2010;4(2):125-31.
130. Nunes T, Etchevers MJ, Merino O, Gallego S, García-Sánchez V, Marín-Jiménez I, et al. High smoking cessation rate in Crohn's disease patients after physician advice – The TABACROHN Study. *J Crohns Colitis.* avr 2013;7(3):202-7.
131. Leung Y, Kaplan GG, Rioux KP, Hubbard J, Kamhawi S, Stasiak L, et al. Assessment of Variables Associated with Smoking Cessation in Crohn's Disease. *Dig Dis Sci.* avr 2012;57(4):1026-32.
132. Hollands GJ, Whitwell SCL, Parker RA, Prescott NJ, Forbes A, Sanderson J, et al. Effect of communicating DNA based risk assessments for Crohn's disease on smoking cessation: randomised controlled trial. *BMJ.* 2012;345:e4708.
133. Coward S, Heitman SJ, Clement F, Negron M, Panaccione R, Ghosh S, et al. Funding a Smoking Cessation Program for Crohn's Disease: An Economic Evaluation. *Am J Gastroenterol.* mars 2015;110(3):368-77.
134. HAS. Recommandation de bonne pratique. Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours. Octobre 2013. [Internet]. [cité 28 déc 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/reco2clics_arret_de_la_consommation_de_tabac_2014_2014-11-13_10-51-48_441.pdf
135. Peyrin-Biroulet C, Wirth N, Peyrin-Biroulet L, Martinet Y. Sevrage tabagique et MICI: comment s'y prendre ? *Lett Hépatogastroentérologie.* 2012;15(4):193-5.
136. Lagrue G, Dupont P. Sevrage tabagique : comment prévenir les rechutes. *Rev Prat Médecine Générale.* 2003;(635):1701-4.
137. INPES. Pourquoi arrêter de fumer? [Internet]. [cité 4 févr 2017]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1523.pdf>
138. Hilsden RJ, Hodgins DC, Timmer A, Sutherland LR. Clinical Reviews. Helping patients with Crohn's disease quit smoking. *Am J Gastroenterol.* févr 2000;95(2):352-8.
139. Chevalier C, Nguyen A, Nougier I, Villéger P. Accompagner l'arrêt du tabac. *Actual Pharm.* mars 2015;54(544, Supplément):6-11.
140. Les MICI ce n'est pas du cinema - Accueil [Internet]. [cité 11 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.vousnetespasseul.fr/>
141. Rubin DT, Friedman S, Farraye FA, éditeurs. MICI: 49 questions cliniques incontournables. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier-Masson; 2016. 221 p.

142. Faure S, Babin M, Velé H, Dubé G, Samson M, Goujeau B, et al. La prise en charge de la dépendance au tabac. *Actual Pharm.* avr 2014;53(535):27-30.
143. Peyrin-Biroulet C, Wirth N, Martinet Y. Mieux prendre en charge le tabagisme : il est urgent d'agir. *HEGEL - HEpato-GastroEntérologie Libérale* [Internet]. 2014 [cité 17 févr 2017];4(2). Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/53783>
144. Dansou A, Pousséo C, Kaniut V, Leloup A, Aubry M, Louarn AL. L'aide au sevrage tabagique dans les officines françaises. *Santé Publique.* 10 juin 2015;Vol. 27(2):167-76.
145. Moreau J. L'éducation thérapeutique dans les MICI [Internet]. *FMC-HGE.* [cité 19 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2016-paris/leducation-therapeutique-dans-les-mici/>

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.