



Tabagisme et système digestif: une relation complexe

Partie 1: maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et consommation de tabac

Rev Med Suisse 2015; 11: 1282-7

J. Begon
P. Juillerat
J. Cornuz
C. Clair

Smoking and digestive tract: a complex relationship

Part 1: inflammatory bowel disease and cigarette smoking

Little is known about the effects of smoking on inflammatory bowel diseases (IBD). However the co-occurrence of smoking and IBD often happens in ambulatory care. Smokers have a doubled risk of developing a Crohn's disease with a more active disease course. After quitting, a decrease in risk can be observed after only one year. An inverse relationship is found between smoking and ulcerative colitis. Smoking seems protective for the development of the disease and its course is less active among smokers. Smoking cessation transiently increases the risk of developing ulcerative colitis. Nevertheless, continuing smoking cannot be justified among those patients given the risks of long-term extra-digestive effects. It is thus important to counsel all smokers with an IBD to quit smoking.

Les effets du tabagisme sur les maladies inflammatoires intestinales sont peu connus. Pourtant, cette problématique peut se rencontrer facilement en ambulatoire. Les fumeurs ont un risque doublé de développer une maladie de Crohn qui est chez eux plus active. Ce surrisque diminue significativement déjà après une année de sevrage. On trouve un effet opposé dans la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH), où le tabagisme joue un rôle protecteur sur le développement et l'activité de la maladie. L'arrêt du tabac provoque une augmentation transitoire du risque de développer une RCUH. La poursuite du tabagisme ne se justifie cependant pas chez ces patients au vu des risques d'atteintes extradiigestives à long terme. Il est donc important de conseiller à tous les fumeurs atteints de maladies inflammatoires intestinales d'arrêter de fumer.

INTRODUCTION

Le tabagisme est la première cause de décès évitables dans le monde et reste une question majeure de santé publique.¹

Outre les atteintes d'organes les plus fréquentes et les mieux connues (cardiovasculaire, cancer, pulmonaire), le tabac provoque également des modifications au niveau digestif. Il influence l'évolution des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), curieusement et de manière non expliquée, de façon opposée. En effet, on observe un effet défavorable dans la maladie de Crohn (MC), mais paradoxalement «bénéfique» dans la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH).

Dans le canton de Vaud, la prévalence des MICI est de 206 cas/100 000 habitants (51% MC, 49% RCUH), et environ 12 000 personnes sont touchées en Suisse.² Dans le monde, la prévalence s'élève jusqu'à presque 400/100 000 habitants.³ L'impact sur la qualité de vie et le caractère chronique de ces maladies les rendent très invalidantes. La prise en charge est loin d'être simple, associant thérapies médicamenteuses et chirurgicales.

ÉPIDÉMIOLOGIE ET PATHOGENÈSE

La MC et la RCUH sont des maladies chroniques intestinales évoluant par poussées et phases de rémission. Elles touchent les deux sexes (rapport hommes: femmes 0,8 pour la MC et 1,5 pour la RCUH), avec un pic d'incidence entre 20 et 40 ans, la MC survenant en moyenne dix ans plus tôt que la RCUH.⁴

En Europe, l'incidence de la MC est estimée entre 3-7/100 000 habitants, et 6/100 000 habitants pour la RCUH.^{5,6} La prévalence en Europe varie de 27 à 106/100 000 habitants pour la MC et de 80-157/100 000 pour la RCUH.⁷ On note un gradient Nord-Sud avec une prévalence augmentée dans les pays industrialisés.⁷ A noter que dans les pays d'Asie et d'Amérique du Sud, l'incidence augmente en parallèle avec le niveau socio-économique.^{3,8}

La pathogenèse de ces maladies est encore mal comprise. Elle implique des facteurs génétiques et environnementaux, ainsi que le système immunitaire et le microbiome intestinal (population bactérienne de l'intestin). On observe notam-



ment une activation inadaptée du système immunitaire par des bactéries intestinales, et un déséquilibre de ce microbiote (dysbiose).⁹

TABAC ET MICI, PATHOGENÈSE

Il existe actuellement plusieurs hypothèses concernant l'effet du tabac sur la pathogenèse des MICI, ne s'excluant pas entre elles et pouvant coexister.¹⁰ Ces effets sont schématisés dans la **figure 1**.

Tout d'abord, il existe une action immuno-modulatrice locale par le tabac, avec modification des réponses immunes de la muqueuse intestinale. La production de cytokines, notamment les interleukines IL-8, IL-1 β et TNF α pour les plus importantes, va donc être influencée.⁵ Ces dernières vont contribuer à l'orientation vers un profil pro-inflammatoire Th1 ou Th2, déterminant l'expression lésionnelle prédominante, Crohn ou RCUH.¹¹ En effet, la MC est caractérisée par un profil Th1 (réponse cellulaire) et la RCUH par Th2 (humorale).

Deuxièmement, la nicotine augmente la production de mucine par l'épithélium colique,¹² production qui est justement diminuée par la muqueuse malade dans la RCUH, mais pas dans la MC.¹³ Ceci pourrait expliquer en partie l'effet différencié du tabac sur ces deux maladies. De plus, la nicotine provoque aussi une action anti-inflammatoire en inhibant la synthèse locale colique d'eicosanoïdes (prostaglandines et leucotriènes), ce qui diminuerait le risque de poussées dans la RCUH.¹⁴

Une troisième hypothèse est que l'effet procoagulant du tabac, associé à l'augmentation sanguine de la concentration de monoxyde de carbone, favorise la survenue de microthromboses des vaisseaux mésentériques de la sous-muqueuse. Dans le contexte d'une MC avec présence de lésions vasculaires chroniques de la microcirculation intestinale, le tabagisme accroît le phénomène ischémique et donc aggrave les lésions muqueuses ainsi que les risques de complications perforantes/fistulisantes.¹⁵ Inversement dans la RCUH, où une augmentation anormale du flux sanguin rectal a été observée, un ralentissement du flux par le tabagisme pourrait participer à l'effet bénéfique de la cigarette dans cette maladie.¹⁶

Le tabac augmente la peroxydation des lipides et génère des radicaux libres.¹⁷ Ce phénomène entretient les lésions inflammatoires muqueuses dans le cadre de la MC qui se caractérise déjà par une diminution du potentiel antioxydant.

Finalement, la consommation de tabac provoque une

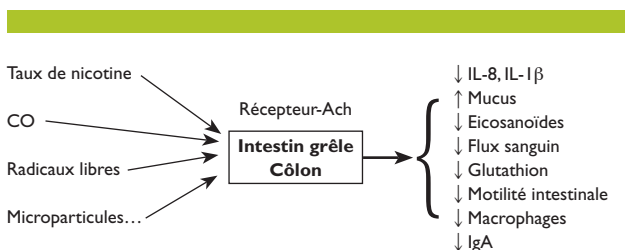


Figure 1. Mécanismes du tabagisme sur les maladies inflammatoires intestinales

(Adaptée de réf.⁴⁴).

diminution de la motilité intestinale, ainsi qu'une altération de la perméabilité intestinale et un défaut de clairance bactérienne lié à une déficience fonctionnelle des macrophages.¹⁸ Ceci pourrait également jouer un rôle délétère dans la MC.

Malgré ces effets notables, le rôle du tabac dans les MICI reste inférieur à celui de la prédisposition génétique. Le tabac n'a par exemple quasi pas d'influence sur les MICI chez les Juifs d'Israël, où l'on retrouve une forte incidence de MICI. Cependant, la consommation de tabac peut orienter l'expression phénotypique chez des patients prédisposés à une MICI. En effet, des études ont montré une concordance élevée entre les habitudes tabagiques et le phénotype de MICI chez les membres d'une même famille, une MC se développant chez les fumeurs et une RCUH chez les non-fumeurs.¹⁹ Le même phénomène peut être observé dans les fratries de jumeaux.²⁰

MALADIE DE CROHN ET TABAGISME

Cas clinique

Monsieur M. C. est un jeune patient de 35 ans connu pour des antécédents de dépendance à l'alcool et au cannabis. Il a arrêté sa consommation d'alcool mais poursuit une consommation régulière de cannabis (4-5 joints par jour) et de cigarettes (environ 20 par jour). Le patient présente des troubles digestifs avec des douleurs abdominales crampiformes, des diarrhées et une perte de poids qui motivent une colonoscopie. Cette dernière met en évidence une inflammation chronique, focalement transmurale au niveau de l'estomac, du duodénum et de l'iléon compatible avec une maladie de Crohn. Un traitement immunomodulateur et immunosuppresseur d'azathioprine et de prednisone est débuté. Question : quels bénéfices le patient peut-il avoir à arrêter de fumer et comment le motiver ?

Maladie de Crohn

La MC est une atteinte inflammatoire pouvant toucher l'ensemble du tractus digestif (de la bouche à l'anus), de manière segmentaire et transmurale (toutes les couches de la paroi intestinale sont atteintes). Son évolution naturelle est ponctuée de phases de poussées inflammatoires et de rémissions. Son caractère inflammatoire transmural induit des complications de types sténosantes ou perforantes (fistules, abcès). Chez les personnes atteintes de MC, on observe une tendance vers un risque augmenté de développer un cancer colorectal sans qu'il soit statistiquement significatif.²¹ En revanche, le risque de mortalité (toutes causes confondues) est plus élevé par rapport à la population générale.²²

Crohn et tabagisme

Parmi les facteurs environnementaux, le tabac est le seul facteur reconnu favorisant la MC.²³ En effet, il a été observé pour la première fois dans les années 1980 que la proportion de fumeurs dans une population de sujets avec MC était supérieure à celle d'une population témoin appariée pour le sexe et l'âge.²⁴ Il a ainsi été suggéré que les fumeurs



ont un risque doublé de développer une MC par rapport aux non-fumeurs. Ce risque est retrouvé plus tard dans d'autres études, notamment prospectives, et une méta-analyse a confirmé l'augmentation de développer une MC chez les fumeurs comparé aux non-fumeurs (Odds ratio (OR) : 1,76; intervalle de confiance à 95% (IC 95%): 1,40-2,22) (**tableau 1**).²⁵ Ce surrisque n'apparaît pas clairement dépendant de la dose de cigarettes quotidienne ou cumulée.

Chez les fumeurs atteints de MC, l'évolution de la maladie est aggravée à plusieurs niveaux par rapport aux non-fumeurs (**tableau 1**).²³ Il existe un risque augmenté de poussées (RR: 1,35; IC 95%: 1,03-1,76),²⁶ ainsi qu'un risque augmenté de développer des complications perforantes (abcès, fistules).²⁷ On note un recours à une corticothérapie systémique et aux immunosuppresseurs plus fréquent.²⁸ On observe également une augmentation du risque de récurrences postchirurgicales à la fois sur le plan clinique (taux de récurrences à cinq ans 75 vs 40%) et endoscopique (à un an 70 vs 35%).^{29,30} cependant, cette augmentation n'est pas observée chez les patients traités par immunosuppresseurs.²⁹ Chez les personnes souffrant de MC, une relation dose-effet a pu être mise en évidence, les gros fumeurs présentant une maladie plus active et un important risque de rechute.^{29,30} Cependant, un tabagisme à moins de dix ciga-

rettes/jour représente aussi un risque augmenté par rapport aux non-fumeurs en termes d'activité de la maladie et de besoins thérapeutiques.³¹

Les femmes jeunes semblent être plus sensibles à l'effet délétère du tabac avec une maladie plus sévère (pancolite significativement plus fréquente) et survenant à un âge plus précoce.³² Le tabac semble également avoir un effet sur la localisation des lésions, avec une prévalence plus forte de la maladie iléale, et moindre de l'atteinte colique, chez les fumeurs.³³ Dans l'ensemble, la consommation de tabac est associée à une moins bonne qualité de vie des patients atteints de MC.³⁴

Arrêt du tabagisme

Une étude prospective, sur 59 patients atteints de MC ayant cessé de fumer, a démontré que les bénéfices du sevrage tabagique s'observent déjà après une année d'abstinence, tant au niveau des poussées aiguës que des besoins thérapeutiques.³⁵ En effet, après un an d'arrêt du tabagisme, il a été observé que les sujets sevrés avaient un risque de poussées diminué de 65% par rapport aux patients qui continuaient à fumer et avaient moins recours aux traitements par corticoïdes ou immunosuppresseurs.³⁵ Il n'y avait cependant pas d'effet sur le taux d'interventions chirurgicales, possiblement dû au suivi court (moyenne de 29 mois). Concernant le taux de récurrences postchirurgicales (clinique et endoscopique) chez les anciens fumeurs, il rejoint celui des non-fumeurs après une année de sevrage.^{29,36}

Chez les anciens fumeurs, le risque de développer une MC redevient similaire à celui de quelqu'un qui n'a jamais fumé après quatre années de sevrage en passant par un risque transitoirement augmenté (OR: 1,5-1,8; IC 95%: 1,33-2,51).^{25,37}

Recommandations pratiques

Le tabagisme étant un facteur important et réversible de complications dans la MC, encourager les patients fumeurs, même «légers», à arrêter de fumer constitue un des premiers pas dans le contrôle de la maladie.^{23,38} L'efficacité à douze mois d'interventions combinant un soutien psychologique et un traitement substitutif de nicotine chez les patients atteints de MC est de l'ordre de 10% dans une population de sujets volontaires et de 15% s'il est instauré dans une période périopératoire.³⁹ A noter encore que la substitution nicotinique ne majore pas les symptômes de la MC,³⁹ ce qui suggère que l'effet du tabagisme n'est pas dû à la nicotine, mais à d'autres substances du tabac. Cela ouvre une porte intéressante pour la cigarette électronique!

RECTOCOLITE ULCÉRO-HÉMORRAGIQUE ET TABAGISME

Cas clinique

Monsieur R. S., 41 ans, fumeur chronique, est connu pour une RCUH diagnostiquée en 2007 lors d'une poussée initiale étendue (pancolite). Cinq ans après, il est hospitalisé pour une nouvelle poussée aiguë sévère, alors qu'il se trouve sans traitement au long cours. Après une bonne réponse aux stéroïdes intraveineux, puis

Tableau 1. Influence du tabagisme sur les maladies inflammatoires intestinales

IS: immunosuppresseurs.

	Maladie de Crohn (MC)	Rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH)
Susceptibilité de développer la maladie chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs ²⁵ OR (IC 95%)	1,76 (1,4-2,22)	0,58 (0,45-0,75)
Susceptibilité de développer la maladie chez les anciens fumeurs par rapport aux non-fumeurs ²⁵ OR (IC 95%)	1,5-1,8 (1,33-2,51) pendant les 4 premières années	1,64 (1,36-1,98) pendant les 2-3 premières années
Evolution et complications chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs		
Poussées RR (IC 95%)	↑ 1,35 (1,03-1,76)	↓
Complications	↑	↓
Besoins thérapeutiques	↑ Corticoïdes et IS	↓ Corticoïdes
Récidives post-chirurgicales	↑ sauf patients sous IS	
Pouchite		↓
Cancer RR (IC 95%)		↓ 0,15 (0,02-1,25)
Evolution et complications chez les anciens fumeurs par rapport aux fumeurs		
Poussées	↓ (-65%)	↑
Besoins thérapeutiques	↓ Corticoïdes et IS	↑ Corticoïdes
Récidives post-chirurgicales	↓	
Chirurgie	↔	↔ Colectomie



oraux, ce traitement est diminué progressivement et le relai est pris avec un traitement d'azathioprine. Prétextant une intolérance peu spécifique au traitement (troubles urinaires), le patient interrompt spontanément son traitement. Revu à la consultation sur une période de six mois, il se trouve en rémission clinique, biologique et endoscopique. De surcroît, il refuse d'entrer en matière concernant l'arrêt du tabac.

Questions : cette évolution bénigne de sa maladie est-elle de nature intrinsèque ? La consommation de tabac chronique a-t-elle un rôle protecteur ?

Rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH)

La RCUH est une maladie inflammatoire intestinale qui se différencie de la MC par une atteinte exclusivement colique, continue et superficielle (uniquement au niveau mucosal). Les complications sont des lésions ulcéreuses profondes et sévères, voire le développement d'un mégacôlon dans le cadre d'une colite aiguë fulminante, et un risque augmenté de cancer colorectal à long terme. La RCUH est associée à la cholangite sclérosante primitive dans 5% des cas, cette association augmentant le risque de cancer colorectal chez ces patients.⁴⁰

RCUH et tabagisme

Lors d'une étude populationnelle en 1981, il a été remarqué que la proportion de fumeurs était très faible (8%) chez les personnes souffrant de RCUH par rapport à une population adulte appariée pour l'âge et le sexe (44%).⁴¹ Une méta-analyse relativement récente a confirmé l'effet protecteur du tabac (OR : 0,58 ; IC 95% : 0,45-0,75).²⁵ Cependant, cet effet semble suspensif, c'est-à-dire qu'il disparaît à l'arrêt de la consommation du tabac. L'effet protecteur du tabagisme sur la RCUH est augmenté chez les hommes par rapport aux femmes et en cas de consommation quotidienne élevée, indépendamment de la consommation cumulée.³⁷

Chez des patients fumeurs atteints de RCUH, la fréquence de poussées et d'hospitalisations,⁴² l'utilisation de corticoïdes (52 vs 63%, $p=0,05$) et le taux de colectomies (32 vs 42%, $p=0,04$) sont abaissés par rapport aux non-fumeurs.⁴³ Une méta-analyse incluant un total de 1489 sujets atteints de RCUH a conclu à un effet protecteur du tabagisme sur le risque de colectomie (OR : 0,57 ; IC 95% : 0,38-0,85).⁴⁴ Le risque de développer un cancer colorectal chez les fumeurs avec RCUH semble également diminué comparé aux non-fumeurs sans toutefois être statistiquement significatif (RR : 0,15 ; IC 95% : 0,02-1,25).⁴⁵ Après chirurgie avec anastomose iléo-anale, le développement d'une pouchite (inflammation du réservoir iléal) est beaucoup plus fréquent chez les non-fumeurs.⁴⁶

Arrêt du tabagisme

De façon cohérente avec l'effet suspensif mentionné ci-dessus, l'arrêt du tabac augmente transitoirement le risque de développer une RCUH par rapport à la population de non-fumeurs (OR : 1,64 ; IC 95% : 1,36-1,98) ;³⁷ cette augmentation du risque persiste durant les deux à trois ans qui suivent l'arrêt, de façon légèrement plus marquée chez les hommes.^{32,47}

Chez les fumeurs atteints de RCUH qui arrêtent de fumer, la maladie devient significativement plus active. Une étude prospective a suivi 32 patients atteints de RCUH arrêtant de fumer.⁴⁸ Après l'arrêt du tabac, on a pu observer des poussées plus fréquentes (54 vs 35%, $p<0,01$) et des hospitalisations plus nombreuses (9 vs 4% personnes/année, $p<0,05$), de même qu'un recours plus fréquent à une corticothérapie (3 vs 13% personnes/année, $p<0,01$) chez les fumeurs qui ont arrêté comparés à ceux qui poursuivent leur habitude tabagique.

Une grande proportion des poussées de RCUH observées chez les femmes enceintes pourrait être expliquée par l'arrêt du tabac.⁴⁹

Lors de rechute, la reprise du tabagisme permet d'améliorer la clinique chez un tiers à la moitié des patients, les gros fumeurs (>20 cigarettes/jour) étant ceux qui bénéficient le plus de la reprise du tabagisme.⁴⁸ Chez des patients non fumeurs avec RCUH se mettant à fumer au cours de leur maladie, on observe une diminution du nombre de poussées annuelles.⁵⁰

Recommandations pratiques

Étant donné que le tabagisme semble avoir une influence positive sur l'évolution de la RCUH, motiver les patients fumeurs à arrêter est plus difficile. Néanmoins, il faut garder à l'esprit que l'effet protecteur apporté par le tabac dans la RCUH ne contrebalance pas les conséquences extradiagnostiques du tabagisme à long terme.

Le soutien au sevrage sera similaire à celui de la population générale. Le patient devra être informé du risque d'augmentation de l'activité de sa maladie, le cas échéant le traitement médical devra être intensifié. A noter encore que l'aggravation de la maladie suite à l'arrêt du tabac étant progressive et ne survenant pas de façon «aiguë» (rebond), il n'y a pas lieu d'organiser une surveillance particulière au moment du sevrage.³⁹

Un traitement par substitution de nicotine transdermique à dose maximale lors de poussées modérées de RCUH a montré un effet favorable sur le plan clinique (induction de rémission) par rapport au placebo (OR : 2,56 ; IC 95% : 1,02-6,45).⁵¹ Il n'y a pas de bénéfices significatifs des substituts nicotiques sur le plan endoscopique^{10,52} ni lors de l'administration rectale.⁵³ En traitement d'entretien (15 mg/j), la nicotine ne permet pas de prévenir la survenue des poussées.⁵⁴ Ses indications thérapeutiques restent donc marginales.

Un intérêt suggéré pour ce traitement pourrait être chez les patients récemment sevrés qui envisagent de reprendre le tabagisme dans le but de contrôler leur maladie. ■

Conflit d'intérêts

Le Dr Juillerat déclare avoir fait des présentations ou des activités de consultant auprès des firmes Vifor, AbbVie, Merck Sharp and Dohme, UCB et Takeda. Ces activités n'ont aucunement influencé la rédaction et le contenu de ce manuscrit.

Les autres auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts avec cet article.



Implications pratiques

- > Dans la maladie de Crohn (MC), le tabagisme aggrave la maladie en termes de poussées, de complications et de récidives postchirurgicales
- > Dans la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH), le tabagisme a un effet protecteur suspensif, avec une maladie plus active à l'arrêt du tabac, nécessitant une certaine prudence
- > Dans la RCUH, un traitement d'entretien par substitution nicotinique ne permet pas de prévenir les poussées. A doses plus élevées lors d'épisodes aigus, l'effet est favorable mais avec des réactions d'intolérance fréquentes
- > La poursuite du tabagisme dans la RCUH ne se justifie pas, les effets bénéfiques ne contrebalançant pas les atteintes extradigestives à long terme

Adresses

Dr Pascal Juillerat
Consultation des maladies inflammatoires intestinales
Service de gastroentérologie
Clinique de chirurgie et médecine viscérale
Hôpital de l'île – Inselspital
3010 Bern
pascal.juillerat@insel.ch

Pr Jacques Cornuz
Drs Julie Begon et Carole Clair
PMU, Université de Lausanne
1011 Lausanne
jacques.cornuz@chuv.ch
juliebegon@hotmail.com
carole.clair@hospvd.ch

Bibliographie

- 1 WHO Global Report: Mortality attributable to tobacco. www.who.int/tobacco/publications/surveillance/rep_mortality_attributable/en/: World Health Organization, 2012.
- 2 Juillerat P, Pittet V, Bulliard JL, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in the Canton of Vaud (Switzerland): A population-based cohort study. *J Crohns Colitis* 2008;2:131-41.
- 3 Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46-54 e42; quiz e30.
- 4 Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-17.
- 5 Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, et al. Maladies inflammatoires chroniques intestinales: une approche globale. World Gastroenterology Organization, 2009.
- 6 Economou M, Zambeli E, Michopoulos S. Incidence and prevalence of Crohn's disease and its etiological influences. *Ann Gastroenterol* 2009;22:158-67.
- 7 Cortot A, Colombel JF, Gower-Rousseau C. Épidémiologie et génétique des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. *Med Sci* 1993;9:868-74.
- 8 Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: Up or down? *World J Gastroenterol* 2006;12:6102-8.
- 9 * Benjamin JL, Hedin CR, Koutsoumpas A, et al. Smokers with active Crohn's disease have a clinically relevant dysbiosis of the gastrointestinal microbiota. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1092-100.
- 10 ** Birrenbach T, Bocker U. Inflammatory bowel disease and smoking: A review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:848-59.
- 11 Sher ME, Bank S, Greenberg R, et al. The influence of cigarette smoking on cytokine levels in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:73-8.
- 12 Finnie IA, Campbell BJ, Taylor BA, et al. Stimulation of colonic mucin synthesis by corticosteroids and nicotine. *Clin Sci (Lond)* 1996;91:359-64.
- 13 Pullan RD. Colonic mucus, smoking and ulcerative colitis. *Ann R Coll Surg Engl* 1996;78:85-91.
- 14 Motley RJ, Rhodes J, Williams G, Tavares IA, Bennett A. Smoking, eicosanoids and ulcerative colitis. *J Pharm Pharmacol* 1990;42:288-9.
- 15 Wakefield AJ, Sawyerr AM, Dhillon AP, et al. Pathogenesis of Crohn's disease: Multifocal gastrointestinal infarction. *Lancet* 1989;2:1057-62.
- 16 Srivastava ED, Russell MA, Feyerabend C, Rhodes J. Effect of ulcerative colitis and smoking on rectal blood flow. *Gut* 1990;31:1021-4.
- 17 Kalra J, Chaudhary AK, Prasad K. Increased production of oxygen free radicals in cigarette smokers. *Int J Exp Pathol* 1991;72:1-7.
- 18 King TE, Savici D, Campbell PA. Phagocytosis and killing of *Listeria monocytogenes* by alveolar macrophages: Smokers versus nonsmokers. *J Infect Dis* 1988;158:1309-16.
- 19 Smith MB, Lashner BA, Hanauer SB. Smoking and inflammatory bowel disease in families. *Am J Gastroenterol* 1988;83:407-9.
- 20 Bridger S, Lee JC, Bjarnason I, Jones JE, 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* 2002;51:21-5.
- 21 Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Mortality and causes of death in Crohn's disease: Follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology* 2002;122:1808-14.
- 22 Bewtra M, Kaiser LM, TenHave T, Lewis JD. Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: A meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:599-613.
- 23 Cosnes J, Seksik P. Facteurs environnementaux dans la maladie de Crohn. *Acta Endoscopica* 2006;36:679-88.
- 24 Somerville KW, Logan RF, Edmond M, Langman MJ. Smoking and Crohn's disease. *Br Med J* 1984;289:954-6.
- 25 *** Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1462-71.
- 26 * Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, et al. Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1403-11.
- 27 Picco MF, Bayless TM. Tobacco consumption and disease duration are associated with fistulizing and stricturing behaviors in the first 8 years of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:363-8.
- 28 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* 1996;110:424-31.
- 29 Cottone M, Rosselli M, Orlando A, et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994;106:643-8.
- 30 Yamamoto T, Keighley MR. The association of cigarette smoking with a high risk of recurrence after ileocolonic resection for ileocecal Crohn's disease. *Surg Today* 1999;29:579-80.
- 31 Seksik P, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Cosnes J. Effects of light smoking consumption on the clinical course of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:734-41.
- 32 Cosnes J, Nion-Larmurier I, Afchain P, Beaugerie L, Gendre JP. Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:41-8.
- 33 Brant SR, Picco MF, Achkar JP, et al. Defining complex contributions of NOD2/CARD15 gene mutations, age at onset, and tobacco use on Crohn's disease phenotypes. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:281-9.
- 34 Russel MG, Nieman FH, Bergers JM, Stockbrugger RW. Cigarette smoking and quality of life in patients with inflammatory bowel disease. South Limburg IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:1075-81.
- 35 * Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: An intervention study. *Gastroenterology* 2001;120:1093-9.
- 36 Ryan WR, Allan RN, Yamamoto T, Keighley MR. Crohn's disease patients who quit smoking have a reduced risk of reoperation for recurrence. *Am J Surg* 2004;187:219-25.
- 37 Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989;34:1841-54.
- 38 Johnson GJ, Cosnes J, Mansfield JC. Review article: Smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:921-31.
- 39 Cosnes J. Tabac et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Hépatogastro Oncologie Digestive* 2000;1:33-8.
- 40 Shetty K, Rybicki L, Brzezinski A, Carey WD, Lashner BA. The risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1643-9.
- 41 Harries AD, Baird A, Rhodes J. Non-smoking: A feature of ulcerative colitis. *Br Med J* 1982;284:706.
- 42 Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, Keane EM, Inui TS. Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:1147-52.
- 43 Mokbel M, Carbonnel F, Beaugerie L, Gendre JP, Cosnes J. Effet du tabac sur l'évolution à long terme de la rectocolite hémorragique. *Gastroentol Clin Biol*



1998;22:858-62.

44 Cosnes J. Tobacco and IBD: Relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004;18:481-96.

45 Pinczowski D, Ekblom A, Baron J, Yuen J, Adami HO. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: A case-control study. Gastroenterology 1994;107:117-20.

46 Merrett MN, Mortensen N, Kettlewell M, Jewell DO. Smoking may prevent pouchitis in patients with restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. Gut 1996;38:362-4.

47 Motley RJ, Rhodes J, Ford GA, et al. Time relationships between cessation of smoking and onset of ulcerative colitis. Digestion 1987;37:125-7.

48 * Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, et al. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2001;96:2113-6.

49 Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, et al. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: A prospective European ECCO-Epi-Com Study of 209 pregnant women. Aliment Pharmacol Ther 2013;38:501-12.

50 Fraga XF, Vergara M, Medina C, et al. Effects of smoking on the presentation and clinical course of inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997;9:683-7.

51 McGrath J, McDonald JW, Macdonald JK. Transdermal nicotine for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2004;4:CD004722.

52 Pullan RD, Rhodes J, Ganesh S, et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. N Engl J Med 1994;330:811-5.

53 Ingram JR, Thomas GA, Rhodes J, et al. A randomized trial of nicotine enemas for active ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:1107-14.

54 Thomas GA, Rhodes J, Mani V, et al. Transdermal nicotine as maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 1995;332:988-92.

*** à lire**
**** à lire absolument**



NOUVEAU

ULTIBRO® BREEZHALER®

Ouvrez un nouveau chapitre dans le traitement de la BPCO.*1,2

+ Le premier bronchodilatateur dual à administrer 1x par jour.1



Une prise par jour
ultibro®
breezhaler®
indacatérol/glycopyrronium **NOUVEAU**

1. Information professionnelle ULTIBRO® BREEZHALER®. www.swissmedinfo.ch [mise à jour septembre 2014].
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management and prevention of COPD. 2015.

*** Traitement bronchodilatateur d'entretien pour les patients BPCO, qui restent symptomatiques avec un traitement en monothérapie par LAMA ou LABA à faible dose.1**

Information professionnelle abrégée Ultibro® Breezhaler®: C: Gélules contenant 143 µg de maléate d'indacatérol, correspondant à 110 µg d'indacatérol, et de 63 µg de bromure de glycopyrronium correspondant à 50 µg de glycopyrronium I: Ultibro Breezhaler est indiqué dans le traitement bronchodilatateur d'entretien chez les patients symptomatiques avec une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) chez qui un traitement en monothérapie par LAMA ou LABA à faible dose n'est pas suffisant. P: Adultes: Inhalation du contenu d'une gélule d'Ultibro Breezhaler une fois par jour à l'aide de l'inhalateur Ultibro Breezhaler. **Groupes de patients particuliers:** Peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients avec insuffisance rénale modérée; ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu dépasse le risque potentiel chez les patients avec insuffisance rénale sévère et chez les patients dialysés en insuffisance rénale terminale. Peut être utilisé à la dose recommandée chez les patients avec insuffisance hépatique légère à modérée. Aucune étude n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Ne doit pas être administré aux patients de moins de 18 ans. Inhalation orale des gélules Ultibro Breezhaler uniquement à l'aide de l'inhalateur Ultibro Breezhaler. Ne pas avaler les gélules et les inhaler chaque jour à la même heure. En cas d'oubli d'une dose, prendre la dose omise le plus rapidement possible. Ne pas prendre plus d'une dose par jour. Plus d'informations disponibles sur le site www.swissmedinfo.ch C: Hypersensibilité à l'indacatérol, au lactose ou à l'un des autres excipients. PE: Ne pas utiliser simultanément Ultibro Breezhaler et des préparations contenant d'autres agonistes bêta-adrénériques à longue durée d'action ou des antagonistes muscariniques à longue durée d'action. Ne pas utiliser en cas d'asthme. Lorsqu'ils sont utilisés dans le traitement de l'asthme, les agonistes bêta-adrénériques à longue durée d'action peuvent augmenter le risque d'effets indésirables sévères liés à l'asthme, y compris le décès lié à l'asthme. N'est pas destiné au traitement urgent d'épisodes de bronchospasmes. Des réactions d'hypersensibilité de type immédiat ont été rapportées après administration d'indacatérol. Son utilisation peut donner lieu à un bronchospasme paradoxal fatal. En cas d'apparition de signes correspondants, interrompre immédiatement le traitement par Ultibro Breezhaler et engager une thérapie alternative. En raison de l'effet anticholinergique, la prudence est de mise chez les patients atteints de glaucome à angle fermé, d'insuffisance rénale sévère, de maladies cardiovasculaires sévères préexistantes ou présentant un risque élevé de rétention urinaire. Ne doit être utilisé chez les patients avec insuffisance rénale sévère que si les bénéfices escomptés dépassent les risques potentiels. Doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires, en particulier chez les patients souffrant d'insuffisance coronarienne, d'infarctus aigu du myocarde, de troubles du rythme cardiaque et d'hypertension artérielle, chez les patients épileptiques ou présentant une thyrotoxicose et chez les patients répondant de façon inhabituelle aux agonistes bêta-adrénériques. Ne doit pas être utilisé plus souvent qu'à des doses supérieures aux doses recommandées. En raison de l'effet des agonistes bêta-adrénériques sur le système cardiovasculaire, les patients atteints de BPCO doivent être examinés avant l'instauration d'un traitement de longue durée pour vérifier l'absence de maladie cardiovasculaire concomitante (ECG recommandé pour évaluer l'éventuel allongement de l'intervalle QTc). La prudence est particulièrement recommandée chez les patients atteints de maladies coronariennes instables, d'insuffisance cardiaque gauche, d'infarctus du myocarde récent, d'arythmies (sauf fibrillation auriculaire) et d'allongement de l'intervalle QTc (Friderical) ou ceux traités concomitamment par des médicaments pouvant causer l'allongement de l'intervalle QTc. Chez les patients avec BPCO sévères agonistes bêta peuvent induire une hypokaliémie significative, avec des conséquences éventuelles sous forme d'effets indésirables cardiovasculaires. L'inhalation de fortes doses peut entraîner l'élévation du glucose plasmatique, il convient donc d'observer les valeurs du glucose plasmatique chez les diabétiques au début du traitement. Ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'un déficit sévère en lactase ou d'une galactosémie. Plus d'informations disponibles sur le site www.swissmedinfo.ch IA: Les interactions lors de l'utilisation d'Ultibro Breezhaler reposent sur l'apparition possible d'interférences entre ses deux composants. Les bêta-bloquants adrénergiques peuvent affaiblir ou antagoniser l'effet des agonistes bêta-adrénériques. La prudence est de mise lors de l'utilisation d'Ultibro Breezhaler chez des patients traités par inhibiteurs de la monoamine oxydase, antidépresseurs tricycliques ou médicaments. L'administration concomitante de sympathomimétiques pourrait renforcer les effets indésirables de l'indacatérol. L'administration simultanée de dérivés méthylés de la xanthine, de stéroïdes ou de diurétiques non-épargnants du potassium pourrait renforcer une hypokaliémie induite. Les interactions médicamenteuses, métaboliques et liées aux transporteurs inhibiteurs du CYP3A4 et de la glycoprotéine P, ont conduit à l'augmentation des valeurs de l'ASC ainsi qu'à l'élévation de la Cmax. L'utilisation concomitante de préparations à inhaler contenant des anti-cholinergiques n'est pas recommandée. Aucune interaction médicamenteuse significative au niveau clinique avec la cimétidine ou un autre inhibiteur du transport des cations organiques n'est à attendre. N'est pas recommandé au cours de la grossesse et de l'allaitement et ne devrait être utilisé que si les bénéfices escomptés justifient le risque potentiel pour le fœtus ou le nourrisson. D'autres interactions sur www.swissmedinfo.ch. EI: Très fréquent: Infections des voies respiratoires supérieures. Fréquent: Rhinopharyngite, infection des voies urinaires, sinusite, rhinite, sensations de vertiges, céphalées, toux, douleurs bucco-pharyngées, y compris irritations de la gorge, dyspepsie, caries dentaires, douleurs de l'appareil locomoteur, pyrexie, douleurs thoraciques. Occasionnels: Hypersensibilité, diabète, hyperglycémie, insomnie, paresthésie, glaucome, cardiopathie ischémique, fibrillation auriculaire, tachycardie, palpitations, épistaxis, sécheresse buccale, prurit/éruption cutanée, spasmes musculaires, myalgie, obstruction vésicale, rétention urinaire, œdème périphérique, fatigue. Rare, très rare et données sur les substances pures sur www.swissmedinfo.ch Pr: Ultibro Breezhaler indacatérol/glycopyrronium 110/50 µg, poudre pour inhalation en gélules: emballage de 30 gélules avec 1 inhalateur et emballage grand format de 90 (3x30) gélules avec 3x 1 inhalateur. **Catégorie de vente:** B. Plus d'informations disponibles sur www.swissmedinfo.ch. Novartis Pharma Schweiz AG, Risch; adresse: Suurstoffli 14, 6343 Rotkreuz, tél. 041/763 71 11. Mise à jour de l'information 15.07.2014, V1.

