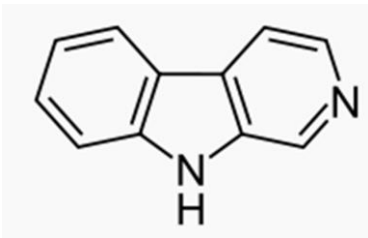


LEXIQUE



La β -carboline (9H-pyrido[3,4-b]indole) est une amine aromatique tricyclique. Il est le noyau squelettique de base d'une classe de composés appelés β -carboline.

Introduction

Le terme « tabagisme » est à l'origine un terme médical désignant l'**intoxication aiguë ou chronique** provoquée par l'abus du tabac.

Composition chimique du tabac

Feuilles de tabac: Hydrates de carbone; composés phénoliques, composés azotés, alcaloïdes du tabac, acides organiques, stérols, composés inorganiques.

Additifs du tabac: Humectant, aromatisants, agents de combustion.

Papier à cigarette et filtre.

Composition de la fumée de cigarette

Fumée de cigarette : aérosol dynamique en mouvement constitué d'une **phase gazeuse** et d'une **phase particulaire**.

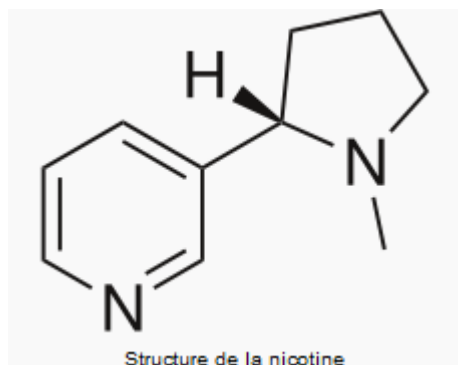
Nicotine, alcaloïdes non nicotiniques: les **β -carboline**, **CO**, **HAP**, **nitrosamines**, **benzène**, **irritants bronchiques**, **radicaux libres**, **cadmium**.

Nicotine

Propriétés chimiques de la nicotine

La **Nicotine** est le principal alcaloïde du tabac (90 à 95% du contenu total en alcaloïdes). La teneur en nicotine dépend de la **nature du tabac**, de la **forme** et du **mode de consommation**. En moyenne une **cigarette** contient **1 à 3 mg de nicotine**.

La nicotine comporte un **noyau pyridine** et un cycle **N-méthyl-pyrrolidine**.



Toxicocinétique [1213A5%1]

L'Absorption de la nicotine dépend du pH. A pH physiologique environ **31% de la nicotine** traverse aisément et rapidement les **membranes**. L'absorption pulmonaire est la plus importante, vu l'importance de sa surface de contact, en effet, la nicotine atteint le cerveau en seulement **9-19 secondes** plus rapidement qu'une injection IV. La nicotine traverse aussi la voie transdermique.



Le volume de distribution est de **2.6 l/kg**.

A l'opposé de la voie pulmonaire, l'absorption par les voies orale, nasale ou transdermale produit une **augmentation graduelle** de la concentration cérébrale, avec des rapports de concentrations **cérébrale/veineuse** et **artérielle/veineuse** proches de l'unité.

Métabolisme

Principalement hépatique, mais aussi pulmonaire et rénal.

Réactions de phase I

- **C-oxydation: 70-80%** de la nicotine est métabolisée en **cotinine** par **hydroxylation**.
- N- Déméthylation.
- N- Oxydation.
- N- Méthylation.

Réactions de phase II: glucuroconjugaison

La glucuroconjugaison concerne les 10% de la Nicotine métabolisée dont 4% se transforme en Nicotine glucuronide. Cependant 13% de la cotinine issue de l'hydroxylation de la nicotine dont 13% se transforme en cotinine glucuronide.

Elimination

La nicotine peut être éliminée par les urines (5-10%), les selles, la bile, le liquide gastrique, la sueur et le lait.

Mécanisme d'action de la nicotine

1) Effets sur le système nerveux

La nicotine imite l'action de l'acétylcholine en se fixant sur les **récepteurs nicotiniques**. Les **canaux sodiques** s'ouvrent et permettent l'entrée des **ions Na⁺** et provoquent la **dépolarisation de la membrane** et **excitation** du neurone, ensuite le canal sodique est fermé et le récepteur nicotinique devient **transitoirement réfractaire** à tout neurotransmetteur. C'est cet état de désensibilisation qui va être **allongé** par l'exposition continue à la nicotine.



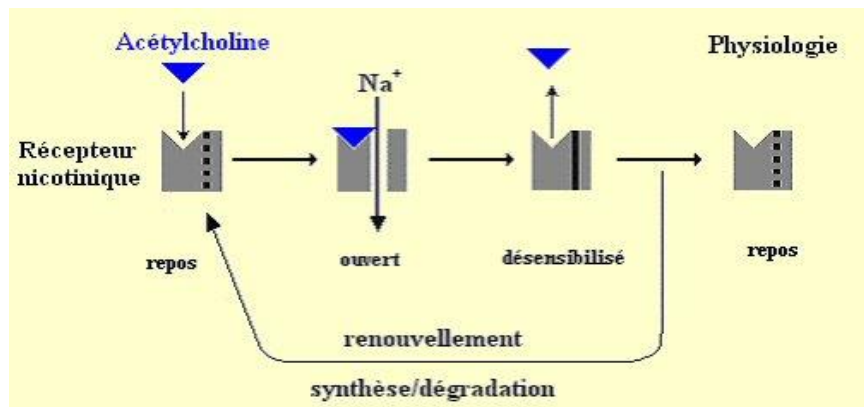


Fig.1 Conditions normales physiologiques : après ouverture du canal sodique par liaison de l'acétylcholine, le récepteur passe par un état désensibilisé avant de revenir au stade de repos ou d'être renouvelé.

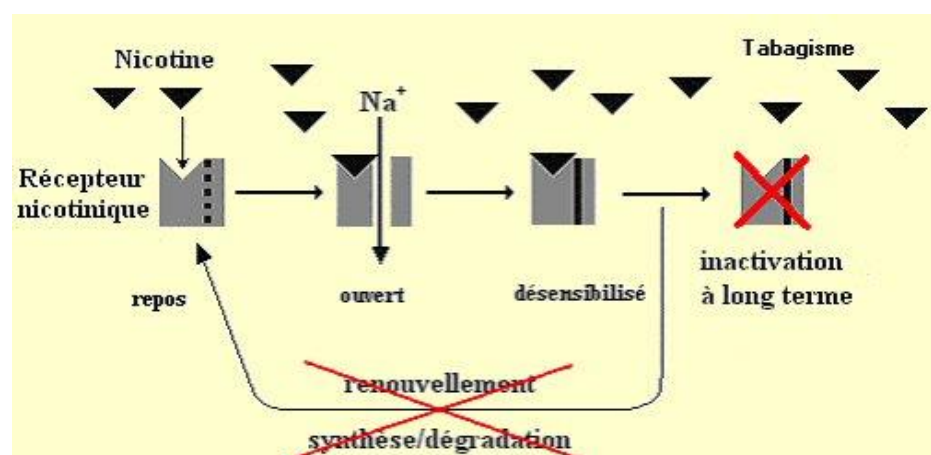


Fig.2 Conditions tabagiques : la nicotine remplace l'acétylcholine et « surstimule » le récepteur nicotinique puis le récepteur est inactivé à long terme et son renouvellement est saturé par la nicotine.

2) Effets dus à l'entrée de calcium

- Activation de **canaux ioniques membranaires**.
- Action sur certaines cascades de **seconds messagers**.
- Accroissement de la libération des **neuromédiateurs**: **dopamine** (activation du système de récompense cérébral), **noradrénaline**, **sérotonine**, **GABA**, **glutamate**.

3) Effet sur le système endocrinien

La nicotine agit sur l'axe **hypothalamohypophysaire**, la libération de CRF (corticotropin releasing factor) par ce dernier stimule la sécrétion de l'**ACTH** par l'**ante-hypophyse** qui va stimuler les **glandes surrénaliennes** de sécréter davantage les glucocorticoïdes.



La **nicotine** et la **cotinine** inhibent la **11 bêta-hydroxylase** responsable de la baisse de la biosynthèse du **cortisol**.

Autres effets :

Augmentation de la sécrétion **d'hormone antidiurétique** (ADH ou Vasopressine).

Stimulation de la synthèse **d'endorphines** (les enképhalines ont des propriétés **analgésiques** par action sur les récepteurs opioïdes).

Inhibition de la synthèse **d'œstrogènes**, qui peut entraîner chez la femme une augmentation du taux endogène de **précurseurs androgéniques**.

4) Effet sur le stress oxydatif

La nicotine diminue l'**activité enzymatique** de la **superoxyde dismutase**, la **catalase** et la **glutathion réductase** ce qui est à l'origine de l'augmentation des espèces réactives d'oxygène à savoir : $^*O_2^-$, H_2O_2 , *OH .

5) Effet sur la libération du monoxyde d'azote NO

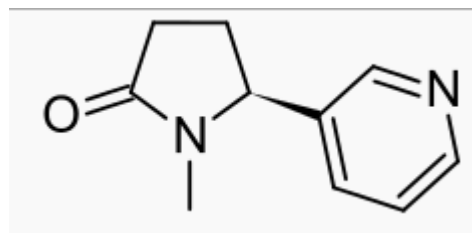
La fumée de cigarette contient du NO et la nicotine augmente la libération de NO lorsqu'elle atteint le cerveau, par conséquent, il y aura une **diminution de la synthèse de NO endogène** au niveau cérébral ce qui explique vraisemblablement les périodes de constriction des voies aériennes chez les fumeurs.

6) Effets sur l'apoptose

La nicotine active les kinases (**ERK2**) qui vont augmenter l'expression des **oncoprotéines anti-apoptotiques Bcl2** et inhiber ainsi l'**apoptose**.

Action des principaux métabolites de la nicotine

Cotinine



1) Action sur le système nerveux central:

- Plus **faible toxicité** que la nicotine.
- **Faible affinité** pour les **récepteurs nicotinniques**.
- Action **synergique** avec la nicotine.
- **Stimulant psychomoteur**.



- **Antidépresseur** (commercialisée aux États-Unis sous le nom de **SCOTINE®**).
- Action stimulante sur la libération de dopamine et de noradrénaline.
- Action au niveau des récepteurs sérotoninergiques centraux : réduction du **turnover de la sérotonine**.

2) Sur le système cardiovasculaire

- Action **artériorelaxante**.
- Action **antihypertensive** (stimulant la biosynthèse de **prostacycline** (PGI₂)).

3) Sur les systèmes enzymatiques

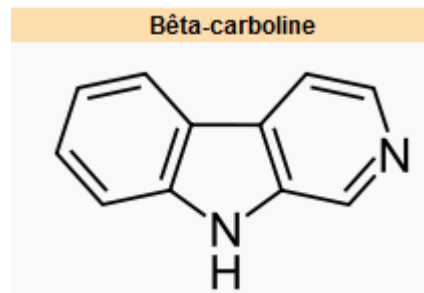
- inhibition de la **11-β-hydroxylase** (biosynthèse du **cortisol**).
- inhibition de l'**aromatase** (biosynthèse des **œstrogènes**).
- inhibition de la biosynthèse de l'**aldostérone**.

Nornicotine

La nornicotine provoque des **modifications aberrantes** (réaction de **glycation**) des protéines. Ces glycations anormales ont été associées au **diabète**, à l'**athérosclérose**, à la maladie d'**Alzheimer** et à **certains cancers**.

Alcaloïdes non-nicotiniques:

1) les β-Carbolines



Formation

La fumée de tabac produit des **aldéhydes**, **acétaldéhyde** ou **aldéhyde formique**, qui sont des produits extrêmement réactifs. Ces produits réagissent par **cyclisation** avec les **amines biogènes** pour former des **carbolines**.

Le produit de réaction de l'**acétaldéhyde** sur la tryptamine ou le **tryptophane** s'appelle l'**harmane**. Dans le cas du **formaldéhyde**, l'homologue correspondant s'appelle le **norharmane**.



Action

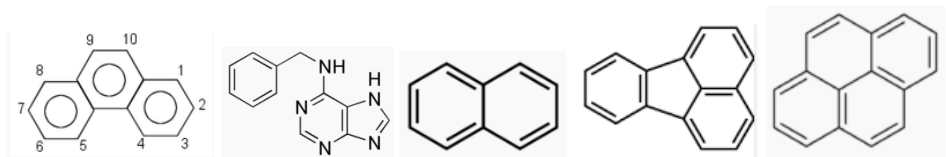
- **Antagonistes adrénergiques α_2 .**
- **Agonistes inverses du récepteur GABA-A (BZD)** expliquant les propriétés **amnésiastes, anxiogènes, convulsivantes** à forte dose, voire **hallucinogènes.**
- **Faibles inhibiteurs de la cholinestérase** et des **monoamine oxydases (MAOA).**

2) Monoxyde de carbone:

La teneur de la fumée en CO est d'environ **4,5%**, cette quantité donne une HbCO de **3-8%**. Le CO traverse les **barrières hématoencéphalique** et **placentaire** et provoque une **hypoxie cellulaire** par inhibition de la chaîne respiratoire, induction du **stress oxydatif**. Le CO est également responsable d'une toxicité **neurologique** et **cardiovasculaire**.

3) Les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques: HAP

La teneur d'une cigarette en **HAP** est d'environ **1-50 ng**. Les composés majeurs sont **phénanthrène, BaP, naphthalène, fluoranthène** et **pyrène**.



Les HAP traversent la **barrière placentaire** et passent dans le **lait maternel**. Ils sont **phototoxiques, immunotoxiques**, de forts **inducteurs enzymatiques**.

Le **dérivé époxyde** du BaP est **cancérogène**.

4) Les nitrosamines

Les nitrosamines sont hautement **cancérogènes** (cancer de poumons, de la cavité buccale, de l'œsophage, du pancréas et du cancer du foie).

5) Benzène

Le benzène est présent dans la fumée de cigarette, aussi bien dans le **courant principal (0,01-0,1 mg/cigarette)** que dans le **courant secondaire (0,05-0,5 mg/cigarette)**. Le benzène est hautement **cancérogène** (hématotoxicité : aplasie médullaire)

Pathologies liées au tabagisme:

Tabagisme actif: Maladies respiratoires chroniques, maladies cardiovasculaires, Cancers.

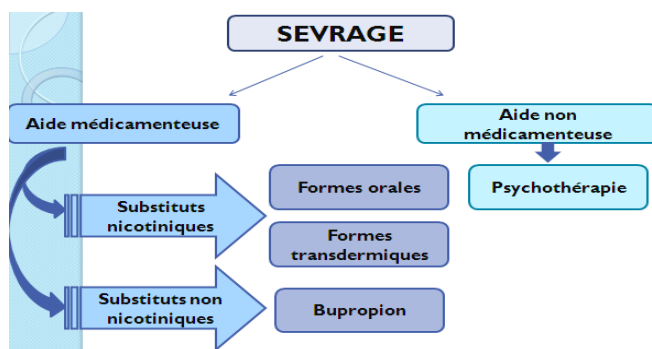


Mortalité: la mortalité des fumeurs est **trois fois** celle des non-fumeurs à âge égal, l'espérance de vie est réduite à **10 ans** en moyenne chez les fumeurs.

Risques liés au tabagisme gravidique: Baisse de la fécondité et hypo-oestrogénie.

Tabagisme passif: pourrait avoir des effets sérieux sur le fœtus, l'enfant, et l'adulte fragile.

Schéma de la lutte contre le tabagisme



Marqueurs du tabagisme

Ils apprécient 3 points essentiels chez le patient fumeur:

- La **dépendance** au tabac.
- L'intensité de l'**imprégnation tabagique**.
- La **façon de fumer**.

a) Marqueurs non spécifiques

1) CO

Dans l'air expiré

Corrélié à l'intensité de l'exposition.

Mesure : CO Tester (électrode), le seuil de positivité est de **8-10ppm**.

HbCO :

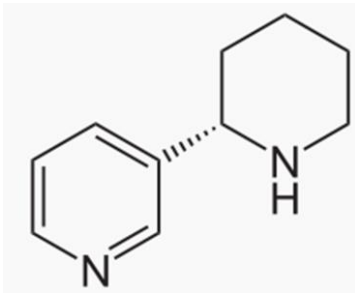
Par Spectrophotométrie UV-visible.

L'HbCO permet de classer les **non-fumeurs** (HbCO <1,5%), les **fumeurs non inhalants** (3 à 4%) et les **fumeurs inhalants** (6 à 8 %).

2) Thiocyanates

Mesurées dans sang, la sueur, la salive. Il s'agit d'un marqueur peu spécifique du tabagisme, car très influencé par l'alimentation.





Anabasine

Leur demi-vie est de **10-15 jours** et permettent de valider un arrêt persistant du tabac.

Dosage par méthode **colorimétrique**.

3) Cadmium

Bon marqueur de la **consommation tabagique cumulée**, du fait de sa longue demi-vie. Le **Cd** est dosé par **SAA** et **ICP**.

4) Autres marqueurs

Les alcaloïdes mineurs du tabac comme **l'anabasine**

Adduits de protéines et d'ADN résultats de l'interaction de l'ADN et certaines molécules issues du tabac (benzène, HAP...).

Bio-marqueurs physiologiques : Ils sont le reflet d'un tabagisme installé depuis longtemps.

- VGM augmenté.
- Nombre de leucocytes et d'hématies (avec anisocytose) augmenté.
- Glycémie augmentée.
- Rapport cholestérol LDL/cholestérol HDL augmenté.

b) Marqueurs spécifiques

Nicotine, cotinine et autres métabolites de la nicotine.

Milieux biologiques de recherche : plasma, salive, sueur, urines, et même dans les cheveux.

La demi-vie de la nicotine est brève: **2 à 3 h** en moyenne.

La demi-vie de la cotinine est plus longue, de **15 à 40** heures.

Les méthodes de dosage

Méthode colorimétrique

Cette méthode est liée à la présence du **noyau pyridinique intact** (d'où les interférences). Cependant, l'inconvénient majeur est le seuil de positivité : 1ppb qui ne permet son utilisation ni pour l'évaluation du tabagisme occasionnel ou faible, ni pour le tabagisme passif.

Méthode immunologiques

- **Test RIA**: l'inconvénient principal: réactions croisées.
- **ELISA**.



Chapitre 12 | Tabagisme

AYOUB BENSARKHRIA

- **CCM** couplée à un **densitomètre** pour le dosage de la nicotine et de la cotinine.
- **CPG SM** permet le dosage de la nicotine et de la cotinine dans le sérum et dans les urines. La limite de détection: 2 ppb.
- **HPLC**: C'est la technique de référence.
- **LCS MS**

