

Tabagisme

Introduction :

Le tabac est le psychotrope le plus consommé dans le monde, après la caféine=une substance qui agit sur le psychisme d'un individu en modifiant son fonctionnement mental. Il appartient à la classe des stimulants du système nerveux central.

Le tabagisme, une intoxication volontaire, et une toxicomanie déguisée.

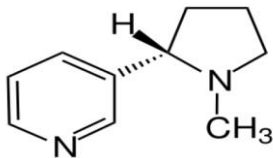
I-Présentation de la plante :

- **Famille** : Solanacées.
- **Genre** : Nicotiana
- **Espèce**: *Nicotiana tabacum*
- **Description** : plante annuelle robuste peu ramifiée qui peut atteindre une hauteur de 1 à 2 mètres avec de grandes feuilles vertes, oblongues-lancéolées et acuminées. Les fleurs rosés ou rougeâtres . Toutes les parties de la plante sont collantes, couvertes de courts poils visqueuses, qui exsudent une sécrétion jaune .
- **Répartition géographique** : originaire des zones tropicales et subtropicales d'Amérique, mais est maintenant cultivé commercialement dans le monde entier.

II-Composition chimique du fumé de cigarette :

- **Nicotine** :

Nicotine =alcaloïde majeur du tabac et c'est elle qui est responsable de la dépendance, d'où l'intérêt du dosage. En moyenne une cigarette contient 1 à 3mg de nicotine.Elle comporte un **Noyau pyridine** et un cycle **N-méthyl-pyrrol**



- La nicotine représente environ 10% du poids sec de la plante. 90 à 95% de son contenu total en **alcaloïdes**.
- Isomère lévogyre ;
- Masse moléculaire = 162, 23 g/mol ;
- base faible (pKa=7,9) ;
- Liposoluble et hydromiscible.

Toxicocinétique de nicotine:

A-Absorption:

pH dépendante(pH alcalin sous forme non ionisée et traverse aisément et rapidement les membranes. . Différentes voies possibles.

- **Digestive** : **mal absorbée** dans le milieu **acide** de l'**estomac**; **Bien** absorbée dans l'intestin **grêle**; F= 30-40%(EPH).
- **Nasale** : **Rapidement** absorbée en raison de la finesse de son épithélium et de son abondante irrigation sanguine.
- **Buccale** : **lente** (évite le 1er passage hépatique).
- **Transdermique** : **lente et progressive** (patch, maladie du tabac vert).
- **Pulmonaire** : Elle présente dans la fumée des cigarettes et rapidement absorbé par voie pulmonaire, environ de 70% de la nicotine inhalé est absorbée, traverse la paroi des capillaires des alvéoles pulmonaires

Tabagisme

B-Distribution:

- **Tabac fumé :** Atteint en 9 à 19 " plus rapidement qu'IV
 - ❑ La nicotine est ensuite abondamment et rapidement distribuée dans l'ensemble du corps
 - ❑ volume de distribution = 2,6 l/kg

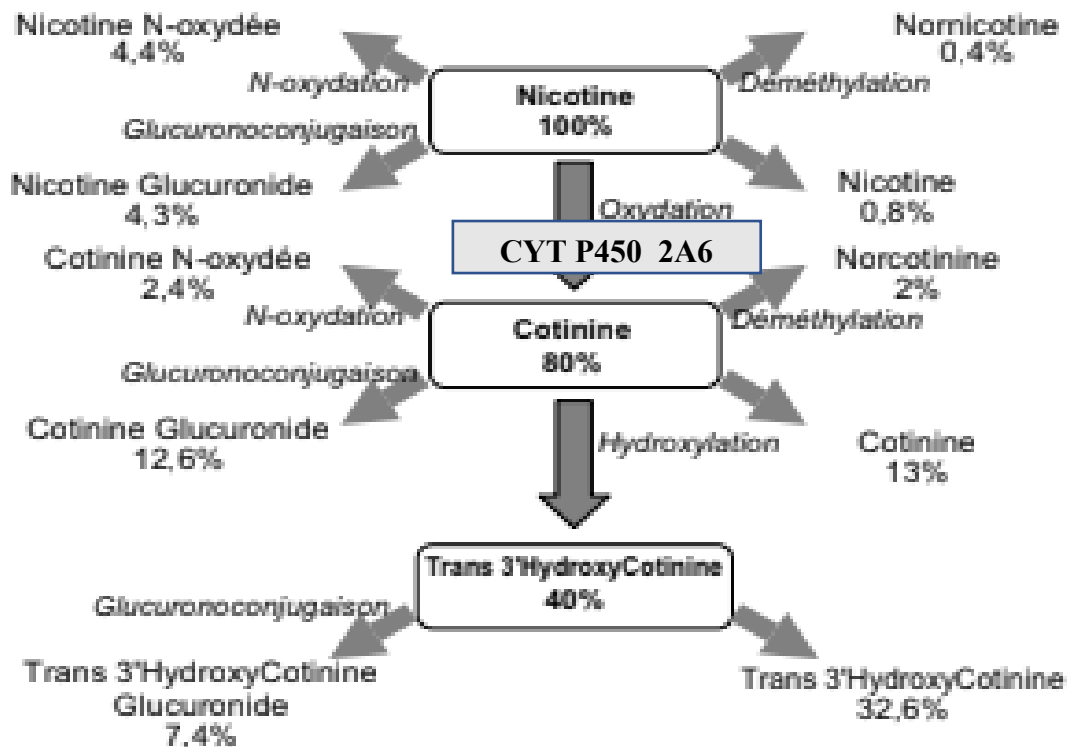
Les concentrations artérielles et cérébrales augmentent très rapidement après l'exposition pulmonaire, puis déclinent sur une période de 20 à 30 minutes, alors que la nicotine se redistribue dans d'autres tissus, en particulier les muscles squelettiques

- **Tabac non fumé :**

Au contraire de l'inhalation, l'absorption par les voies orale, nasale ou transdermique produit une augmentation **graduelle** de la concentration cérébrale, avec des rapports de concentration cérébrale/veineuse et artérielle/veineuse proche de l'unité.

C-Métabolisme:

La nicotine est métabolisée essentiellement dans le foie mais aussi dans le rein et les poumons



D-Elimination:

- La nicotine peut être éliminée par les urines, les selles, la bile, la sueur et le lait.
- L'excrétion rénale de nicotine non transformée représente habituellement 5-10% de l'élimination totale.
- La demi-vie d'élimination de la nicotine = 2 heures, mais présente une grande variabilité interindividuelle (1 à 4 heures).

Tabagisme

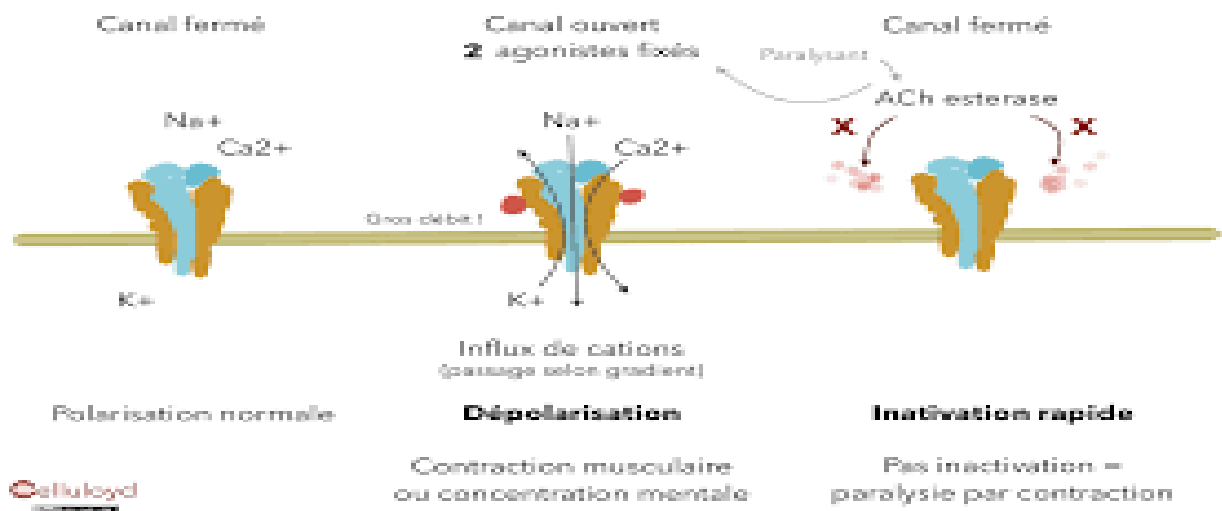
Mécanisme d'action de nicotine:

Effets sur le système nerveux central :

- La nicotine agit en mimant un neurotransmetteur : l'acétylcholine.
- Elle active l'un des deux types de récepteurs pour l'acétylcholine, récepteurs nommés pour cette raison « récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine ».

Rappel sur le récepteur nicotinique :

- Récepteurs canaux ioniques activés par des ligands.
- Distribués entre SN (système neuromusculaire), les épithélia et les leucocytes.
- La liaison de la nicotine stabilise, au moins de manière transitoire, un état ouvert du canal qui va laisser pénétrer les ions chargés positivement (cations). En particulier Na^+ , Ca^{++}

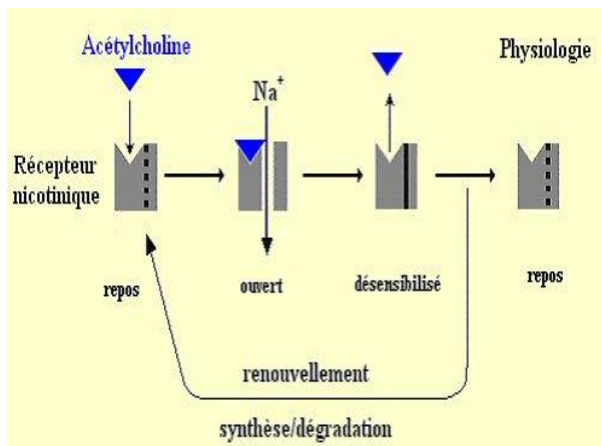


nicotine est un agoniste des récepteurs nicotiniques (elle imite l'action de l'acétylcholine).

Changement de conformation

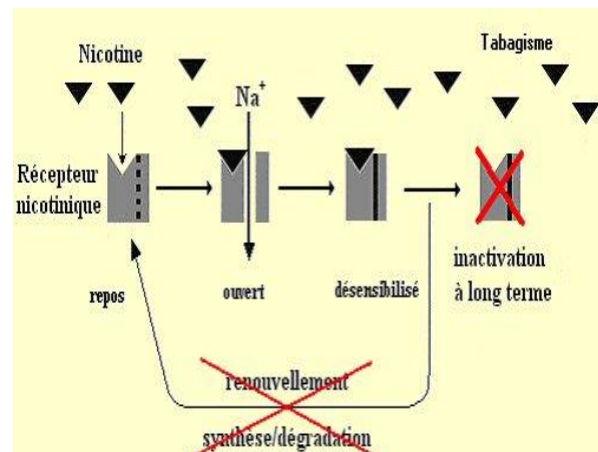
- Ouverture du canal ionique
- Entrée d'ions Na^+
- Dépolarisation de la membrane et excitation du neurone
- Fermeture du canal et le récepteur devient transitoirement réfractaire à tout neurotransmetteur

Tabagisme



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.



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. C'est cet état de désensibilisation qui va être artificiellement allongé par l'exposition continue à la nicotine

- **Effets dus à l'entrée de calcium:**

- 1- activation de canaux ioniques membranaires.
- 2- action sur certaines cascades de seconds messagers.
- 3- accroissement de la libération des neuromédiateurs:
 - dopamine (activation du système de récompense cérébral).
 - noradrénaline.
 - sérotonine.
 - glutamate.

C'est une drogue ...

- Dépendance physique : se traduit par un syndrome de sevrage (humeur, anxiété...)
- Dépendance psychique : Désir irrésistible de renouveler la prise de la substance
- Tolérance : tendance à augmenter les doses par désensibilisation des récepteurs

- **Effet de la nicotine sur le système endocrinien**

- L'augmentation de la libération du CRF (corticotropin releasing factor) par l'hypothalamus stimule la sécrétion de l'ACTH par l'ante- hypophyse.
- Baisse de la biosynthèse du cortisol: inhibition de la 11 – beta- hydroxylase par la nicotine et la cotinine.
- 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.
- Augmentation de la sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH ou vasopressine).

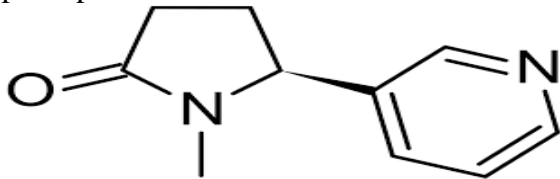
Tabagisme

Effet de la nicotine sur le stress oxydant:

- La nicotine diminue l'activité enzymatique antioxydante de la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion réductase.
- Augmentation: $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , OH^{\cdot} .

▪ Cotinine

produit de dégradation de la nicotine par le foie. Elle est présente en faible quantité dans la fumée de cigarette. Elle s'y forme par oxydation ménagée de la nicotine dont elle constitue le principal métabolite



Toxicocinétique :

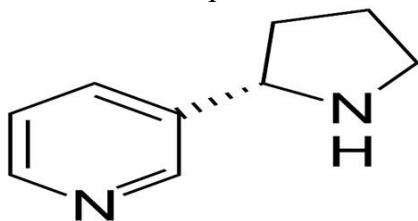
La nicotine est oxydée en cotinine et celle s'est retrouvée dans les urines où elle peut être dosée cotininurie. La cotinine est actuellement considérée comme le marqueur de choix du tabagisme car sa demi-vie est longue 16 à 22 heures, sa concentration sanguine reste stable et son élimination est prolongée

Mécanisme d'action :

- Plus faible toxicité que la nicotine.
- Faible affinité pour les récepteurs nicotiques.
- Action synergique avec la nicotine sur le SNC.

▪ Nornicotine :

métabolite minoritaire chez l'homme qui résulte de la N-déméthylation du cycle N-méthylpyrrolidine de la nicotine. Il est un constituant du tabac et un métabolite de la nicotine, à la fois dans la plante et chez l'homme



- Elle catalyse la réaction de glycation (modification aberrantes) des protéines.
- Ces glycations anormales ont été associées au diabète, à l'athérosclérose, à la maladie d'Alzheimer et à certains cancers.

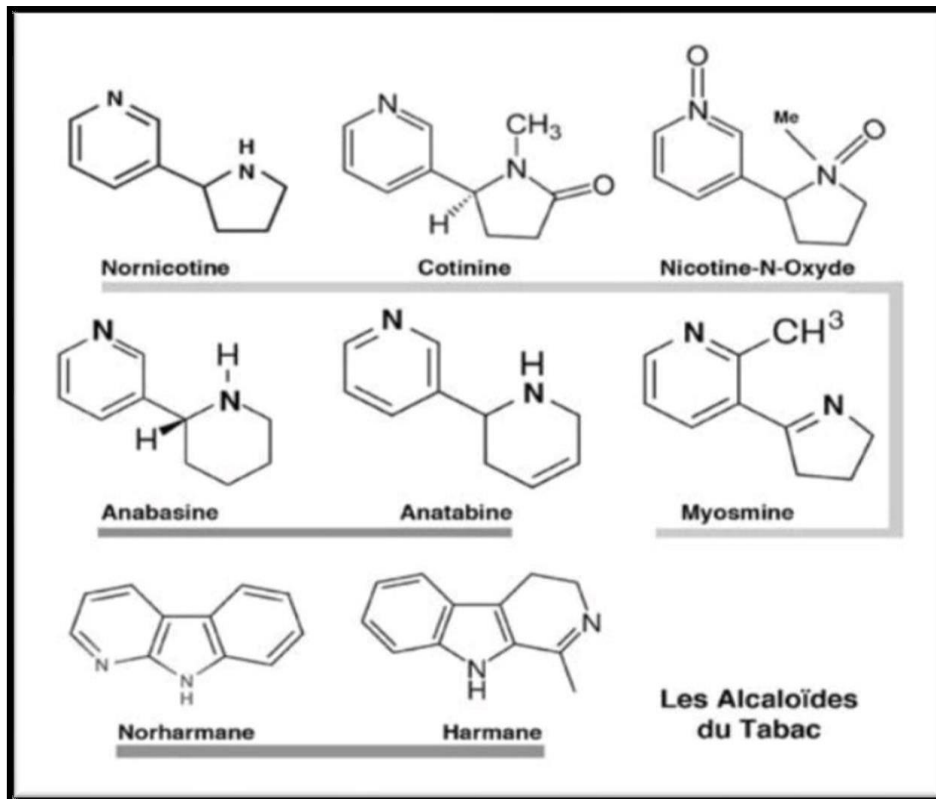
▪ Carbolines

Aldéhydes+ amines biologiques=*carbolines*

- acétaldéhyde + tryptamine=harmane.
- formaldéhyde + tryptamine =norharmane +++.

Ce sont de faibles inhibiteurs du cholinestérase et des monoamine oxydases (MAO-A).

Tabagisme



III-Tabagisme :

Le tabagisme est une Intoxication chronique liée à la consommation abusive du tabac .

Types de tabagisme

Tabagisme actif

(Consommation directe du tabac seul ou associé)

Tabagisme passif

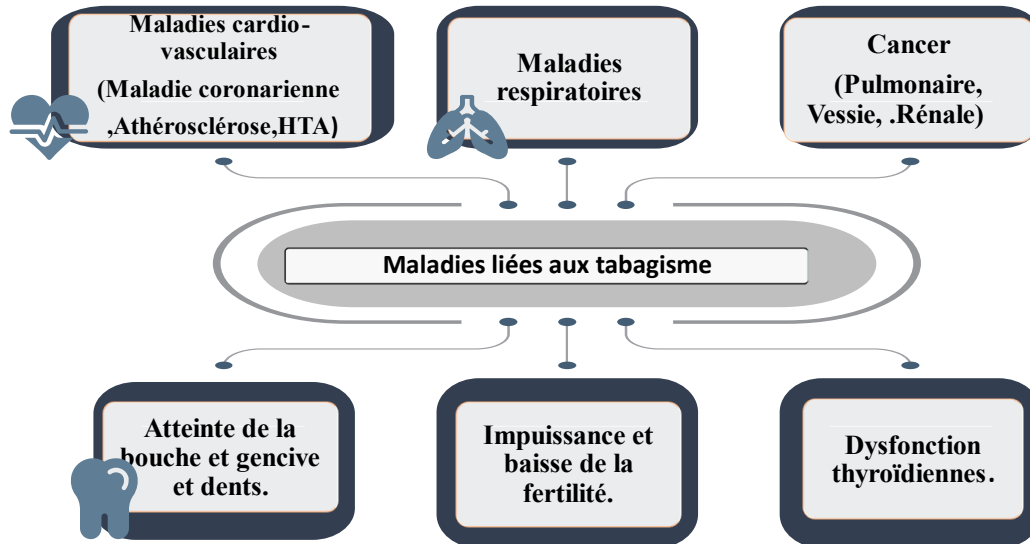
(Exposition au fumée du tabac)

- **Tabagisme passif :** tabagisme involontaire ou environnemental FTE est défini comme étant l'exposition d'un non fumeur à la fumée de tabac dégagée par son entourage.

Tabagisme

IV-Maladies liées tabagisme :

Maladies liées aux tabagisme



la mortalité des fumeurs est trois fois celle des non-fumeurs à âge égal, ce qui conduit à une diminution de la durée de vie de 10 ans en moyenne.

Risques liés au tabagisme gravidique:

- Baisse de la fécondité par hypo-oestrogénie.
- Avant accouchement : Risque accru de prématurité, de fausses couches, de grossesse extra-utérine, de retard de croissance...
- Après : plus petit poids de naissance, risque accru de troubles du développement intellectuel, mortalité périnatale accrue (mort subite, complications respiratoires)...

Tabagisme

V-Action antitabagique :

Actions antitabagiques :

Compagnes de sensibilisation

Cibles :

- Jeunes d'âge scolaire ++++ (avant qu'ils ne commencent à fumer) ;
- Parents et les enseignants ;
- Fumeurs (pour qu'ils tentent d'arrêter) ;
- Non fumeurs (pour qu'ils se protègent de la FTE).

Moyens législatifs

loi exécutif n° 01-285 du 24 septembre 2001:
Interdiction d'usage du tabac dans les lieux publics

Décret présidentiel N° 06-120 du 12 mars 2006 portant ratification de la Convention-Cadre de l'OMS pour la lutte antitabac, adoptée à Genève le 21 mai 2003. Convention cadre OMS LAT : affirme l'importance des stratégies de réduction de la demande (mesures financières et fiscale) au même titre que de réduction de l'offre (lutte contre le commerce illicite et la vente aux mineurs).



Actions antitabagiques :

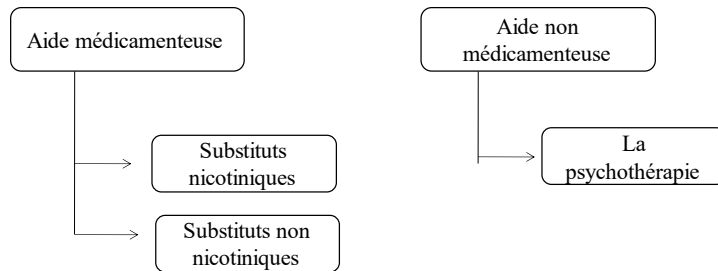
Modification du tabac

- légères :** Soit par : - Teneur abaissée en nicotine, goudrons, forme moins de CO.
- Modification du filtre (Filtre à micropore).
 - Changement du comportement du fumeur. Les termes : légères, ultra-légères, light, mild **sont interdits** en Europe.



Tabagisme

Actions antitabagiques :



Toutes les actions citées, ne remplacent jamais la détermination personnelle.
Seule la volonté de réussir est promordiale.
Le fumeur devant réaliser lui-même un véritable parcours du changement (2).



Aide médicamenteuse

Les substituts nicotiniques (TNS : Tobacco Nicotine Substitute) permettent d'apporter de la nicotine sous une forme moins dangereuse que le tabac.

Utilisés après évaluation fiable de la dépendance (selon le test de Fagerström) pour adapter la posologie.

- Gommes
- Timbres
- Spray nasal
- Inhalateur
- Tablettes



Test de Fagerström

1. Le matin, combien de temps après vous être réveillé fumez-vous votre première cigarette ?

Dans les 5 minutes	3
6-30 minutes	2
31-60 minutes	1
Plus de 60 minutes	0
2. Trouvez-vous qu'il est difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit? (p.ex. cinémas, bibliothèques)

Oui	1
Non	0
3. A quelle cigarette renoncerez-vous le plus difficilement ?

la première de la journée	1
une autre	0
4. Combien de cigarettes fumez-vous par jour, en moyenne ?

10 ou moins	0
11-20	1
21-30	2
31 ou plus	3
5. Fumez-vous à intervalles plus rapprochés durant les premières heures de la matinée que durant le reste de la journée ?

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

Interprétation	
0-2	pas dépendant
3-4	moyennement dépendant
5-6	dépendant
7-10	très dépendant

Source: Fagerström
traduction par les traducteurs officiels de l'OMS ;
JF Etter + conférence consensus 1998

Tabagisme

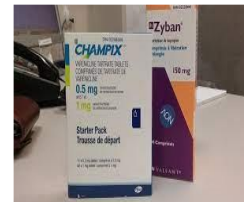
Actions antitabagiques :

Aide médicamenteuse

Bupropion : un antidépresseur, Permet d'augmenter les quantités de certains neurotransmetteurs au niveau cérébral (noradrénaline, dopamine). L'efficacité de ce produit dans le sevrage tabagique repose sur l'hypothèse qu'il lutterait contre le manque de ce plaisir en cas d'abstinence



Varénicline : agoniste partiel des récepteurs nicotiniques . Agit directement sur les mêmes récepteurs que la nicotine et inhibe la sensation de plaisir décrite par les fumeurs après la prise d'une cigarette.



VI-Toxicologie analytique :

A. Marqueurs non spécifiques :

▪ Monoxyde de carbone (CO) :

Dans l'air expiré: corrélé à l'intensité de l'exposition. -Se mesure par un CO tester. -La mesure devra tenir compte de la dernière cigarette fumée (élimination rapide en 2-5H).

Le seuil de positivité est habituellement fixé à 8-10 ppm

▪ Carboxyhémoglobine :

- Spectrophotométrie UV-visible.
- HbCO permet de classer les non fumeurs(<3%),
- fumeurs non inhalants (3 à 4%) et les fumeurs inhalants (6 à 8 %).

▪ Thiocyanates :

• Produit à partir du **cyanure d'hydrogène et des nitriles formés lors de la combustion du tabac.**

- Les thiocyanates se retrouvent dans le sang, la sueur, la salive.
- Leur **demi-vie est de 10-15 jours ce qui permet de valider un arrêt persistant du tabac.**
- Peuvent être dosée par méthode colorimétrique.
- Les seuils de positivité correspondant à un tabagisme actif sont: - Thiocyanates plasmatiques: 75-100 mmol/L. - Thiocyanates salivaires: 230mg/L.
- Très influencé par l'alimentation.

▪ Cadmium :

- Représente un bon marqueur de la consommation tabagique cumulée, du fait de sa longue demie vie.
- Peut être dosé dans le sang ou les urines par différentes méthodes en particulier les techniques polarographiques, SAA, ICP.

Tabagisme

B. Marqueurs spécifiques :

Nicotine, cotinine, autres métabolites :

La demi-vie de la nicotine est brève: 2 à 3 h en moyenne. La demi-vie de la cotinine (son métabolite principal) est plus longue, de 15 à 40 heures. Permettant de révéler une intoxication tabagique jusqu'à 3 jours après l'arrêt.

Méthodes de dosage :

Méthodes colorimétriques :

- Méthode de Barlow à l'ac barbiturique : dosage des métabolites urinaires de la nicotine (cotinine, trans-3 hydroxycotinine) à l'exception du nicotine-glucuronide de cotinine – glucuronide.
- Méthodes immunologiques : RIA (risque d'interférence), ELISA (nicotine et cotinine sur salive et urine : rapide, simple, spécifique et couteuse)

Méthode chromatographique :

- **CPG/SM** : nicotine et cotinine sur plasma et urine sans dérivation. Simple et très couteuse.
- **HPLC** : technique de référence : très sensible et spécifique. Dosage simultané et spécifique dans le sérum ou l'urine de la nicotine, de la cotinine et d'autres métabolites : trans-3'-hydroxycotinine, cotinine N-oxyde et Norcotinine.