

2

Composition chimique du tabac

La composition chimique du tabac est très complexe. Son analyse peut concerner la plante fraîche ou séchée, de même que le tabac de la cigarette et ses additifs. Cependant, si la chimie du tabac est examinée sous l'angle de la dépendance, c'est l'analyse de ce à quoi le fumeur est exposé qui importe et c'est donc à la chimie de la fumée de cigarette qu'il convient de s'intéresser.

Les données bibliographiques relatives à la fumée de cigarette découlent d'études réalisées avec la machine à fumer dans les conditions définies par les normes de l'ISO (*International organization for standardization*, ISO 4387, ISO 10315, ISO 10362-2, ISO 8454). Ce test est utilisé pour déterminer les quantités de goudron, de nicotine et de monoxyde de carbone obtenues dans des conditions standardisées et qui figureront sur les paquets de cigarettes, en application de la directive européenne relative à l'étiquetage des produits du tabac.

La fumée de cigarette peut être définie comme un aérosol dynamique en mouvement constitué d'une phase vapeur ou gazeuse et d'une phase particulaire. Le filtre en fibre de verre à travers lequel passe la fumée principale lors du test de fumage retient la phase particulaire. Cette phase correspond, après soustraction de l'eau qu'elle contient, au taux de goudron. À partir de ce goudron, il va être possible de doser la nicotine présente dans la phase particulaire qui contient un grand nombre de substances auxquelles le fumeur s'expose. Il convient de noter que parmi les milliers de substances identifiées, seules quelques dizaines sont présentes à des doses toxicologiquement ou pharmacologiquement actives et sont donc à prendre en considération dans le contexte de la dépendance. De même, la phase gazeuse peut être analysée. La composition chimique de la fumée de cigarette comporte des éléments constants présents à des teneurs variables en fonction du type de tabac, du type de cigarette, de la présence d'additifs et de la manière de fumer. Les additifs servent comme adjuvants de fabrication ou de combustion, agents d'humidification ou d'aromatisation. Il a souvent été avancé que les cigarettes contenaient des agents susceptibles d'accroître la dépendance au tabac en augmentant l'absorption de la nicotine ; cette hypothèse, loin d'être validée, n'est recevable que s'il est démontré que la nicotine est l'agent responsable de la dépendance et si les substances incriminées dans la potentialisation de ses effets sont présentes à des doses suffisantes pour entraîner l'effet supposé.

Chimie de la fumée principale de cigarette

La chimie de la fumée de cigarette a été essentiellement étudiée à partir des produits isolés lors des tests de fumage réalisés selon les normes de l'ISO. La machine utilisée pour ces tests tire, une fois par minute, une bouffée d'une durée de 2 secondes et d'un volume de 35 ml ; elle laisse un mégot de 23 mm (lorsque le filtre est long, le fumage est arrêté à 3 mm de la manchette).

Le tableau 2.1, se fondant sur les données de Hoffmann et coll. (1997) et de Saint-Jalm (2002), décrit la composition chimique de la fumée principale de cigarette ainsi que la liste des substances dosées dans la même fumée pour l'enregistrement des cigarettes auprès des Autorités canadiennes de la santé (Santé Canada). La liste de ces constituants donne une idée assez précise des éléments les plus fréquents dans la fumée principale de cigarette.

Tableau 2.1 : Composition chimique de la fumée principale de cigarette

Composés	Phase vapeur	Phase particulaire	Analyses requises pour l'enregistrement (Santé Canada)
Composés inorganiques			
Azote	62 % (composant de l'air)		
Oxygène	13 % (composant de l'air)		
Dioxyde de carbone	14 %		+
Monoxyde de carbone	4 % (composant de l'air)		
Argon	+		
Hydrogène	+		
Eau	1 %	15 %	
Ammoniac	+		+
NO, NO _x (NO ₂ + NO)	+		+
Nitrates (additif ou résidu agricole)			
Sulfure d'hydrogène	+		
Métaux			
Pb		+	+
Hg	+	+	+
Cd		+	+
²¹⁰ Po		+	
Sr		+	
Composés organiques			
Hydrocarbures		15 %	
Aliphatiques saturés	méthane, alcanes volatils		

Composition chimique du tabac

Composés	Phase vapeur	Phase particulaire	Analyses requises pour l'enregistrement (Santé Canada)
Aliphatiques insaturés	alkènes volatils, isoprène, butadiène, acétylène...	limonène, terpènes divers, cyclotènes, n-hentriacontaine (nC ₃₁ H ₆₄) néophytadiènes	1,3-butadiène isoprène
Aromatiques monocycliques	hydrocarbures aromatiques volatils, benzène, toluène, styrène...		styrène benzène toluène
Aromatiques polycycliques		hydrocarbures aromatiques polynucléaires, naphthalènes, naphthalènes divers, phénanthrène, anthracènes, fluorènes, pyrènes, fluoranthrènes	benzopyrène
<i>Hydrocarbures oxygénés</i>			
Alcools, esters, stérols	méthanol, divers alcools volatils	solanésol, stérols	
Phénols		3 % phénol, phénols divers, catéchols, catéchols divers, dihydroxybenzènes divers, polyphénols divers, quinone, scopolétine	eugénol hydroquinone résorcinol catéchol phénol m- et p-crésol o-crésol
Aldéhydes et cétones	formaldéhyde, acétaldéhyde, acroléine, diverses cétones volatiles		formaldéhyde acétaldéhyde propionaldéhyde butyraldéhyde crotonaldéhyde acroléine acétone
Acides	acides formique, acétique, propionique, formiate de méthyle, divers acides volatils	9 % acides palmitique, oléique, linoléique, linoléinique, lactique...	
Glucides		+	
<i>Hétérocycles oxygénés</i>			
Furanne et dérivés	furane, dérivés volatils	benzofuranes	
Dioxines		+	**
<i>Hydrocarbures azotés</i>			
Amines aliphatiques	méthylamine, diverses amines aliphatiques volatiles	3 %	
Amines aromatiques		+	1-aminonaphtalène 2-aminonaphtalène 3-aminobiphényle 4-aminobiphényle

Tabac – Comprendre la dépendance pour agir

Composés	Phase vapeur	Phase particulaire	Analyses requises pour l'enregistrement (Santé Canada)
Nitriles	acide cyanhydrique, acrylonitrile, divers nitriles volatils		acide cyanhydrique acrylonitrile
Nitrosamines	+	+ N-nitrosornicotine N-nitrosoanabasine N-nitrosoanatabine 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol	N-nitrosornicotine N-nitrosoanabasine N-nitrosoanatabine 4-(N-nitrosométhylamino)-1-(3-pyridil)-1 butane-1-butanone
Aza-arènes Hétérocycles		+	
Pyrrole	pyrrole, pyrrolidine, N-méthyl-pyrrolidine		
Indole		indole, skatole, indoles divers	
Pyridine	pyridine, picolines, 3-vinylpyridine, divers dérivés volatils	quinolines	pyridine quinoléine
Pyrazine	pyrazines volatiles	nicotine, normicotine, anatabine, anabasine, cotinine, harmane, norharmane, cigatins A et B* bipyridils...	nicotine
Alcaloïdes		6 %	
Résidus agricoles			
Pigments		3 %	
Humectants		9 %	
Goudron			+
Autres		16 %	

* Yun et coll., 2000

** Un fumeur consommant 20 cigarettes par jour s'exposerait à 4,3 pg/kg/jour de PCDDs (Muto et takazawa, 1989)

Une étude, effectuée sur 26 marques de cigarettes présentes sur le marché des États-Unis, s'est intéressée aux hydrocarbures aromatiques monocycliques volatils (benzène, éthylbenzène, m- et p-xylène, o-xylène, styrène) ainsi qu'à d'autres composés (isoprène, acrylonitrile) présents dans la fumée. Il apparaît que les marques générant moins de 3 mg de goudron (phase particulaire) génèrent davantage de phase vapeur et de produits volatils que celles générant plus de 3 mg. Le benzène est observé à un niveau avoisinant 50 µg/cigarette, la teneur dans les atmosphères de travail industriel étant de l'ordre de 16 mg/m³ (Darrall et coll., 1998).

Les variations en taux de goudron, de nicotine et de certaines nitrosamines ont fait l'objet d'études diverses, dont celle de Gray et coll. (2000).

Le tableau 2.II décrit les agents potentiellement responsables des principaux troubles associés au tabagisme (Hoffmann et coll., 1997).

Tableau 2.II : Agents potentiellement responsables des principaux troubles associés au tabagisme (d'après Hoffmann et coll., 1997)

Troubles	Agents incriminés	Potentialisateurs ou agents associés
Dépendance tabagique	Majeur : nicotine Mineurs : alcaloïdes mineurs des nicotiana Agents d'aromatisation	Acétaldéhyde
Maladies cardiovasculaires	Majeurs : monoxyde de carbone, oxydes d'azote, acide cyanhydrique, goudron Mineurs : Cd, Zn, CO, goudron	Nicotine Agents alkoylants
Maladies obstructives chroniques du poumon	HCN, aldéhydes volatiles, NO, NOx, CO, goudron	
Cancers du poumon et du larynx	Majeurs : HPA, NNK Mineurs : ²¹⁰ Po, formaldéhyde, acétaldéhyde, butadiène, Cr, Cd, Ni	Catéchol, promoteurs de tumeurs, acétaldéhyde, alimentation, agents alkoylants
Cancers de la cavité orale	Majeurs : NNN, NNK Mineur : HPA	<i>Herpes simplex</i> , alcool, alimentation
Cancers de l'œsophage	NNN	Alcool, alimentation
Cancers urinaires et de la vessie	4-aminobiphényl, 2-naphtylamine, autres amines aromatiques	
Cancer du pancréas	NNK, NNAL	Alimentation

HCN : cyanure d'hydrogène ; HPA : hydrocarbures polynucléaires aromatiques ; NNK : 4-(méthylnitrosamine)-1-(3-pyridyl)-1-butanone ; NNN : n'-nitroso-nornicotine ; NNAL : 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol

Additifs du tabac

Les additifs du tabac sont assez nombreux ; ils figurent généralement sur des listes limitatives quant à l'autorisation de leur usage. Ces produits sont acceptés sur la base de leur toxicité propre (avant combustion) et non sur la base de leur toxicité après pyrolyse. L'application de la nouvelle directive européenne relative à l'étiquetage des produits du tabac devrait remédier à cet état de fait.

Une étude de fumage réalisée à partir de cigarettes supplémentées avec des mélanges couvrant 333 additifs met en évidence l'impact de ces additifs sur la phase particulaire, qui s'en trouve généralement augmentée (Rustemeier et coll., 2002). Certains mélanges d'additifs semblent avoir un impact net sur l'augmentation de certains toxiques de la phase particulaire de la fumée de cigarette. Bates et coll. (1999) se sont intéressés à l'effet des additifs sur

l'addiction ; toutefois, leurs hypothèses relatives à l'effet de certains d'entre eux sur le renforcement de l'addiction sont loin d'être validées, particulièrement si l'on prend en compte les niveaux d'additifs réellement présents.

Différentes catégories de substances sont utilisées comme additifs : les humectants, les aromatisants et les agents de combustion.

Humectants

Ils peuvent représenter environ 5 % du poids de la cigarette. Le tableau 2.III présente quelques exemples d'humectants.

Tableau 2.III : Quelques exemples (non exhaustifs) d'humectants

Glycérol	Fréquemment utilisé, il se transforme par pyrolyse en acroléine
Propylène-glycol	Il peut se transformer en oxyde de propylène et est également très utilisé. On le retrouve largement dans les goudrons. Il pourrait également intervenir dans la formation d'acétaldéhyde
Diéthylène-glycol	
Éthylène-glycol	il est abandonné aujourd'hui car il conduit par pyrolyse à la formation d'oxyde d'éthylène. Il est métabolisé chez l'homme en acide oxalique
Sorbitol	

Aromatisants

Le tableau 2.IV présente quelques aromatisants.

L'ammoniac désigne la substance gazeuse NH_3 , tandis que l'ammoniaque désigne l'hydroxyde d'ammonium (NH_4OH) ou ammoniac en solution aqueuse. L'effet aromatisant de l'ammoniac serait dû à la réaction de Maillard, bien connue en chimie alimentaire, qui est à la base de la formation du « caramel ammoniacal ». L'ammoniac se forme naturellement au cours de la fermentation du tabac, de même que pendant la combustion de la cigarette, par décomposition des nombreuses substances azotées naturellement présentes dans le tabac (plus de 9 000 identifiées). L'ammoniac est donc un composant constant de la phase vapeur de la fumée de tabac. Toutefois, son taux de transfert dans la phase vapeur de la fumée de cigarette reste faible. S'il se forme de l'ammoniac lors de la fermentation ou de la combustion du tabac, il se forme également de l'anhydride carbonique qui est acide et peut neutraliser aussi bien l'ammoniac que la nicotine base.

Les cigares sont des présentations de tabac habituellement alcalines (pH entre 7 et 8). La mauvaise conservation des cigares est un phénomène connu ; de ce fait, les cigares font l'objet de conditionnements particuliers.

La notion de pH des cigarettes est à utiliser avec prudence, puisque le pH n'a de signification qu'en solution aqueuse convenablement diluée. Il s'agit en

Tableau 2.IV : Quelques exemples d'aromatisants

Terpènes	
Menthol	Il est utilisé comme promoteur d'absorption dans diverses formes pharmaceutiques topiques. Il est surprenant de constater que les Afro-Américains consomment presque exclusivement des cigarettes mentholées. Du fait des différentes études relatives au tabagisme et à son impact sur cette population, le menthol apparaît comme un candidat sérieux en tant qu'agent susceptible de favoriser l'accoutumance à la nicotine en agissant soit sur son absorption, soit sur son métabolisme
Eugéno	Il se rencontre dans le clou de girofle et la banane
Pyroles	
Pyrazines	
Cacao	Bates et coll. (1999) incriminent le cacao comme étant susceptible d'accroître l'addiction à la nicotine en augmentant son absorption par voie pulmonaire du fait de la présence de théobromine. Cet argument semble remis en question car la théobromine, contrairement à la théophylline, est plus diurétique que bronchodilatatrice, les doses actives de ce composé sont relativement élevées, le cacao contient au maximum de l'ordre de 1 % de théobromine et enfin un aromatisant dans une cigarette représente au plus quelques milligrammes. Dans ces conditions, aucun effet physiologique dû à la théobromine n'est observable
Réglisse	La glycyrrhizine, agent édulcorant de la réglisse de structure triterpénique, présente des propriétés de type corticoïde et serait de ce fait bronchodilatateur. Toutefois, les quantités que peuvent contenir les cigarettes sont à prendre en considération, de même que la résistance de la molécule à la pyrolyse. L'impact de la réglisse se limite au rôle d'aromatisant
Acide lévulinique	Il améliorerait l'acceptabilité gustative de la nicotine
Sucres	Ils sont généralement ajoutés en association avec l'ammoniaque pour conduire à des dérivés de la réaction de Maillard et donner des saveurs de caramel. Les sucres expliquent la présence de dérivés furaniques et pyrroliques et d'une partie de l'acétaldéhyde dans la fumée principale de cigarette
Miel	Rôle identique à celui des sucres
Ammoniaque et dérivés ammoniacaux	Le site web de la firme Reynolds décrit les additifs utilisés par les fabricants de cigarettes aux États-Unis. Parmi ceux-ci figurent l'alginate d'ammonium, l'hydroxyde d'ammonium (ammoniaque), le phosphate d'ammonium dibasique $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ et l'urée. Ces quatre composés seraient considérés par la FDA comme <i>Generally accepted as safe</i> (GRAS) en tant qu'additifs alimentaires. L'examen de la composition de cigarettes semble démontrer la présence d'ammoniaque dans les cigarettes <i>full-flavor</i> (ces dernières ne correspondent généralement pas aux exigences européennes en matière de goudron et de nicotine). L'ammoniaque serait utilisée comme modificateur de pH (alcalinisant, acidifiant ou tampon) ou comme adjuvant pour l'aromatisation. L'ammoniaque intervient également dans la fabrication du tabac expansé. L'alginate, le phosphate et l'urée sont utilisés en tant qu'adjuvants d'aromatisation.

fait de pH de condensats de fumée en solution. L'alcalinité du tabac peut avoir un effet sur la teneur en nicotine sous forme base ; toutefois, cette alcalinité peut également avoir un impact sur les 9 000 substances azotées présentes. La nicotine base est moins stable que la nicotine salifiée et peut se dégrader et s'éliminer ; ce phénomène est observé lors de la fermentation du

tabac. L'élimination de la nicotine base est due à la forte tension de vapeur de la nicotine.

La nicotine sous forme base demeure très majoritairement (99 %) dans la phase particulaire de la fumée de tabac et elle est très faiblement présente dans la phase vapeur (1 %) ; son absorption, si elle a lieu, se situe essentiellement au niveau buccal (Lauterbach, 2000).

Certaines études cliniques faisant appel à des cigarettes à différents pH (Molimard, 2001) ne permettent pas de mettre en évidence de différences au niveau de la nicotémie ou de la concentration des différents marqueurs en fonction du pH.

La notion de sel dans une fumée à haute température est aussi à remettre en question ; la nicotine base se carbonatant facilement au contact du CO₂ de l'air, elle peut être restituée sous forme de base par distillation et beaucoup de sel peut se détruire par chauffage.

La nicotine est alcaline, dipolaire et, à forte tension de vapeur, elle peut être absorbée aussi bien sous forme de sel que de base. Son absorption est aussi conditionnée par le pH au niveau des muqueuses.

Le modèle actuel de l'addiction est fondé sur l'autotitration, c'est-à-dire que le fumeur adapte sa manière de fumer à la nicotémie qu'il recherche, ce qui démontre, par ailleurs, le peu d'intérêt des cigarettes dites légères et de la limitation du taux de nicotine dans les cigarettes. L'impact de l'ammoniac sur l'addiction semble donc discutable aujourd'hui.

L'ammoniac est bien sûr irritant et toxique pour le système respiratoire. Toutefois, avec ou sans ajout, il sera toujours présent dans la phase vapeur de la fumée de tabac. Les additifs ammoniacaux pourraient être utiles industriellement pour ajuster le pH après fermentation du tabac, et les sels ammoniacaux peuvent avoir un effet acidifiant selon la règle des sels (acide fort + base faible = acide faible). Si l'ammoniac était interdit, d'autres agents alcalinisants non azotés pourraient y être substitués par les fabricants, permettant d'obtenir le même effet sur la teneur en nicotine base tout en respectant la réglementation. Le débat autour de l'ammoniac et de ses effets addictifs n'est pas alimenté aujourd'hui par des données scientifiques solides.

Une des rares expérimentations publiées (Pankow et coll., 1997) fait appel au balayage d'une cigarette en ignition d'ammoniac gazeux dans un gaz vecteur ce qui ne correspond en rien aux conditions normales de fumage (Lauterbach, 2000).

La quantité d'ammoniac nécessaire pour obtenir une alcalinisation complète serait de nature à rendre la cigarette dissuasive en raison de son agressivité sur l'odorat. L'hypothèse de l'ammoniac a été élaborée par comparaison avec la cocaïne qui, bien qu'étant un alcaloïde, réagit assez différemment de la nicotine. Dans le cas de la cocaïne, il s'agit souvent de masticatoires réalisés avec des feuilles de coca et de la chaux éteinte, qui confèrent à l'utilisateur une

déformation caractéristique de la joue, phénomène souvent observé chez les mineurs boliviens.

Agents de combustion

Ce sont essentiellement les nitrates qui sont utilisés pour favoriser la combustion de la cigarette, ce qui est bénéfique car cela permet la destruction de certaines substances par pyrolyse. En favorisant une combustion plus complète, ils pourraient faire baisser le taux de monoxyde de carbone qui peut aussi être éliminé par ventilation de la cigarette.

Les nitrates sont aussi incriminés dans la formation des nitrosamines. Ces nitrosamines mutagènes et cancérigènes se forment principalement lors de la fermentation du tabac, avant mise en forme, par l'intermédiaire de bactéries nitrifiantes qui utilisent les nitrates comme substrat.

Composés majeurs de la fumée de cigarette et leurs effets physiologiques

Seul un petit nombre de substances est présent en quantité suffisante dans la fumée du tabac ou de la cigarette pour pouvoir entraîner un effet physiologique appréciable.

Diverses substances entrant dans la composition de la fumée de cigarette sont susceptibles de participer aux effets du tabac sur l'organisme et certaines ont été incriminées dans la dépendance. Outre la nicotine, c'est le cas des alcaloïdes secondaires issus du métabolisme de la nicotine (comme la cotinine et la nornicotine), de l'acétaldéhyde (principal métabolite de l'éthanol), des bêta-carbolines (harmane, norharmane) ou encore d'inhibiteurs des monoamine oxydases (MAO).

Alcaloïdes nicotiniques

Les alcaloïdes sont des molécules organiques d'origine végétale de caractère alcalin, renfermant au moins une molécule d'azote salifiable. Ils dérivent des acides aminés et ont généralement des propriétés pharmacologiques puissantes.

Nicotine

La nicotine est un alcaloïde comportant un noyau pyridine et un cycle N-méthyl-pyrrolidine (figure 2.1).

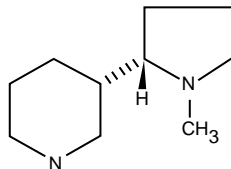


Figure 2.1 : Nicotine

Au niveau du métabolisme de la nicotine, de grandes différences inter-ethniques ont été mises en évidence : les Chinois vivant aux États-Unis métabolisent la nicotine plus lentement que les Américains d'origine européenne ou latino-américaine (Benowitz et coll., 2002).

Cotinine

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 (figure 2.2).

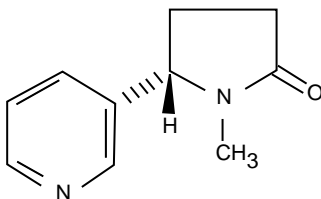


Figure 2.2 : Cotinine

Les principales propriétés pharmacologiques de la cotinine sont :

Sur le système nerveux central :

- 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 (Fuxe et coll., 1979).

Sur le système cardiovasculaire :

- action artériorelaxante (démontrée sur l'aorte de lapin, selon le protocole Vanhoute) ;
- antagoniste des effets hypertensifs de la nicotine et de l'adrénaline de manière non compétitive ;
- action bradychardisante observée chez l'animal mais non vérifiée chez l'homme ;
- action stimulante sur la biosynthèse de prostacycline (PGI₂) (Palmares de Miranda, 1986).

Ces effets cardiovasculaires n'ont pas été mis en évidence dans l'étude clinique de Benowitz et coll. (1983) sur 28 volontaires sains.

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.

Autres effets :

- action sur la prise de poids (différente selon le sexe chez l'animal) ;
- action synergique sur l'effet insecticide de la nicotine.

Nornicotine

La nornicotine (figure 2.3) est un constituant du tabac et un métabolite de la nicotine, à la fois dans la plante et chez l'homme.

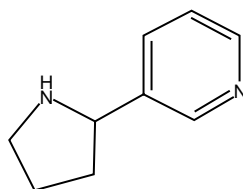


Figure 2.3 : Nornicotine

Dans certaines conditions, il a été montré que la nornicotine pouvait catalyser certaines réactions chimiques. En étudiant ses propriétés catalytiques, des chercheurs du *Scripps research institute* (La Jolla, Californie) ont mis en évidence des modifications anormales des protéines chez les fumeurs (Dickerson et Janda, 2002). Cette étude a révélé que la nornicotine provoquait des modifications aberrantes (réaction de glycation) des protéines. D'autres investigations ont confirmé la survenue de ces événements chez des fumeurs. En comparant le plasma de fumeurs à celui de non-fumeurs, il a été montré que les protéines modifiées par la nornicotine étaient retrouvées en plus grande quantité chez les fumeurs. De tels effets sont à même d'entraîner des maladies métaboliques. En effet, ces glycations anormales ont été associées au diabète, à l'athérosclérose, à la maladie d'Alzheimer et à certains cancers. La nornicotine demeure dans le sang plus longtemps que la nicotine ; le fumeur subit donc une exposition significative. Certains tabacs sont très riches en nornicotine. La nornicotine est également un métabolite mineur chez l'homme qui résulte de la N-déméthylation du cycle N-méthylpyrrolidine de la nicotine.

La nornicotine présente des propriétés pharmacologiques analogues à celles de la nicotine mais d'intensité plus faible. Sa toxicité chez l'animal est généralement considérée comme plus élevée ; il ne semble pas exister de travaux chez l'homme.

Principaux effets endocriniens des alcaloïdes nicotiniques

Au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, la nicotine augmente la sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH ou vasopressine) à partir de la post-hypophyse. Un même effet pharmacologique peut être observé avec l'acétylcholine, le carbachol et la morphine. La nicotine agit vraisemblablement par un mécanisme de type agoniste cholinergique. À cet égard, un test à la nicotine a été utilisé comme épreuve de stimulation de la sécrétion de l'ADH pour l'exploration de la post-hypophyse, notamment dans le cadre de l'étude de la potomanie (impulsion morbide poussant à boire un liquide en grande abondance).

En dehors de ses effets sur la diurèse, l'ADH exerce une coronaroc constriction et stimule la sécrétion de l'hormone corticotrope (ACTH) par effet *corticotropin releasing factor (CRF)-like*. C'est par ailleurs un agent facilitateur des fonctions mnésiques. De tels effets présentent un intérêt pour l'analyse et l'interprétation des conséquences du tabagisme.

Le tabagisme a été souvent assimilé à une réaction de stress auto-entretenu. Pour mémoire, la réaction de stress peut se décomposer en cinq étapes : facteur initial ; réponse hormonale ; réponse nerveuse ; sécrétion de cortisol (corticosurrénale) ; sécrétion d'adrénaline (médullosurrénale).

Un test d'exploration fonctionnelle à la métopyrone (ou métyrapone) est utilisé pour l'étude de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Le réactif pharmacologique utilisé présente des analogies structurales avec la cotinine et, comme elle, est un inhibiteur de la 11- β -hydroxylase qui intervient dans l'étape finale de la biosynthèse du cortisol. En bloquant la biosynthèse du cortisol, on inhibe le rétrocontrôle opéré sur la libération de l'ACTH.

La mesure de l'inhibition de la 11- β -hydroxylase réalisée sur des mitochondries isolées de surrénale de rat révèle que la cotinine est potentiellement deux fois plus active que la métopyrone, avec des constantes apparentes d'inhibition de 32 μ M pour la cotinine et 74 μ M pour la métopyrone, la constante pour la nicotine étant de 96 μ M.

L'ACTH se forme à partir d'un précurseur appelé pro-opio-mélano-cortine (ou POMC) qui donne par clivage quatre fragments dont les deux plus importants sont l'ACTH et la bêta-lipotropine. La bêta-lipotropine conduit à la bêta- puis à l'alpha-endorphine et enfin à l'enképhaline. La bêta-endorphine et la bêta-lipotropine dosées chez le fumeur par radio-immunoessai présentent des taux plus élevés que la normale. Le tabagisme pourrait donc être assimilé à une recherche d'endorphines.

La corticotropine i.m. a été utilisée avec un certain succès dans le sevrage tabagique (McElhaney, 1989). La concentration en bêta-endorphine dans le plasma des fumeurs a fait l'objet d'une étude récente (Del Arbol et coll., 2000) qui montre un taux plus élevé chez les fumeurs. Toutefois, les niveaux d'ACTH n'apparaissent pas modifiés, tandis que le cortisol est plus élevé. Il est bon de préciser que le dosage de la bêta-endorphine est généralement

considéré comme plus fiable que celui de l'ACTH, du fait de la plus grande stabilité physico-chimique de la bêta-endorphine. De même, le dosage du précurseur du cortisol semblerait plus pertinent. Une autre étude s'est intéressée à l'axe hypothalamo-pituitaire et ses modifications après sevrage tabagique (Pickworth et Fant, 1998). Elle fait état de modifications légères et transitoires de taux hormonaux au niveau de cet axe dans le cas du tabagisme, mais les phénomènes observés après arrêt apparaissent peu clairs. Enfin, l'article de Sarnyai et coll. (2001) s'intéresse au rôle du CRF dans le cas de la dépendance à diverses drogues. Ces données demeurent cependant très fragmentaires.

Par conséquent, l'étude de l'axe hypothalamo-hypophysaire (figure 2.4) dans le cadre de la dépendance tabagique apparaît comme une voie de recherche incomplètement explorée et pour laquelle des travaux validés restent à faire.

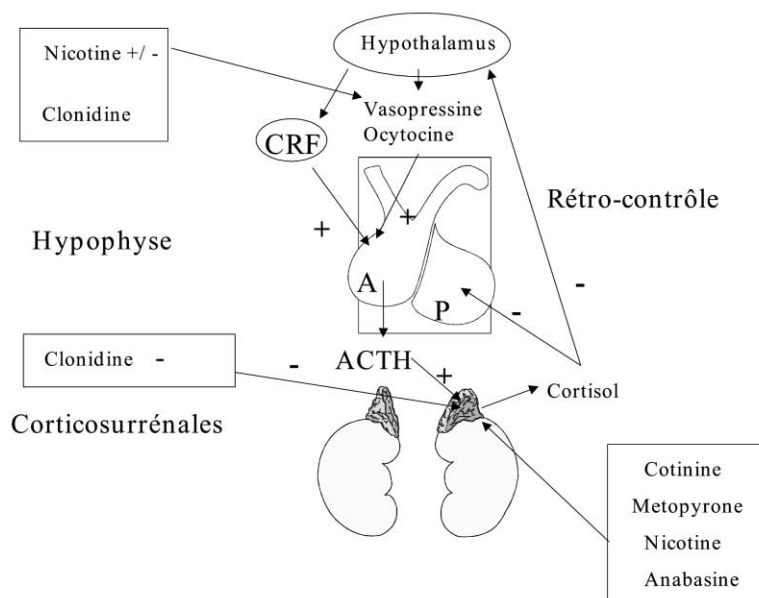


Figure 2.4 : Synthèse des principaux effets des alcaloïdes nicotiniques sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien

(A = ante-hypophyse, P = post-hypophyse)

La biosynthèse des œstrogènes peut également être affectée par les alcaloïdes nicotiniques. En se fondant sur des études épidémiologiques qui mettaient en évidence des taux d'œstrogènes plus faibles chez les femmes tabagiques, des chercheurs de l'École de médecine de Harvard (Barbieri et coll., 1986) se sont intéressés à l'effet d'extraits aqueux de fumée de cigarette et de plusieurs alcaloïdes nicotiniques (anabesine, cotinine, nicotine) sur la biosynthèse des œstrogènes. Plus particulièrement, ils ont étudié les transformations de

l'androstanedione et de la testostérone en œstrogènes par l'aromatase qui est une enzyme microsomiale à cytochrome P450 qui transforme des précurseurs dérivés de l'androstane en œstrogènes. Cette enzyme fait appel au NADPH, un dérivé nicotinique, comme cofacteur. L'aromatase est localisée dans les cellules de granulosa de l'ovaire, le placenta, les tissus adipeux. Au niveau cérébral, elle est présente dans l'hypothalamus, l'amygdale et l'hippocampe.

Différents inhibiteurs de l'aromatase sont utilisés en thérapeutique dans le traitement des cancers hormono-dépendants, en particulier le roglétimide (ou pyridoglutéthimide) qui présente des analogies structurales avec les alcaloïdes nicotiniques.

L'anabasine, la nicotine et la cotinine sont des inhibiteurs de l'aromatase dans les différents modèles (cultures de cellules de granulosa humaine, cultures de choriocarcinome humain, préparations de microsomes placentaires) testés par Barbieri et coll. (1986). Il a été montré que l'inhibition par les alcaloïdes nicotiniques de la biosynthèse des œstrogènes dans sa phase terminale peut entraîner chez la femme une augmentation du taux endogène de précurseurs androgéniques (androstanedione, testostérone...) et, en plus du déficit en œstrogènes qui en découle, conduire à des effets de masculinisation (timbre de voix, masse graisseuse...).

Acétaldéhyde, bêta-carbolines et inhibition des monoamines oxydases (MAO)

Hormis les gaz usuels dont les teneurs s'évaluent en mg par cigarette fumée, l'acétaldéhyde, dont la teneur peut atteindre 1 400 µg, est constamment présent dans la fumée de cigarette.

L'acétaldéhyde est le principal métabolite de l'éthanol et sa présence à un niveau significatif dans la fumée de cigarette suggère un lien entre tabagisme et alcoolisme. Dans le cas de l'alcoolisme, la présence endogène de bêta-carbolines dans le plasma et les plaquettes sanguines a souvent été mise en évidence. Ces bêta-carbolines sont des alcaloïdes qui se forment par réaction sur les indole-éthylamines, en formant des bases de Schiff qui se cyclisent ensuite pour conduire à des alcaloïdes tricycliques. Cette réaction est plus connue sous le nom de réaction de Pictet et Spengler. Le produit de réaction de l'acétaldéhyde sur la tryptamine ou le tryptophane s'appelle l'harmane (nom dérivé de l'harmel ou *peganum harmala* qui est une plante hallucinogène rencontrée dans le bassin méditerranéen et au Proche-Orient). Dans le cas du formaldéhyde, l'homologue correspondant, dépourvu d'un groupement méthyle, s'appelle le norharmane. Selon la nomenclature allemande, *nor* signifie « *nitrogen ohne radikal* ». Cette nomenclature, d'abord utilisée pour les amines, par exemple l'adrénaline et la noradrénaline, a été étendue par assimilation aux autres familles de composés (d'après Lefèvre, 1989).

24 L'harmane et le norharmane ont été mis en évidence dans la fumée de cigarette par Carpenter et Poindexter (1962), avec une teneur de l'ordre de

10 à 20 µg par cigarette, ce qui est cohérent avec la composition chimique du tabac et de sa fumée. En effet, le tabac contient des protéines riches en tryptophane et sa combustion entraîne la formation d'aldéhydes en quantité relativement importante. Les quantités observées dans la phase particulaire sont cependant extrêmement faibles et se forment essentiellement par pyrolyse durant la combustion de la cigarette. Toutefois, divers travaux ont mis en évidence la présence de bêta-carbolines à concentration plus élevée dans le plasma des fumeurs. Ceci s'expliquerait par la synthèse *in vivo* de bêta-carbolines à partir de l'acétaldéhyde ou du formaldéhyde de la fumée de cigarette. Les travaux de Fekkes et coll. (2001a) mettent en évidence que le tryptophane endogène est le précurseur du norharmane *in vivo* chez l'homme. La même équipe s'est intéressée à la pharmacocinétique du norharmane et a estimé sa demi-vie plasmatique à 25-35 minutes. Une étude réalisée chez le jeune rat a mis en évidence une inhibition par la nicotine de la tryptophane hydroxylase qui pourrait conduire à une accumulation du tryptophane *in vivo* (Jang et coll., 2002). Un phénomène identique a été rapporté chez les alcooliques (Fekkes et coll., 2001b).

Les carbolines présentent un intérêt certain dans l'étude de l'accoutumance à la cigarette. Toutefois, les publications sur ce thème sont nombreuses mais incomplètes. De ce fait, une étude couvrant les pharmacologies humaine et animale ainsi que la toxicologie serait souhaitable.

Concernant leurs propriétés pharmacologiques, les bêta-carbolines sont des antagonistes des récepteurs adrénérgiques alpha-2, agonistes inverses du récepteur GABA-A, ce qui leur confère des propriétés mnésiantes, anxiogènes, convulsivantes à forte dose, voire hallucinogènes. Ce sont de faibles inhibiteurs de la cholinestérase et des monoamine oxydases (MAO). Cet effet IMAO est surtout observé sur la MAO-A, mais existe de manière moins intense pour la MAO-B. Enfin, l'harmane est plus actif que le norharmane en tant qu'IMAO. À ce titre, d'autres constituants de la fumée du tabac peuvent inhiber les MAO-A et B au niveau des plaquettes des fumeurs (Rose et coll., 2001). Des études récentes en tomographie par émission de positons ont mis en évidence une diminution d'activité des MAO-A et MAO-B dans les cerveaux de fumeurs. L'activité des MAO revient à la normale chez les anciens fumeurs (Whitfield et coll., 2000).

La 2,3,6-triméthyl-1,4-naphtoquinone est extraite de la feuille de tabac et peut se retrouver dans la fumée principale de la cigarette. Sur des mitochondries humaines, l'activité IMAO de cette substance a été mesurée, révélant des K_i de 3 µM pour la MAO-B (mitochondries de foie) et 6 µM pour la MAO-A (mitochondries de tissus gastro-intestinaux) (Khalil et coll., 2000).

Du fait du grand nombre de substances présentes dans la feuille de tabac et la fumée de cigarette, il est raisonnable de penser que d'autres substances IMAO peuvent y être mises en évidence. Les propriétés IMAO de la fumée de cigarette pourraient contribuer à expliquer l'attrance de certains fumeurs,

en particulier ceux présentant des antécédents de dépression, l'association entre tabagisme et dépression étant très fréquente.

Réactions de l'acétaldéhyde avec les autres amines biogènes

En interagissant dans le métabolisme des catécholamines, l'acétaldéhyde est susceptible de conduire à la formation de dérivés de la famille des tétrahydroisoquinoléines dont la tétrahydropapavéroline (THP) qui aurait une action inotrope au niveau cardiaque. De même, la réaction de l'acétaldéhyde sur la dopamine peut conduire à la formation de salsolinol qui présente un effet tachycardisant mais qui agirait aussi au niveau des récepteurs opioïdes μ et qui aurait un effet modulateur au niveau du complexe récepteur GABA/Benzodiazépine. (Van Andel et coll.,2002).

En conclusion, les études récentes s'intéressent beaucoup aux éléments cancérigènes et mutagènes de la fumée de cigarette, mais assez peu aux additifs en tant qu'éléments susceptibles de favoriser la dépendance. Pour que des substances puissent jouer un rôle dans la dépendance, il importe que le fumeur y soit exposé à une teneur suffisante. Hormis la nicotine, la cotinine est le premier candidat, suivi par la nor nicotine, l'acétaldéhyde et enfin les bêta-carbolines qui peuvent se former par pyrosynthèse mais également *in vivo* avec les amines biogènes selon la réaction de Pictet et Spengler. Toutes les études existantes sont fragmentaires. L'étude des effets des alcaloïdes de la fumée de cigarette sur l'axe hypothalamo-hypophysaire est un domaine qui n'a fait l'objet que d'explorations partielles et incomplètes et qui, selon plusieurs auteurs, pourrait donner des réponses intéressantes pour mieux comprendre la dépendance et éventuellement la traiter. L'effet des additifs sur la dépendance fait l'objet de beaucoup d'articles, mais aucun n'est réellement démonstratif et seul le menthol reste une piste intéressante. Les effets endocrinologiques du tabac et de sa fumée constituent également une voie potentielle : en effet, l'inhibition de la biosynthèse de plusieurs hormones stéroïdiennes par inhibition enzymatique (qui n'a été que partiellement explorée et par des outils méthodologiques déjà anciens) permet d'ouvrir d'autres voies d'investigation dans le domaine de l'addiction et des différences liées au sexe. Il est connu également que les hormones stéroïdiennes agissent au niveau de la transcription de l'ADN et, de ce fait, commandent la biosynthèse de certains récepteurs, cholinergiques en particulier. La voie endocrinologique pourrait être une autre voie d'exploration de la dépendance tabagique. Les voies du métabolisme et de la pharmacocinétique de la nicotine apparaissent désormais bien établies, notamment du fait qu'elles ont bénéficié d'études de développement de spécialités pharmaceutiques contenant de la nicotine. Toutefois, les effets pharmacologiques des métabolites demeurent mal connus, en particulier quant à leur influence potentielle sur la dépendance tabagique.

BIBLIOGRAPHIE

- BARBIERI RL, MCSHANE PM, RYAN KJ. Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase. *Fertil Steril* 1986, **46** : 232-236
- BATES C, JARVIS M, CONNOLLY G. ASH UK Report. Tobacco additives : Cigarette engineering and nicotine addiction. 1999 : 20 p
- BENOWITZ NL, KUYT F, JACOB P 3RD, JONES RT, OSMAN AL. Cotinine disposition and effects. *Clin Pharmacol Ther* 1983, **34** : 604-611
- BENOWITZ NL, PEREZ-STABLE EJ, HERRERA B, JACOB P 3rd. Slower metabolism and reduced intake of nicotine from cigarette smoking in Chinese-Americans. *J Natl Cancer Inst* 2002, **94** : 108-115
- POINDEXTER EH, CARPENTER RD. The isolation of harmaine and norharmaine from tobacco and cigarette smoke. *Phytochemistry* 1962, **1** : 215-221
- DARRALL KG, FIGGINS JA, BROWN RD, PHILLIPS GF. Determination of benzene and associated volatile compounds in mainstream cigarette smoke. *Analyst* 1998, **123** : 1095-1101
- DEL ARBOL JL, MUNOZ JR, OJEDA L, CASCALES AL, IRLES JR, et coll. Plasma concentrations of beta-endorphin in smokers who consume different numbers of cigarettes per day. *Pharmacol Biochem Behav* 2000, **67** : 25-28
- DICKERSON TJ, JANDA KD. A previously undescribed chemical link between smoking and metabolic disease. *Proc Natl Acad Sci* 2002, **99** : 15084-15088. Epub 2002 Oct 28.
- DIXON M, LAMBING K, SEEMAN JL. Mini-review on the transfer of nicotine from tobacco to the smoker. A brief review of ammonia and PH factors. *Beiträge zur Tabakforschung International* 2000, **2** : 103-113
- FEKKES D, TUITEN A, BOM I, PEPPLINKHUIZEN L. Tryptophan : a precursor for the endogenous synthesis of norharman in man. *Neurosci Lett* 2001a, **303** : 145-148
- FEKKES D, TUITEN A, BOM I, PEPPLINKHUIZEN L. Pharmacokinetics of the beta-carboline norharman in man. *Life Sci* 2001b, **69** : 2113-2121
- FUXE K, EVERITT BJ, HOKFELT T. On the action of nicotine and cotinine on central 5-hydroxytryptamine neurons. *Pharmacol Biochem Behav* 1979, **10** : 671-677
- GRAY N, ZARIDZE D, ROBERTSON C, KRIVOSHEEVA L, SIGACHEVA N, BOYLE P. Variation within global cigarette brands in tar, nicotine, and certain nitrosamines : analytic study. *Tob Control* 2000, **9** : 351
- HOFFMANN D, DJORDJEVIC MV, HOFFMANN I. The changing cigarette. *Prev Med* 1997, **26** : 427-434
- JANG MH, SHIN MC, LEE TH, KIM YP, JUNG SB et coll. Alcohol and nicotine administration inhibits serotonin synthesis and tryptophan hydroxylase expression in dorsal and median raphe of young rats. *Neurosci Lett* 2002, **329** : 141-144
- KHALIL AA, STEYN S, CASTAGNOLI N Jr. Isolation and characterization of a monoamine oxidase inhibitor from tobacco leaves. *Chem Res Toxicol* 2000, **13** : 31-35

LAUTERBACH JH. A critical assessment of recent work on the application of gas/particle partitioning theories to cigarette smoke. *Beiträge zur Tabakforschung International* 2000, **2** : 65-83

LEFEVRE P. Pharmacologie des alcaloïdes mineurs du tabac. *Sem Hôp Paris* 1989, **40** : 2424-2432

MCELHANEY JL. Repository corticotropin injection as an adjunct to smoking cessation during the initial nicotine withdrawal period : results from a family practice clinic. *Clin Ther* 1989, **11** : 854-861

MOLIMARD R. Technologie de la cigarette et réduction du risque. *Le courrier des addictions* 2001, **3** : 10-16

MUTO H, TAKAZAWA Y. Dioxins in cigarette smoke. *Arch environ health* 1989, **44** : 171-174

PALMARES DE MIRANDA AL. Recherches sur les effecteurs de la biosynthèse de la prostacycline (PGI₂), de la thromboxane A₂ (TXA₂) et du facteur anti-thromboxane synthétase (« FATS »), Thèse, Toulouse 1986, INP/1986/86 INPT 0005

PANKOW JF, MADER BT, ISABELLE LM, LUO W, PAVLICK A, LIANG C. Conversion of nicotine in tobacco smoke to its volatile and available free-base form through the action of gaseous ammonia, *Environ Sci Technol* 1997, **31** : 2428-2433

PICKWORTH WB, FANT RV. Endocrine effects of nicotine administration, tobacco and other drug withdrawal in humans. *Psychoneuroendocrinology* 1998, **23** : 131-141

RIAH O, COURRIERE P, DOUSSET JC. La cotinine : du tabagisme au gène. *Bull ARN*, 1998 : 30-55

ROSE JE, BEHM FM, RAMSEY C, RITCHIE JC Jr. Platelet monoamine oxidase, smoking cessation, and tobacco withdrawal symptoms. *Nicotine Tob Res* 2001, **3** : 383-390

RUSTEMEIER K, STABBERT R, HAUSSMANN HJ, ROEMER E, CARMINES EL. Evaluation of the potential effects of ingredients added to cigarettes. Part 2 : chemical composition of mainstream smoke. *Food Chem Toxicol* 2002, **40** : 93-104

SAINT-JALM Y. La fumée de tabac : propriétés physico-chimiques et toxicité. *Bull. ARN*, 2002 : 33-54

SARNYAI Z, SHAHAM Y, HEINRICHS SC. The role of corticotropin-releasing factor in drug addiction. *Pharmacol Rev* 2001, **53** : 209-243

VAINIO PJ, TUOMINEN RK. Cotinine binding to nicotinic acetylcholine receptors in bovine chromaffin cell and rat brain membranes. *Nicotine Tob Res* 2001, **3** : 177-182

VAN ANDEL I, SCHENK E, RAMBALI B, WOLTERINK G, VAN DE WERKEN G et coll. The health and addictive effects due to exposure to aldehydes of cigarette smoke. Part 1 : Acetaldehyde, formaldehyde, acrolein and propionaldehyde. RIVM report 2002, 650270003

WHITFIELD JB, PANG D, BUCHOLZ KK, MADDEN PA, HEATH AC, et coll. Monoamine oxidase : associations with alcohol dependence, smoking and other measures of psychopathology. *Psychol Med* 2000, **30** : 443-454

YUN YS, SUGIMOTO N, SEKITA S, MAITANI T, YAMADA T, SATAKE M. Two new alkaloids from cigarette smoke condensate. *Chem Pharm Bull (tokyo)* 2000, **48** : 1990-1991