

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
سكيكدة - 1955 أوت 20 جامعة  
UNIVERSITE 20 AOUT 1955- SKIKDA



**Faculté des sciences**

**Département des Sciences de la Nature et de la Vie**

**Mémoire Présenté en Vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Filière: Sciences Biologiques**

**Option :Biochimie Appliquée**

**Intitulé**

# **Le Tabagisme et le stress oxydatif**

**Présenter par : Bellachia Yassamine**

**Boulemch Amira**

**Bououden Nora**

**Kerraoui Khedidja**

**Membre de jury :**

<b>Dr LABID Asma</b>	<b>MCA</b>	<b>Président</b>	<b>Université 20Août 1955- SKIKDA</b>
<b>LAOUAR Amel</b>	<b>MCB</b>	<b>Directeur de mémoire</b>	<b>Université 20 Août 1955- SKIKDA</b>
<b>GHANNEM Maya</b>	<b>MCA</b>	<b>Examineur</b>	<b>Université 20 Août 1955- SKIKDA</b>

**Année universitaire 2021/2022**

## *Remerciements*

Tout d'abord nos plus grands remerciements seront pour Allah, le tout puissant, le tout Miséricordieux pour la chance qu'il nous a donnée, pour la volonté, la patience, et la persévérance afin de poursuivre nos études supérieures et de bien mener ce modeste travail de recherche.

Nous exprimons nos profondes gratitudee et nos remerciements :

À notre encadreur de mémoire **Mme Laouar Amel** ; Docteur à l'Université du 20 Aout 1955 Skikda, pour avoir accepté de nous encadrer, pour ses précieux conseils, et ses encouragements, sa patience qu'elle n'a cessé de nous apporter tout au long de ce travail.

À la présidente du jury, **Mme Labid Asma**, Docteur à l'Université du 20 Aout 1955 Skikda, qui nous a fait l'honneur d'accepter d'être membre au jury pour évaluer ce modeste travail, qui trouve ici tous nos respects.

À l'examinatrice **Mme Ghannem Maya**, Docteur à l'Université du 20 Aout 1955 Skikda qui nous a fait l'honneur de juger, critiquer et d'analyser ce travail. Tout l'honneur lui en revient. Finalement, nous remercions nos amis, pour leurs très grands cœurs, leurs gentillesse et les supers bons moments passés ensemble pour leurs simples présences qui font qu'aujourd'hui nous les considérons de véritables amis.

## *Dédicace*

*Au nom d'Allah, que la bénédiction et la paix soient sur le messager d'Allah.*

*À la fin de mes études en vue de l'obtention de mon diplôme par la réalisation de ma mémoire, je dédie ce modeste travail infiniment avec tout amour et respect à mes très chers parents : père et mère, je prie dieu de vous donner force et santé et une très longue vie.*

*À mes très chères sœurs et frères chacun par son nom.*

*Mes petits bijoux chères nièces et neveux chacun par son nom.*

*À ceux qui m'aiment et me souhaitent le bonheur dans ma vie, et tous personne occupe une place dans mon cœur.*

*Bououden Nora*

## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste et humble travail accompagné d'un profond amour :*

*A mes chers parents qui m'ont tout donné pour arriver jusque-là ; qui grâce à leurs prières et leurs encouragements j'ai réussi à surmonter tous les obstacles.*

*A mes chères sœurs et mari qui m'ont toujours soutenu.*

*A mes deux petit enfants wassim et zain de qui je puise ma force*

*Boulemch Amira*

## *Dédicace*

*Je dédie ce Travail :*

*À la mémoire de mon PERE.*

*À Ma chère MERE « Rachida » symbole de sacrifice et qui est tout pour moi, pour Sa Tendresse profonde « Que Dieux me le protège ».*

*À mes frères et sœurs pour ses soutiens moral et leurs conseils précieux tout au long de mes études*

*À toutes mes amies qui m'ont toujours encouragé, à mes proches et ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité.*

*À mon encadreur Laouar Amel et à toute la promotion Master 2 Biochimie 2021/2022.*

*Kerraoui Khedidja*

## *Dédicace*

*Je dédie ce travail :*

*À mes très chers parents, je vous dois ce que je suis. Puisse Dieu tout puissant, vous accorder santé, bonheur et prospérité.*

*À toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire, Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infaillible*

*Et à notre professeur Laouar Amel et à toute la promotion Master 2 Biochimie 2021/2022.*

*Bellachia Yassamine*

## Résumé

Le tabagisme est un problème de santé publique qui concerne l'ensemble de la société, fumeurs, non-fumeurs, enfants et adultes. Il est responsable de nombreuses maladies en tant que cause principale, facteur de risque ou cause aggravante. Le tabac fumé ou non fumé a une toxicité directe ou indirecte sur pratiquement tous les organes. Il induit des maladies cardiovasculaires, des cancers, des affections respiratoires et des affections moins connues mais souvent graves. Il n'y a pas de consommation de tabac sans risque, et arrêter de fumer est bénéfique à tout âge. La plupart des effets du tabagisme sur la santé sont attribués à la présence de radicaux libres dans la fumée de cigarette et la capacité de certains composants de générer du ROS.

La présente étude est une synthèse bibliographique qui vise à révéler l'effet toxique du tabac sur l'organisme et son implication dans le stress oxydatif. Les résultats retirés des différents travaux antérieurs montrent que ce produit possède un potentiel oxydant élevé. Le tabagisme en effet, provoque une oxydation permanente des cellules. Il en résulte la production de radicaux libres en quantité, lesquels sont responsables d'une altération des cellules. Nous pouvons également déduire que la fumée des cigarettes est considérée comme une des causes principales contribuant au développement du stress oxydatif et aggrave les complications liées aux maladies qui lui sont associées.

Mots clés : Antioxydants, Cancers, Fumée, ROS, Stress oxydatif, Tabac.

## Abstract

Smoking is a public health problem that affects society as a whole, smokers, non-smokers, children and adults. It is responsible for many diseases as a main cause, risk factor or aggravating cause. Smoked or unsmoked tobacco has direct or indirect toxicity to virtually all organs. It induces cardiovascular diseases, cancers, respiratory diseases and less known but often serious conditions. There is no risk of tobacco consumption, and quitting smoking is beneficial at any age. Most of the health effects of smoking are attributed to the presence of free radicals in cigarette smoke and the ability of certain components to generate ROS.

The present study is a bibliographic synthesis which aims to reveal the toxic effect of tobacco on the body and its involvement in oxidative stress. The results obtained from various previous works show that this product has a high oxidizing potential. Smoking, in fact, causes permanent oxidation of cells. This results in the production of free radicals in quantity, which are responsible for cell damage. We can also deduce that cigarette smoke is considered one of the main causes contributing to the development of oxidative stress and aggravates the complications related to the diseases associated with it.

**Keywords:** Antioxidants, Cancers, Oxidative stress, ROS, Smoke, Tobacco.

## ملخص

التدخين مشكلة صحية عامة تؤثر على المجتمع ككل، المدخنين وغير المدخنين والأطفال والبالغين. وهي مسؤولة عن العديد من الأمراض كسبب رئيسي أو عامل خطر أو سبب تفاقم. التبغ المدخن أو غير المدخن له سمية مباشرة أو غير مباشرة لجميع الأعضاء تقريباً. يتسبب في أمراض القلب والأوعية الدموية والسرطانات وأمراض الجهاز التنفسي وحالات أقل شهرة ولكنها خطيرة في كثير من الأحيان. لا يوجد خطر من تعاطي التبغ، والإقلاع عن التدخين مفيد في أي عمر. تُعزى معظم الآثار الصحية للتدخين إلى وجود الجذور الحرة في دخان السجائر وقدرة بعض المكونات على توليد أنواع الأكسجين التفاعلية

الدراسة الحالية عبارة عن توليف بيليوغرافي يهدف إلى الكشف عن التأثير السام للتبغ على الجسم ومشاركته في الإجهاد التأكسدي. تظهر النتائج التي تم الحصول عليها من مختلف الأعمال السابقة أن هذا المنتج لديه قدرة عالية على الأكسدة. في الواقع، يسبب التدخين أكسدة دائمة للخلايا. ينتج عن هذا إنتاج الجذور الحرة بكميات كبيرة، وهي المسؤولة عن تلف الخلايا. كما يمكننا أن نستنتج أن دخان السجائر يعتبر من الأسباب الرئيسية التي تساهم في تطوير الإجهاد التأكسدي وتفاقم المضاعفات المتعلقة بالأمراض المصاحبة له

الكلمات المفتاحية: التبغ، الإجهاد لتأكسدي، الدخان، أنواع الأكسجين التفاعلية، مضادات الأكسدة، السرطان. .

## Table des matières

### Page

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

**Introduction..... 1**

### **Étude bibliographique**

### **Chapitre I : Stress oxydatif**

I.1. Stress oxydatif .....	<b>3</b>
I.1.1. Définition .....	<b>3</b>
I.1.2. Radicaux libres .....	<b>3</b>
I.1.3. Origines des espèces réactives d'oxygènes .....	<b>5</b>
I.1.3.1. Origines endogènes .....	<b>5</b>
I.1.3.2. Origines exogènes .....	<b>8</b>
I.1.4. Rôle physiologique des radicaux libres .....	<b>8</b>
I.1.5 Effets néfastes des radicaux libres .....	<b>8</b>
I.1.6. Les pathologies liées au stress oxydant .....	<b>10</b>
I.2. La lutte contre le stress oxydatif .....	<b>12</b>
I.3. Les antioxydants .....	<b>12</b>
I.3.1. Définition .....	<b>12</b>
I.3.2. Systèmes endogènes enzymatiques .....	<b>13</b>
I.3.3. Systèmes endogènes non enzymatiques .....	<b>14</b>
I.3.4. Systèmes exogène .....	<b>15</b>

## **Chapitre II : Le Tabagisme**

II. Le Tabagisme .....	16
II. 1. Définition .....	16
II.2.Le Tabac.....	16
II.2.1. Données botanique .....	16
II.2.2. Culture du tabac .....	17
II.2.3. La récolte .....	17
II.3. Types de tabac industrielles .....	18
II.3.1. Les tabacs bruns ou dark air-cured .....	18
II.3.2. Le Burley .....	19
II.3.3. Le virgine .....	19
II.3.4. Le tabac oriental .....	19
II.4. Différents modes de consommation du tabac .....	19
II.4.1. Tabac fumé .....	19
II.4.2. Tabac non fumé .....	20
II.5.Types de fumée du tabac .....	21
II.5.1. Fumée primaire .....	21
II.5.2. Fumée secondaire .....	21
II.5.3. Fumée tertiaire .....	21
II.6. Modes d'intoxications .....	22
II.7. Composition et nocivité du tabac .....	22
II.7. 1.Nicotine .....	24
II.7. 2.Monoxyde du Carbone .....	24
II.7. 3.Goudron .....	24
II.7. 4. Substances irritantes .....	24
II.8.La nicotine et la dépendance au tabac .....	25
II.8.1.Les récepteurs nicotiniques .....	25
II.8.2.Absorption .....	26
II.8.3.Mécanismes d'action .....	26

II.9. Maladies liées au tabac .....	27
II.9.1. Maladies respiratoires.....	27
II.9.2. Athérosclérose et fonction cardio-vasculaire .....	27
II.9.3. Cancer .....	28
II.9.4. Tabac et lipides .....	28
II.9.5. Immunité et inflammation .....	28
II.9.6. Diabète .....	28
II.9.7. Autres effets du tabagisme .....	29
II.10. Sevrage tabagique .....	29
II.11. Le tabagisme et le stress oxydatif .....	29
Conclusion .....	32
Références bibliographiques .....	33

## Liste des abréviations

Symbole	Désignation
<b>NADPH</b>	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduit
<b>NO•</b>	Monoxyde d'azote
<b>O<sub>2</sub></b>	Oxygène
<b><sup>1</sup>O<sub>2</sub></b>	Oxygène singulet
<b>O<sub>2</sub> •-</b>	Radical superoxyde
<b>OH</b>	Radical Peroxyde
<b>OH•</b>	Radical hydroxyle
<b>ONOOH</b>	Nitroperoxyde
<b>RL</b>	Radical libre
<b>RO•</b>	Radical Alcoxyle
<b>ROO</b>	Radical peroxyde
<b>ROOH</b>	Hydro Peroxyde
<b>SOD</b>	Superoxyde dismutase
<b>ADN</b>	L'acide désoxyribonucléique
<b>8-OH-dG</b>	8-hydroxy-2'-déoxyguanosine
<b>ERO</b>	Espèces réactives de l'oxygène
<b>H<sub>2</sub> O<sub>2</sub></b>	Peroxyde d'hydrogène
<b>HOCl</b>	Acide hypochloreux
<b>ADP</b>	Adénosine Diphosphate
<b>ATP</b>	Adénosine Triphosphate
<b>AGPI</b>	Acides gras polyinsaturés
<b>AGNE</b>	Acides gras non estérifiées
<b>LDL</b>	Low density lipoprotéine (lipoprotéines à faible densité)
<b>CuZnSOD</b>	Superoxyde dismutase à cuivre-zinc
<b>MnSOD</b>	Superoxyde dismutase à manganèse
<b>CAT</b>	Catalase
<b>GPx</b>	Glutathion peroxydase
<b>cGPX</b>	Glutathion peroxydase classique
<b>GI-GPX</b>	Glutathion peroxydase classique Gastro-intestinal

<b>PHGPX</b>	Glutathion peroxydase des phospholipides
<b>P-GPX</b>	Glutathion peroxydase plasmatique
<b>HO</b>	hème oxygénase
<b>CO</b>	Monoxyde du carbone
<b>GABA</b>	Acide gamma-aminobutyrique
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	L'ion calcium
<b>Ph</b>	Potentiel hydrogène
<b>BPCO</b>	Bronchopneumopathie chronique obstructive
<b>HDL</b>	high density lipoprotein (lipoprotéine de haute densité)
<b>CRP</b>	C-reactive protein
<b>NK</b>	Natural Killer
<b>MDA</b>	Malondialdéhyde
<b>GSH</b>	Glutathione
<b>Nox2-dp</b>	La NADPH oxydase derived peptide
<b>8-iso PGF<sub>2</sub>a</b>	8-iso-prostaglandin F <sub>2</sub> α
<b>FMD</b>	Flow-mediated dilatation



## Liste des figures

<b>Figure N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>01</b>	Régulation du stress oxydatif	<b>3</b>
<b>02</b>	Activation de la NADPH oxydase du polynucléaire neutrophile la chaîne respiratoire mitochondriale	<b>6</b>
<b>03</b>	L'O <sub>2</sub> dans la phosphorylation oxydative	<b>7</b>
<b>04</b>	Métabolisme de l'acide arachidonique par la lipoxygénase et la cyclooxygénase au cours duquel il y'a libération d'anions superoxydes	<b>7</b>
<b>05</b>	Schéma de la réaction de peroxydation lipidique	<b>9</b>
<b>06</b>	Lésion de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules	<b>10</b>
<b>07</b>	Tabac ( <i>Nicotiana tabacum</i> )	<b>17</b>
<b>08</b>	Tabac brun	<b>18</b>
<b>09</b>	Principaux constituants du fumé de la cigarette	<b>23</b>
<b>10</b>	Représentation schématique d'un récepteur nicotinique cholinergique	<b>25</b>

## Liste des tableaux

<b>N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>1</b>	Principaux radicaux libres rencontrés en biologie	<b>4</b>
<b>2</b>	Source du stress oxydatif exogène	<b>8</b>
<b>3</b>	les principaux composants chimiques du tabac	<b>23</b>

# **Introduction**

Le stress oxydatif se définit par un déséquilibre entre la production des radicaux libres, aussi appelés « espèces réactives de l'oxygène » (ERO) et les capacités cellulaires antioxydantes (**Bensakria, 2018**). Les radicaux libres sont produits en permanence par l'organisme, à partir de l'oxygène dans la cellule, notamment au niveau de la mitochondrie, dans la chaîne respiratoire (**Helmut, 2013**).

Outre les sources endogènes de production de radicaux libres, il y a des sources exogènes qui favorisent le stress oxydatif tel que l'usage du tabac (**Benjelloun, 2011**). Le tabac est un produit psychotrope manufacturé élaboré à partir de feuilles séchées de plantes de tabac commun « *Nicotiana tabacum* », une espèce originaire d'Amérique appartenant à la famille des Solanacées.

L'usage du tabac s'est largement répandu dans le monde entier à la suite de la découverte de l'Amérique. Il est vite devenu une substance très recherchée et culture commerciale extrêmement précieuse. Les progrès des techniques de fabrication des cigarettes ont permis au tabac de devenir plus largement accessible et d'un prix plus abordable.

Les radicaux libres introduits par le tabac au sein de l'organisme contribuent à créer du stress oxydatif à l'origine de la survenue de plusieurs maladies telles que : les cancers, les maladies cardio-vasculaires et pulmonaires (**Kerbrat, et al., 2015**) L'usage du tabac est également nocif pour les non-fumeurs, de nombreuses études ont permis de conclure que le tabagisme passif est associé à un risque accru de cancer du poumon chez les non-fumeurs (**Wirth et al., 2009**). Les cancers liés au tabac sont dus à la présence de nombreuses substances cancérigènes (benzène, arsenic, chrome, monoxyde de carbone et particules fines) produits par la fumée (**Chrétien, 1988**)

Dans notre synthèse bibliographique nous nous sommes intéressés à l'exposition des effets toxiques de la fumée des cigarettes qui peuvent être expliqués par sa capacité supplémentaire à augmenter la génération des radicaux libres en inhibant l'activité des systèmes de protection (antioxydants).

Le premier chapitre de cette synthèse bibliographique a été consacré à la présentation de quelques notions sur le stress oxydatif. Le deuxième chapitre s'intéresse au tabagisme et son

impact sur l'organisme ; ainsi qu'à la présentation des résultats des travaux antérieurs étudiant la corrélation entre le tabagisme et l'apparition des signes cliniques liées au stress oxydatif.

# **Etude bibliographique**

## **Chapitre I : Le stress oxydatif**

## **Chapitre II : Le tabagisme**

# **Chapitre I : Le stress oxydatif**



## I.1. Stress oxydatif

### I.1.1. Définition

A l'état physiologique on peut considérer qu'il existe un équilibre entre la production des radicaux libres et les systèmes antioxydants. Cependant, dans certaines conditions, il apparaît un déséquilibre provoqué par une production exagérée de radicaux libres ou par une diminution des antioxydants (figure 1), ou encore par une association des deux phénomènes. On parle alors de stress oxydant (**Baudin, 2006**). Celui-ci est à l'origine de nombreux effets tant au niveau moléculaire que cellulaire. Par exemple, il provoque des dommages vis-à-vis des principales cibles moléculaires biologiques (lipides, protéines, acides nucléiques). Il est souvent toxique pour les cellules, entraînant leur nécrose (**Delattre et al., 2003**).

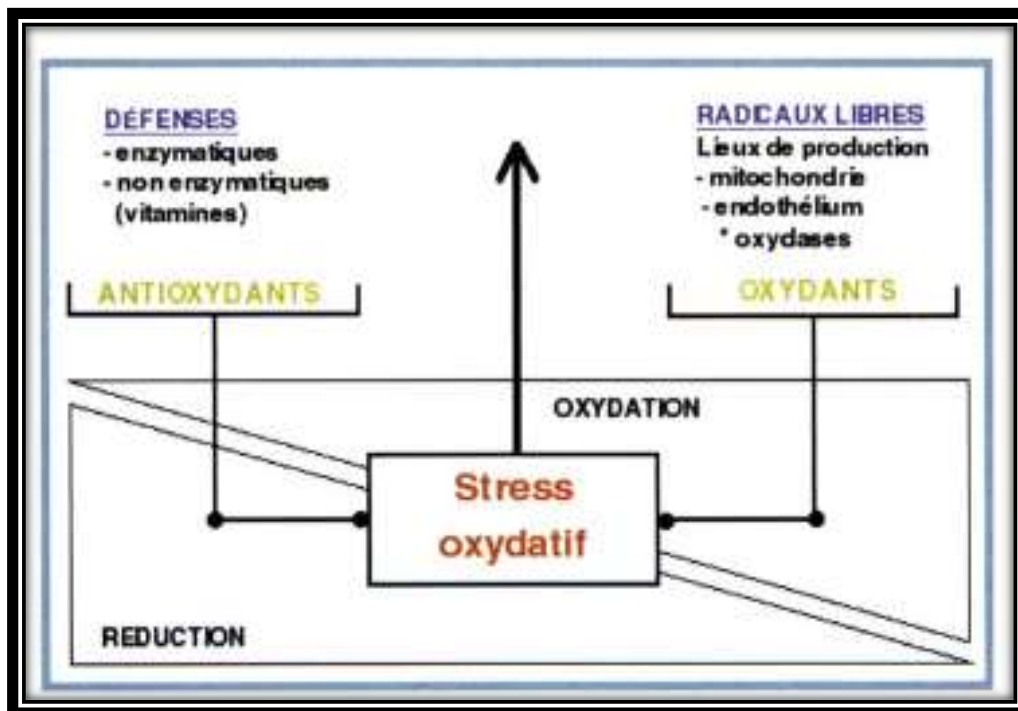


Figure 1 : Régulation du stress oxydatif (Vergelyet Rochette, 2005).

### I.1.2. Radicaux libres

Les radicaux libres peuvent être définis comme des espèces chimiques, paramagnétiques, éventuellement peu stables, caractérisées par un électron non apparié ou célibataire sur leur orbitale externe : cet électron est représenté de manière conventionnelle par un point (•) (**Halliwell, 1996**). Cela lui confère une grande réactivité donc une demi-vie très

courte. En effet, ce radical libre aura toujours tendance à remplir son orbitale en captant un électron pour devenir plus stable (**Goudable et Favier, 1997**).

Les principaux radicaux libres entrant dans les processus physiopathologiques humains sont les radicaux superoxydes et hydroxyles, mais d'autres dérivés de l'oxygène jouent également un rôle important dans le stress oxydant, en particulier le peroxyde d'hydrogène et le peroxyde d'azote. C'est pourquoi le terme d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) est préféré à celui de radicaux libres puisque le peroxyde d'hydrogène n'est pas un radical libre (**Puppo et Halliwell, 1988**). Le tableau 1 présente les principaux radicaux libres rencontrés en biologie.

**Tableau 1** : Principaux radicaux libres rencontrés en biologie (**Vergely et Rochette, 2005**)

Radical libre	Molécule	Demi-vie(s)
Surperoxyde	$O_2 \cdot^-$	inconnu
Hydroxyle	$\cdot OH$	$10^{-9}$
Alkoxyde	$RO\cdot$	$10^{-6}$
Alkyl peroxyde	$ROO\cdot$	$10^{-1}$
Monoxyde d'azote	$\cdot NO$	$1 \cdot 10^0$

Les ERO sont constitués essentiellement par des radicaux libres de l'oxygène tels que : l'anion super oxyde ( $O_2 \cdot^-$ ), le radical hydroxyle ( $OH\cdot$ ), le radical peroxyde ( $ROO\cdot$ ) et le radical alkoxyde ( $RO\cdot$ ) (**Gardès-Albert et al., 2003**). Ces radicaux libres ont une grande réactivité due au fait que, contrairement aux molécules ou atomes dans lesquels les électrons sont associés par paires, ils contiennent un électron non apparié ou électron célibataire ; l'oxygène singulet ( $^1O_2$ ) et le peroxyde d'hydrogène ( $H_2 O_2$ ) sont des ERO non radicalaires mais très réactives car très oxydantes. Le plus réactif de ces ERO est le radical hydroxyle  $OH\cdot$ , responsable de

l'oxydation des lipides, des protéines, de l'ADN et des glucides. Ces oxydations sont responsables des lésions cellulaires (**Pasquier, 1995**).

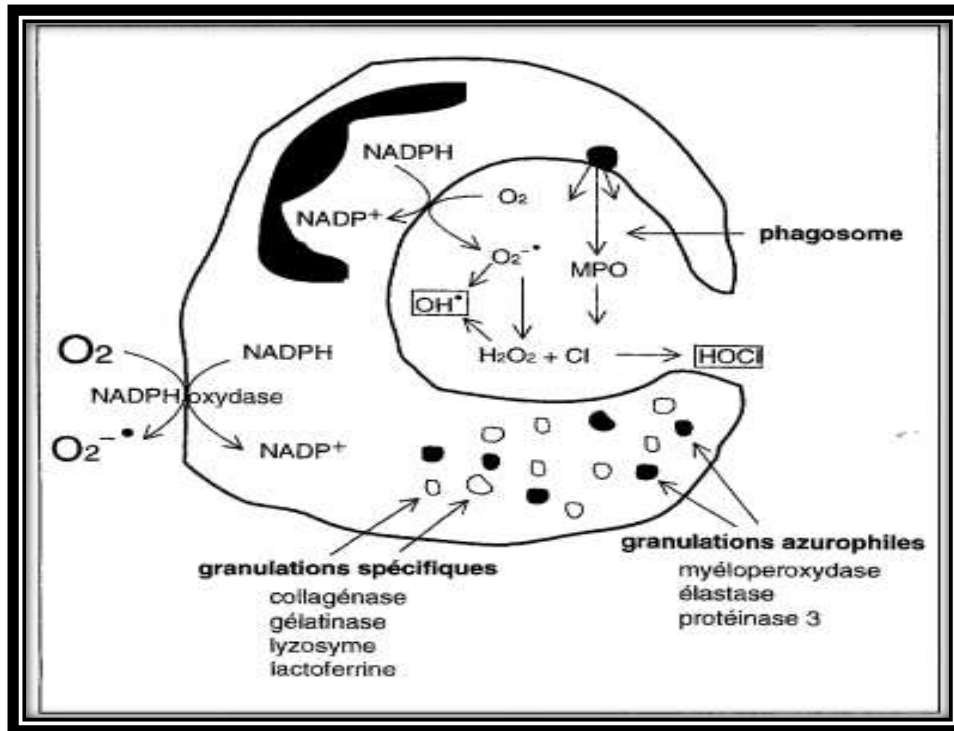
### **I.1.3. Origines des espèces réactives d'oxygènes**

#### **I.1.3.1. Origines endogènes**

- **Les cellules phagocytaires :**

Les polynucléaires et les macrophages sont les principales cellules libérant des ERO par l'intermédiaire d'une enzyme membranaire « la NADPH oxydase ». Ces cellules répondent en effet à une agression par la mise en place de plusieurs fonctions telles que le déplacement, la phagocytose, la production de médiateurs toxiques de l'oxygène et d'enzymes protéolytiques permettant de détruire les agents pathogènes (**Babior, 1984**).

Le mécanisme de défense utilisé par les polynucléaires et les macrophages est constitué par deux systèmes dont l'un est dépendant de l'oxygène, l'autre est indépendant (**Nathan, 1987**). L'activation d'une enzyme membranaire dépendante de l'oxygène « la NADPH oxydase » permet de catalyser la production d'anions super oxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ), tandis que parallèlement ces cellules libèrent des enzymes protéolytiques ou protéinases, des granulations primaires (azurophiles), secondaires (spécifiques) et tertiaires dans le milieu extracellulaire ou dans le phagosome ; parmi ces enzymes se trouvent la myéloperoxydase, le lysozyme, l'élastase, la collagénase, la gélatinase, et la protéinase (figure 2). En présence de chlorure et de myéloperoxydase, le peroxyde d'hydrogène peut être utilisé pour générer de l'acide hypochloreux (HOCl). L'anion superoxyde libéré par le polynucléaire a un temps de demi-vie très court ; il réagit immédiatement sur lui-même (par une réaction de dismutation) pour former le peroxyde d'hydrogène (**Pasquier, 1995**).



**Figure 2 :** Activation de la NADPH oxydase du polynucléaires neutrophile la chaîne respiratoire mitochondriale (Pasquier, 1995).

- **La chaîne respiratoire mitochondriale :**

Elle joue un rôle capital dans la cellule en couplant l'oxydation de coenzymes transporteurs d'hydrogène ou d'électrons avec la phosphorylation de l'ADP (Adénosine Diphosphate) en ATP (Adénosine Triphosphate). Les conséquences de cette activité mitochondriale sont doubles et paradoxales. D'une part, la mitochondrie fournit à la cellule une source d'énergie importante puisque 36 molécules d'ATP à haut potentiel énergétique sont générées lors de la réduction de l'oxygène. Par contre, dans les conditions physiologiques, environ 0,4 à 4 % d'électrons s'échappent et réagissent directement avec l'oxygène dissous dans le cytoplasme et donnent naissance à des ERO (figure3) (Migdal et Serres, 2011).

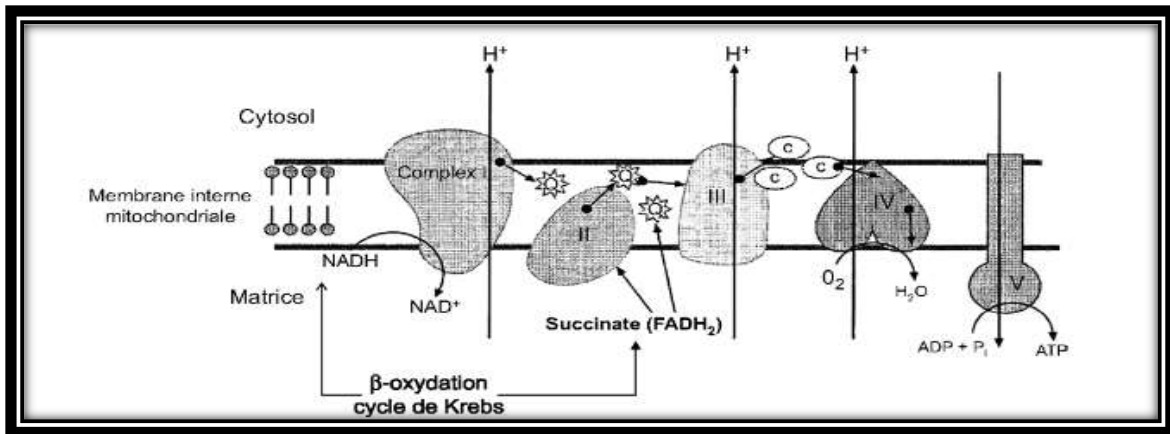


Figure 3 : L'O<sub>2</sub> dans la phosphorylation oxydative (Koechlin, 2006).

- **Le métabolisme de l'acide arachidonique :**

Les ERO sont aussi libérées au cours du métabolisme de l'acide arachidonique, acide gras constituant des phospholipides membranaires. L'acide arachidonique est en effet oxydé par la lipoxygénase et par la cyclooxygénase en libérant des anions superoxydes (figure 4) (Pasquier, 1995).

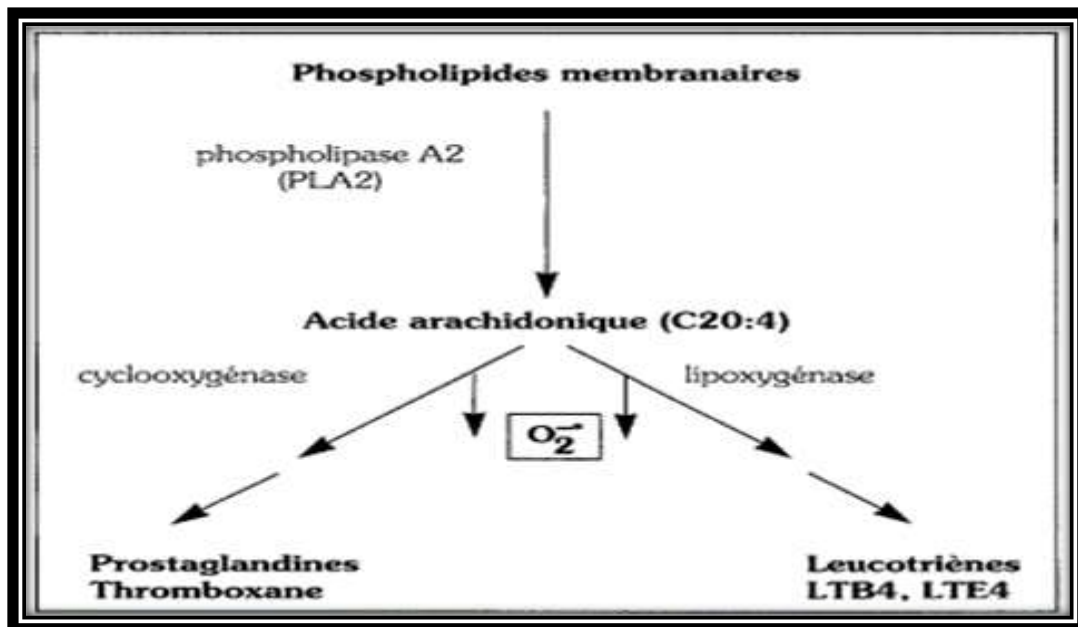


Figure 4 : Métabolisme de l'acide arachidonique par la lipoxygénase et la cyclooxygénase au cours duquel il y'a libération d'anions superoxydes (Pasquier, 1995).

### I.1.3.2. Origines exogènes

Les principaux producteurs exogènes de radicaux libres sont présentés dans le tableau 2.

**Tableau 2** : Source du stress oxydatif exogène (**Haleng et al., 2007**).

Mode de vie	Environnement
Tabagisme	Pollution
Faible consommation en fruits et légumes	Ozone
Alcool	Amiante
Médicaments `	Radiations
pilule contraceptive	Contacts avec des substances cancérogènes
Exposition au soleil	
Exercice intense ou mal géré	
Produits raffinés (sucre et farine)	

### I.1.4. Rôle physiologique des radicaux libres

Les dérivés de l'oxygène sont impliqués dans :

- La communication cellulaire.
- Participation à l'expression et à la régulation de certains gènes.
- Interaction avec certains récepteurs membranaires (effets activateurs/régulateurs dans les voies de signalisation) (**Ghouini et Rahal , 2016**).
- Régulation du tonus vasculaire, relaxation du muscle lisse et l'adhésion plaquettaire.
- Régulation des fonctions contrôlées par la concentration en oxygène et l'apoptose (**Migdal et Serres, 2011**).

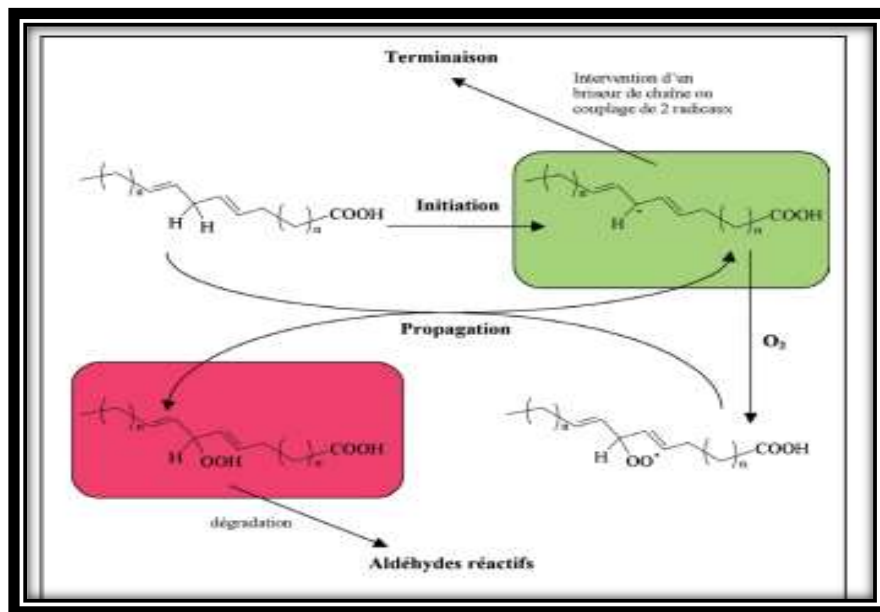
### I.1.5. Effets néfastes des radicaux libres

Lorsque la production des espèces radicalaires n'est pas adéquatement contrôlée par les mécanismes de protection ou de défense existants, il s'en suit un état de stress oxydant.

Des molécules biologiques importantes pour le fonctionnement cellulaire constituent des cibles privilégiées des radicaux libres, en particulier les acides gras insaturés (constituants des phospholipides membranaires), les groupes thiols, les acides ribonucléiques et désoxyribonucléiques (Rilauwerys, 2007).

- **Peroxydation lipidique :**

Les acides gras polyinsaturés (AGPI), qu'ils soient sous forme non estérifiée (AGNE) ou estérifiée (phospholipides, esters, cholestérol, triglycérides), sont la cible lipidique majeure des radicaux libres. En présence d'oxygène, ces derniers se dégradent et prennent une odeur très désagréable. Ce fait simple que tout un chacun a pu vérifier est expliqué par un mécanisme aujourd'hui parfaitement élucidé : celui de la réaction de peroxydation (ou autoxydation) lipidique (figure 5). (Hannebelle *et al.*, 2004).



**Figure 5 :** Schéma de la réaction de peroxydation lipidique (Hannebelle *et al.*, 2004).

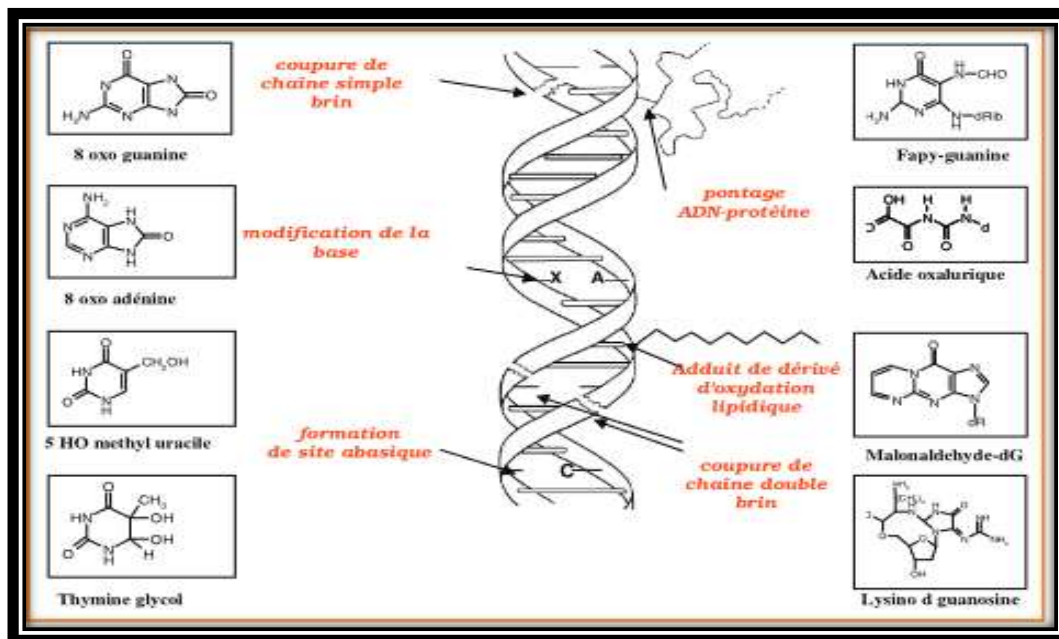
- **Oxydation des protéines :**

Les acides aminés possèdent des susceptibilités différentes vis-à-vis des ERO ; les plus réactifs sont l'histidine, la proline, le tryptophane, la cystéine et la tyrosine. Toute attaque radicalaire d'un acide aminé provoquera l'oxydation de certains résidus ayant pour conséquences, l'apparition de groupements carbonylés, des clivages de chaînes peptidiques et des ponts bi-tyrosine intra- et inter-chaînes (Franzin *et al.*, 1993). La plupart des dommages

sont irréparables et peuvent entraîner des modifications fonctionnelles importantes telles que la non reconnaissance d'un récepteur par un ligand et la perte d'activité enzymatique. Certaines protéines oxydées sont peu dégradées et forment des agrégats qui s'accumulent dans les cellules et dans le compartiment extracellulaire (Haleng *et al.*, 2007).

- **Oxydation de l'acide désoxyribonucléique :**

L'acide désoxyribonucléique (ADN) représente une cible privilégiée pour les radicaux libres. La guanine, par exemple, peut réagir avec  $\bullet\text{OH}$  pour former la 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine (8-oh-dg) qui, au lieu de s'apparier avec la cytosine, s'associera avec l'adénine, entraînant des mutations au sein de l'ADN et conduisant à des altérations du message génétique impliqué dans le déclenchement du cancer et le vieillissement (Haleng *et al.*, 2007) (figure 6).



**Figure 6 :** Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules (Favier, 2003).

### I. 1.6. Les pathologies liées au stress oxydant

La plupart des maladies induites par le stress oxydant apparaissent avec l'âge car le vieillissement diminue les défenses antioxydants et augmente la production mitochondriale de radicaux libres en faisant apparaître des molécules biologiques anormales et en sur exprimant certains gènes. Le stress oxydant représente la principale cause initiale de

plusieurs maladies telles que le cancer, cataracte, sclérose latérale amyotrophique, syndrome de détresse respiratoire aigu, œdème pulmonaire et le vieillissement accéléré.

- **Cancer**

Les relations entre stress oxydant et cancer s'avèrent très étroites. Le rôle des radicaux libres a été évoqué dans l'activation des pro-carcinogènes en carcinogènes, la création des lésions de l'ADN, l'amplification des signaux de prolifération et l'inhibition de certains gènes suppresseurs de tumeur tels que « p53 » (**Favier, 2003**).

- **Athérosclérose**

En pathologie cardiovasculaire, il peut apparaître un déséquilibre provoqué essentiellement par une production exagérée d'ERO à laquelle peut s'associer un déficit des défenses antioxydants. C'est en particulier ce qui se passe dans le développement de l'athérosclérose, où l'attaque oxydante des LDL les fait capturer par les cellules « éboueurs » (scavenger) venant accumuler des lipides dans le sous-endothélium et créer un cœur lipidique dans la plaque athéroscléreuse constituée. Le stress oxydant intervient dans toutes les phases du développement de l'athérosclérose de multiples manières ; citons les effets mitogéniques des LDL oxydées et les propriétés chimiotactiques et génotoxiques des produits de la peroxydation lipidique.

- **Maladies neurodégénératives**

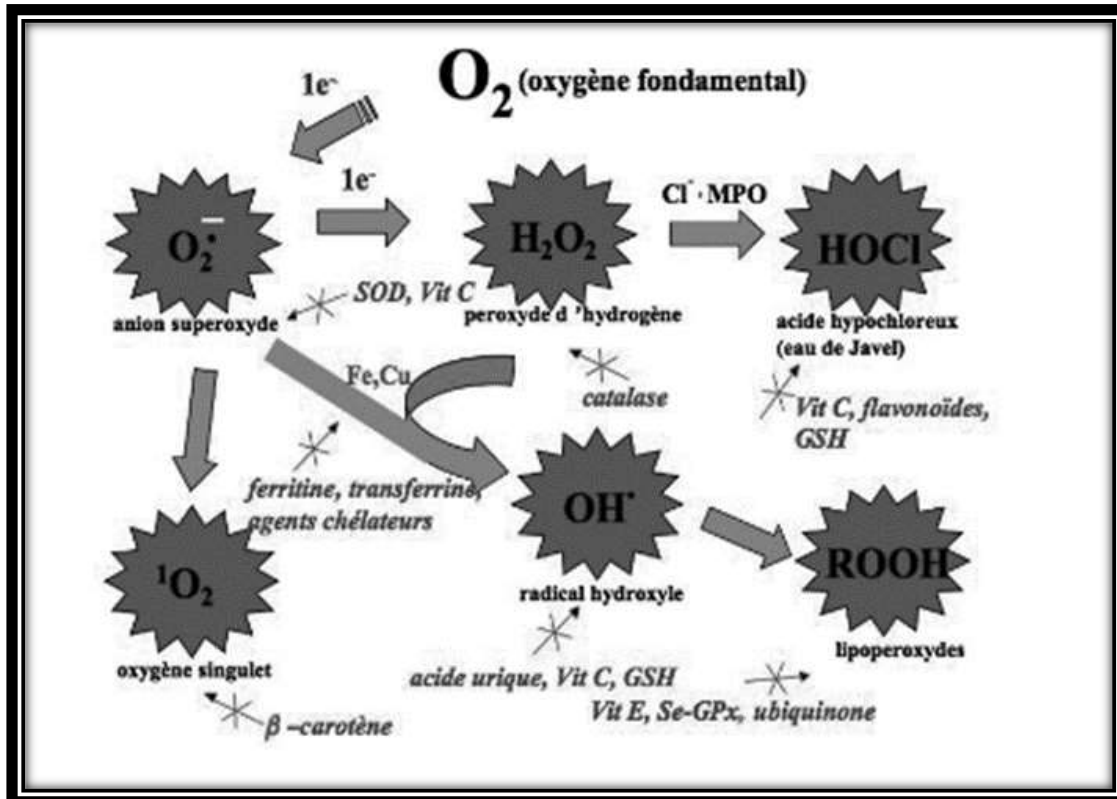
Le stress oxydant est impliqué dans les mécanismes de mort cellulaire lors des maladies neurodégénératives. La maladie d'Alzheimer, la maladie de parkinson idiopathique et la sclérose latérale amyotrophique sont les plus fréquentes de ces affections. Dans ces trois cas, les marqueurs du stress oxydant sont anormaux (**Desport et Couratier, 2002**).

- **Diabète**

Il existe de nombreux arguments expérimentaux et cliniques qui sont en faveur d'une augmentation de la production de radicaux libres oxygénés ou d'autres radicaux libres dans les diabètes de type 1 et de type 2. Ceci indique que l'apparition du diabète et la progression des complications seraient étroitement liés au stress oxydatif qui pourrait représenter le facteur central commun aux complications du diabète (**Sauvanet, 2007**).

## I.2. La lutte contre le stress oxydatif

Pour se protéger des effets délétères des ERO, l'organisme dispose d'un ensemble complexe de défenses antioxydants (figure7).



**Figure 7 :** Aperçu des différentes espèces oxygénées et des antioxydants régulateurs de leur production (Haleng *et al.*, 2007).

## I. 3. Les antioxydants

### I. 3.1. Définition

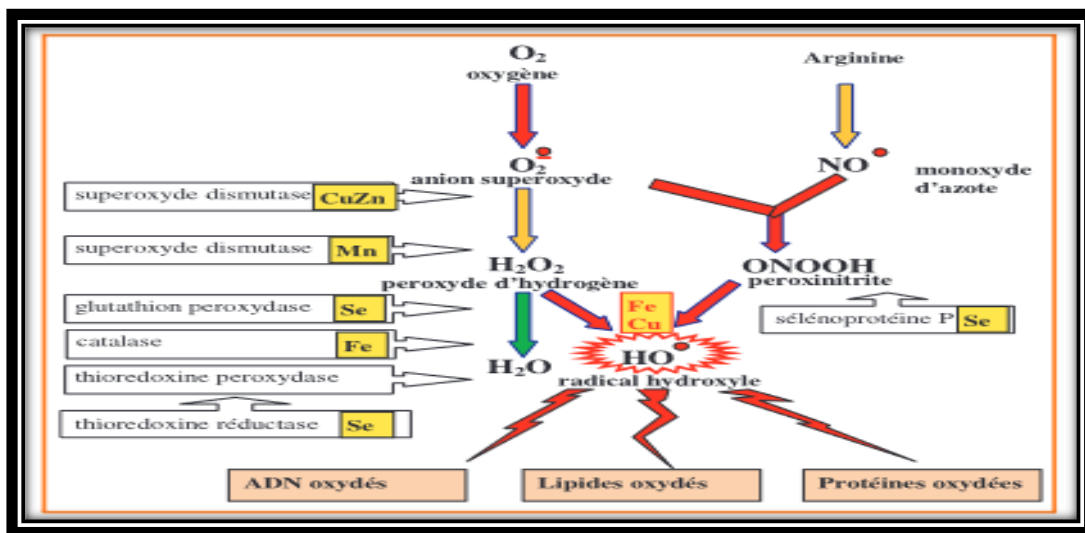
Le terme antioxydant désigne un ensemble de substances ou composés de nature diverse dont la caractéristique commune est d'être capable de s'opposer ou de contrôler l'accumulation au niveau cellulaire de radicaux libres. Cette propriété leur permet d'agir directement ou indirectement en tant que moyen de défense contre les dérivés actifs de l'oxygène. Ils s'opposent aux mécanismes d'oxydation de certaines molécules (Ghouini et Rahal, 2016). On distingue deux sources d'antioxydants : l'une est endogène « enzymatique et non enzymatique » ; l'autre est exogène « apportée par l'alimentation ».

### I. 3.2. Systèmes endogènes enzymatiques

- **Superoxydase dismutase SOD :**

La superoxyde dismutase (SOD) est une enzyme intracellulaire, responsable de la destruction du radical superoxyde. Elle constitue la molécule antioxydante la plus efficace (figure 8) (**Grandjean, 2001**). Les SOD catalysent la dismutation d' $O_2^{\cdot -}$  en  $H_2O_2$ . Il en existe trois types :

- Cytosolique à cuivre-zinc (CuZnSOD),
- Mitochondriale à manganèse (MnSOD).
- Extracellulaire (CuZnSOD).



**Figure 8 :** Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et leurs cofacteurs métalliques (*Favier, 2003*).

- **Catalase (CAT) :**

Les catalases sont des enzymes qui permettent de transformer le peroxyde d'hydrogène en oxygène moléculaire ( $O_2$ ) et en eau ( $H_2O$ ). Chez les mammifères, ces enzymes sont essentiellement présentes dans les peroxysomes (**Goudable et Favier, 1997**). Elles n'éliminent pas la totalité du peroxyde d'hydrogène, mais leur rôle est très important surtout en présence d'ions ferreux en permettant d'éliminer l'excès de peroxyde d'hydrogène afin que la réaction de Fenton ne puisse pas s'amplifier (**Lindau-Sehpard et Shaffer, 1993**).

- **Glutathion peroxydase (GPx) :**

Quatre GPx sont actuellement connues :

- **La GPX classique (cGPX) :** est localisée dans le cytosol et les mitochondries, et utilise le glutathion réduit pour catalyser la réduction de  $H_2 O_2$  et des hydroperoxydes.
- **La GI-GPX gastro-intestinale :** joue un rôle dans la réduction des peroxydes apportés par l'alimentation.
- **La PHGPX :** catalyse la réduction des hydroperoxydes des acides gras polyinsaturés des phospholipides.
- **la P-GPX plasmatique :** dont le rôle est inconnu.

- **Les hèmes oxygénases (HO) :**

L'hème oxygénase clive le noyau hème au pont alpha-méthène pour former soit la biliverdine, soit la verdoglobine si l'hème est attaché à la globine. La biliverdine est ensuite transformée en bilirubine par la biliverdine réductase. Il existe sous deux formes, ho-1 inductible (par le stress oxydatif), et ho-2 constitutive (**Negre-Salvayre et Salvayre, 2005**).

### I. 3.3. Systèmes endogènes non enzymatiques

Divers piègeurs de radicaux libres non enzymatiques peuvent prendre en charge la détoxification d'un grand nombre de radicaux libres. Ce système de protection peut être à la fois membranaire, cytosolique et extracellulaire (glutathion, acide urique) (**Lacolley, 2007**).

- **Glutathion :**

Le glutathion est considéré comme le principal antioxydant non enzymatique intracellulaire. Sa capacité antioxydante réside dans la présence d'un groupement thiol (-SH) présent sur la cystéine réduite. Le groupement thiol permet au glutathion d'intervenir dans de nombreuses réactions de réduction (**Dubois, 2015**). Il participe à l'élimination du  $H_2 O_2$  et des LOOH, agit également comme cosubstrat d'enzymes antioxydantes telles que la glutathion peroxydase, glutathion réductase et transférase. Il permet aussi le maintien de certains composés sous leur forme réduite comme les vitamines C et E (**Lacolley, 2007**).

- **Acide urique :**

Il s'agit d'un produit terminal majeur du métabolisme des purines chez l'homme. À PH physiologique, il est majoritairement ionisé sous forme d'urate. C'est un piègeur puissant de radicaux ( $OH\bullet$ ,  $ROO\bullet$ ,  $NOO\bullet$ ...). Ces réactions conduisent à des espèces radicalaires qui seront à leur tour réduites (notamment par la vitamine C). Les propriétés antioxydantes de l'urate in vivo peuvent être appréciées indirectement par le fait qu'un produit de réaction de l'urate avec

les EOA, l'allantoïne, est présent à des taux élevés lors d'un stress oxydant (**Haleng et al., 2007**).

### I. 3.4. Systèmes exogène

- **Vitamine C :**

L'acide ascorbique est l'antioxydant hydrosoluble le plus abondant, et se révèle capable de détruire de nombreux radicaux libres, tels les radicaux libres peroxydes, les thiols, les hydroxyles, les superoxydes et l'oxygène singulet. Il intervient aussi directement pour régénérer la vitamine E dans la cellule (**Grandjean, 2005**).

- **Vitamine E :**

Ce terme désigne un ensemble d'isomères, les tocophérols (constitués d'un noyau chromanol et d'une chaîne latérale saturée à 16 atomes de carbone) et les tocotriénols (qui diffèrent des tocols par la présence de 3 doubles liaisons sur cette chaîne latérale) (**Haleng et al., 2007**). L' $\alpha$ - et le  $\gamma$ -tocophérol possèdent un caractère hydrophobe leur permet de s'insérer au sein des membranes riches en acides gras polyinsaturés, où ils jouent un rôle protecteur en réagissant avec les radicaux peroxydes (ROO•) pour former un radical tocophéryle, empêchant ainsi la propagation de la peroxydation lipidique (**Anne et Salvayre, 2005**).

- **Provitamine A ( $\beta$ -carotène) :**

Caroténoïde, précurseur de la vitamine A, elle interrompt le processus de la peroxydation lipidique (**Haleng et al., 2007**).

- **Composés phénoliques:**

Ils constituent une famille importante d'antioxydants présentes dans les végétaux. Ce sont d'excellents piègeurs des EOA et de très bons chélateurs des métaux de transition comme le fer et le cuivre. (**Grandjean, 2001**).

- **Chélateurs de métaux de transition :** (transferrine, céruléoplasmine, albumine).

- **Oligo-éléments :** minéraux cofacteurs enzymatiques (sélénium, zinc, manganèse, chrome) (**Haleng et al., 2007**).

## **Chapitre II : Le tabagisme**

## II. Le Tabagisme

### II. 1. Définition

Fumer une cigarette de temps en temps ne semble présenter aucun danger. Sauf celui de glisser progressivement vers l'abus du tabac. C'est-à-dire LE TABAGISME (Gassier , 2004).

Le tabagisme est une intoxication par le tabac « Toxicomanie » à bas de bruit accepter comme une habitude sociale (Gosselet et Tatossian, 1998), la stimulation intellectuelle , l'oublie de la fatigue , l'atténuation de l'anxiété sont les effets recherchés qui vont induire progressivement une double dépendance :

- **Pharmacologique** : (dépendance à la nicotine).
- **Psychologique** : (habitudes gestuelles).

La durée d'exposition au tabagisme qu'il soit active ou passive est l'élément déterminant pour apprécier l'importance des risques :

**a. Tabagisme actif** : se définit par une toxicomanie légale due à la consommation régulière du tabac.

**b. Tabagisme passive** : encore appelé tabagisme involontaire ou environnemental : est l'exposition d'un non-fumeur à la fumée de tabac produite par les fumeurs qui l'entourent (Solange et Jeanne, 1994).

Le tabac tue jusqu'à la moitié de ceux qui en consomment et fait plus de 8 millions de morts chaque année. Plus de 7 millions d'entre eux sont des consommateurs ou d'anciens consommateurs, et environ 1,2 million des non-fumeurs involontairement exposés à la fumée. Sur 1,3 milliard de fumeurs dans le monde, plus de 80 % vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. En 2020, 22,3 % de la population mondiale consommait du tabac (36,7 % des hommes et 7,8 % des femmes de la planète) (Oms, 2022).

### II.2. Le Tabac

#### II.2.1. Données botanique

Le Tabac est connu scientifiquement sous le nom de "*Nicotiana tabacum*", c'est une plante robuste de la famille des Solanacées, dont la taille varie de 50 cm à 1,80 mètre, voire

plus selon la variété (figure1). Cette dicotylédone annuelle a de grandes feuilles (30 cm à 80 cm de long, et de 10 cm à 40 cm de large). La fleur est tubulaire et colorée à son extrémité. À l'état sauvage, il existe une soixantaine d'espèces de tabac (*Nicotiana rustica*, *Nicotiana tabacum*, *Nicotiana potamoide*) (Chevalier et Nguyen, 2016). Le sous genre « *Nicotiana tabacum* » est composé de 6 espèces et connaît un intérêt économique très important. La quantité de nicotine contenue dans *Nicotiana tabacum* peut atteindre jusqu'à 15% (Deville et Corinne, 2020).



**Figure 1** : Tabac (*Nicotiana tabacum*)

### II.2.2. Culture du tabac

Le tabac était cultivé et répandu chez les peuples autochtones de l'Amérique, bien avant l'arrivée des Européens (Camh, 2003). Le tabac se cultive aujourd'hui dans le monde entier, En 2012, plus de 7 millions de tonnes de tabac ont été récoltés dans plus de 120 pays (Guenin, et al., 2016), la principale source de tabac est de loin *Nicotiana tabacum*, cultivée sous des climats tempérés (Ben Amar et Légaré, 2006).

### II.2.3. La récolte

La récolte des tabacs se fait en fonction de leur stade de maturation. Les tabacs foncés sont généralement récoltés très mûrs tandis que les tabacs légères sont ramassés un peu avant

maturité. Ceux d'orient et de virgine sont arrachés à maturité avancée. Le séchage des feuilles est une étape clé ; s'il est rapide les tabacs obtenus sont relativement claire, s'il est lent leur teinte est plus foncée. Il existe cinq types de séchage :

- À l'air libre au soleil.
- À l'air libre dans un séchoir.
- À feu directe.
- À feu indirecte et à l'air chaud.

Les feuilles sont ensuite rassemblées en manques pour être soumises à la fermentation dont le niveau varie (**Kie, 2018**).

### II.3. Types de tabac industrielles

Le tabac industriel, *Nicotiana tabacum*, est traditionnellement subdivisé en 4 grands types :

#### II.3.1. Les tabacs bruns ou dark air-cured

Le tabac brun est un tabac à grandes feuilles principalement produit en Europe et en Amérique du Sud. Le tabac noir est séché à l'air (air cured) jusqu'à une couleur brun foncé (**Louiche, 2022**). Il est utilisé dans la fabrication des cigares, de cigarettes traditionnelles couramment dénommées « cigarettes brunes » ou destinée à l'usage de la pipe. La production de ce type de produit est réduite (**Julio, 2005**). Il existe deux variétés de tabac dont la production est peu importante et qui sont cultivés pour certaines utilisations particulières : le Maryland et le Kentucky (**Louiche, 2022**).



**Figure 2 : Tabac brun (Louiche, 2022).**

### II.3.2. Le Burley

Est un tabac clair très répandu ; il est un mutant pauvre en chlorophylle à feuilles jaunâtres essentiellement cultivé aux USA. Cette variété est séchée à l'air naturel prend une coloration brun clair. Contrairement au tabac brun, il n'est pas fermenté. (**Benamou, 2017**).

### II.3.3. Le virgine

Ce tabac prend son origine en Virginie (États-Unis) et représente la variété la plus cultivée dans le monde (**Louiche, 2022**), sa couleur peut varier du jaune pâle au jaune soutenu. Son goût est plutôt doux et sucré, souvent parfumé, et il contient très peu de nicotine. Il entre dans la composition des tabacs aromatisés type anglais (**Avelin, 2022**).

### II.3.4. Le tabac oriental

On désigne sous ce nom huit ensemble des tabacs jaunes fins et aromatiques qui servent la fabrication des cigarettes de luxe et qui sont cultivés en Turquie en Grèce en Bulgarie et en Yougoslavie (**Barret-Lagrève, 2018**). Ces plantes sont caractérisées par une taille réduite et de petites feuilles très aromatiques. Ce sont des tabacs clairs séchés au soleil, recherchés pour leur puissance aromatique et leur douceur (Orient luxe) ou leur rôle de liant dans les mélanges (Orient ordinaire) (**Julio, 2005**).

## II.4. Différents modes de consommation du tabac

### II.4.1. Tabac fumé

- **Cigarettes :**

La cigarette est un cylindre de papier contenant des feuilles de tabac séchées. Elle est parfois munie d'un filtre à une extrémité. (**Dandavino, 2022**). La cigarette est le produit du tabac le plus consommé au monde. (**Hill et Laplanche, 2003**).

- **Tabac à rouler « cigarette rouler à la main » :**

Les cigarettes roulées à la main sont perçues comme plus « naturelles » et donc moins nocives pour la santé. Cette perception est fautive : les cigarettes roulées sont aussi toxiques que les cigarettes vendues en paquet. (**Guenin et al., 2016**).

- **Cigares et cigarillos :**

Entraine également une dépendance absorbée au niveau de la muqueuse buccale. Ce mode de consommation favorise surtout la survenue de cancers oraux et des voies aérodigestive supérieures, mais augmente comme la cigarette les risques cardiovasculaires, cancer du poumon et des maladies respiratoires (**Le Houezec , 2004**).

- **Pipe à eau :**

Appelé aussi le Narguilé, Shishe (Chicha) qui a tendance à se développer dans le monde. N'a pas fait l'objet d'autant d'études que la cigarette mais compte tenu de certains éléments comme l'utilisation de charbon ou de braise, une durée de combustion allongée et la possibilité d'inhaler des volumes très important de fumée risque de transmission de maladies infectieuses telles que la Tuberculose, l'herpès ou l'hépatite lié au partage de la pipe. (**El-Zaatariet et al., 2015**).

- **Les bidis et Kreteks :**

Sont des cigarettes très répandues en Asie et au Moyen-Orient. Elles ont la particularité d'être aromatisées au clou de girofle pour les Kreteks, aux fruits et au chocolat pour les bédis. (**Malson et al., 2002**) Ces produits malgré leur toxicité au moins égale à celles des cigarettes industrielles , sont présentés comme « naturels » et diffusant rapidement au niveau mondial, y compris auprès des enfants.

- **Cigarettes électroniques :**

Sont des dispositifs qui chauffent un liquide contenant ou non de la nicotine pour produire un aérosol ensuite inhalé par l'utilisateur. Les principaux constituants de la solution en volume sont le propylène glycol avec ou sans glycérol et les aromatisants. Les cigarettes électroniques ne contiennent pas de tabac mais sont nocives pour la santé et présentent des risques (**McNeil, 2005**).

#### **II.4.2. Tabac non fumé**

- **Tabac à chiquer, nus ou tabac oral :**

Le snus est du tabac moulu conditionné en pate humide avec laquelle on forme des boulettes à glisser entre la lèvre et la gencive. La nicotine pénètre par la suite dans le corps par la muqueuse buccale. Il contient de plus en plus des substances qui peuvent provoquer des cancers de la bouche et du pancréas et qui peuvent abimer les dents. (**Unisanté, 2016**).

- **Tabac à priser :**

Se présente sous la forme d'une fine poudre vendue en petites boîtes. Il est également sec et souvent aromatisé (menthe, eucalyptus, cannelles...etc.). Le tabac à priser est déposé en petite quantité sur le dos de la main puis aspiré par une main. La nicotine pénètre dans le corps par les muqueuses nasales. Comme tous les produits du tabac il contient des substances cancérigènes. (**Rakotonimah, 2013**).

## **II.5. Types de fumée du tabac**

La composition de la fumée varie plus en fonction de la façon de fumer que de la marque et du type de cigarette. Lors du tabagisme actif, il se forme trois courants de fumée :

### **II.5.1. Fumée primaire**

C'est la fumée inhalée par les fumeurs lorsque leur bouche entre en contact directe avec un produit du tabac. (**Dandavino, 2022**). Ce type de fumée contient plus de 4000 produits chimiques dont 50 sont reconnus comme cancérigènes. Plus longtemps une personne fume plus elle s'expose aux effets nocifs de ces substances toxiques.

### **II.5.2. Fumée secondaire**

Est un mélange de fumée expirée par les fumeurs et de la fumée qui se dégage des produits du tabac lorsqu'ils sont allumés. Il s'agit en fait de la fumée ambiante qui est ingérée involontairement par l'entourage des personnes qui fument (**Guérin, et al., 2006**). La fumée secondaire est le résultat d'une combustion incomplète de tabac à faible température. La fumée secondaire contient plus de 700 produits chimiques dont 69 sont reconnus comme cancérigènes. Étant donné que cette fumée est produite à des températures plus basses quelques-unes des substances chimiques sont plus élevées dans celle-ci que dans la fumée primaire « 3 fois de goudrons, 2 fois plus de nicotine, 2 fois plus de monoxyde de carbone, 51 fois plus de formaldéhyde, 44 fois plus d'ammoniac ». La fumée secondaire est classée parmi les cancérigènes de groupe A (**Guérin et al., 2006**) Les enfants et les adultes sont particulièrement susceptibles de développer des problèmes de santé lorsqu'ils sont régulièrement en présence de fumée secondaire (**Guenin et al., 2022**).

### **II.5.3. Fumée tertiaire**

Est celle qui reste piégée dans les cheveux, la peau, les tissus, les tapis, les murs...etc. Il s'agit de la fumée qui subsiste même après que les fumeurs ont éteint leur cigarette. La fumée

tertiaire peut persister pendant des années dans les surfaces, et ce même si l'odeur est disparue. La concentration des substances chimiques dans les surfaces et la durée de leur présence dans celles-ci dépendent du degré d'absorption des matériaux sur lesquels la fumée s'est collée. Les enfants qui trempent sur le sol absorbent 20 fois plus de fumée tertiaire que les adultes ; ils sont plus à risque que les adultes (**Chevalier et Nguyen, 2016**).

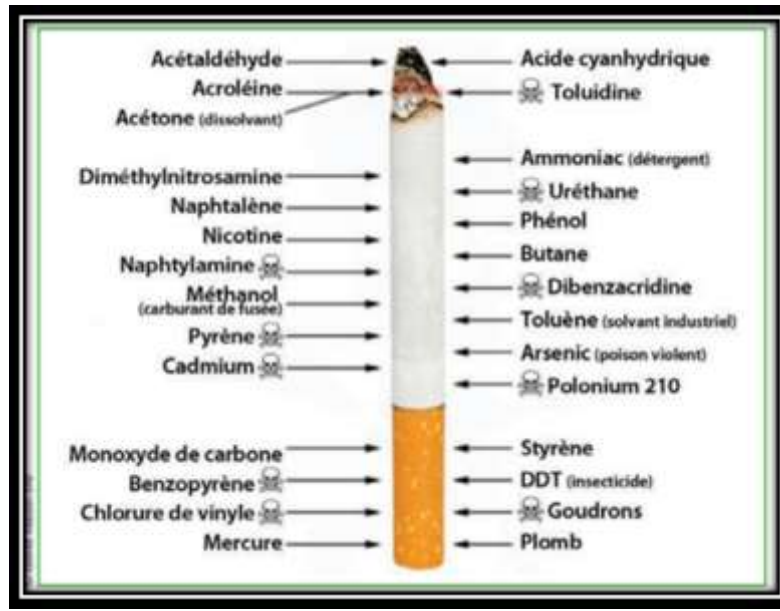
## II.6. Modes d'intoxications

Les quantités de substances toxiques absorbées (nicotine, goudrons et autres) varient selon la manière de fumer, rythme et importance des bouffées, inhalation ou non de la fumée, profondeur de l'inhalation et la combustion plus ou moins complète de la cigarette.

- **En présence d'inhalation** : Concerne essentiellement les fumeurs de cigarettes. La fumée pénètre rapidement dans les bronchioles et les alvéoles pulmonaires. L'action des divers irritants et substances cancérigènes sera très intense et très rapide.
- **En absence d'inhalation** : Les composants toxiques irritants et cancérigènes exercent une action essentiellement locale « muqueuse nasale et buccale » mais l'absorption de la nicotine est plus lente et plus progressive. Ce mode d'intoxication est donc moins dangereux que le précédent pour la santé du sujet (**Gosselet et Tatossian, 1998**).

## II.7. Composition et nocivité du tabac

La fumée du tabac est constituée par le mélange de deux phases une phase gazeuse comprenant des gaz permanents « azote, oxygène, gaz carbonique, oxyde de carbone, hydrocarbures, vapeur d'eau » et une phase particulaire en aérosol dont la taille est de l'ordre de 0.1 à 0.8 micron, contenant de nicotine, phénols, acides aldéhydes et cétones...etc.) (**Hugues et Nicolle, 1991**). Le tabac contient plus de 7000 substances chimiques, certaines d'entre elles proviennent de la combustion du tabac, du papier et des additifs incorporés à la cigarette (figure3) (**Chevalier Nguyen, 2016**). Le tableau 1 présente les principaux composants chimiques du tabac.



**Figure 3** : Principaux constituants du fumé de la cigarette (Chevalier et Nguyen, 2016).

Le tableau suivant représente les principaux composants chimiques du tabac :

**Tableau 1** : Les principaux composants chimiques du tabac (Hoffmann *et al.*, 1997 ; Saint-jalm, 2002)

Elements dans la plant	Produits ajoutés par les fabricants	Substances générées par la combustion du tabac	
		Phase gazeuse	Phase particulaire
-nicotine : les feuilles séchées du tabac 2% feuilles basses à 4% feuilles hautes (stimule la production de la dopamine responsable de la dépendance). <b>(Hugues et Nicolle, 1991)</b>	-Nicotine -Agent de composition -Agents de saveur, de conservation et de texture -L'ammoniaque -Des arômes vanille : menthe, chocolat,... -Des adoucissants : géniol, menthol. -Beurre de cacao -Glycyrrhisine, -Des conservateurs : acide sorbique, aldéhyde formique	-Monoxyde carbone. -Benzène -Formaldéhyde -3-vinylpyridiné -Cyanure d'hydrogène -Hydrazine -Oxyde d'azote. -N-nitrosodiméthylamine -N-nitrosopyrrolidine	-Goudrons -Nicotines. -Phénol. -Catéchol -O-tolidine-2-maphylamine -4-aminobiphényl. -Benz(a) anthracène -Benz(a)pyrène -Quinoléine -N-nitrosomicotine. -N-nitrosodiéthanoemine. -Cadmium

### **II.7. 1. Nicotine**

La nicotine est le principal alcaloïde du tabac, représentant 90 à 95% du contenu total en alcaloïdes. Elle ne représente que moins de 10% du poids sec de la plante. Les alcaloïdes sont synthétisés dans les racines puis sont transportés dans les feuilles selon un gradient de concentration. La nicotine est plus concentrée dans les feuilles du sommet de la plante que dans les feuilles basse. Il y a des différences de contenu en alcaloïdes selon les variétés de plantes de tabac (**Le Houezec, 2007**). La nicotine est le composant le plus connu de la cigarette, elle est impliquée dans la dépendance au tabac qui apparaît dès les premières semaines d'exposition et pour une faible consommation. Ce composé gagne le cerveau en 9 à 19 secondes (plus rapidement qu'une injection intraveineuse). Son temps de demi-vie d'élimination est d'environ deux heures (**Inserm, 2004**). La nicotine n'est pas cancérigène ; elle est responsable de l'addiction à la cigarette (**Roche, 2019**).

### **II.7. 2. Monoxyde du Carbone**

Le monoxyde de carbone n'est pas présent dans la cigarette ; il est généré par la combustion. Il se fixe sur l'hémoglobine du globule rouge et réduit la capacité des globules rouges à transporter de l'oxygène aux tissus ce qui favorise la survenue d'une hypoxie. Cette dernière augmente les risques cardiovasculaires en raison d'une augmentation de la fréquence cardiaque (**Ferrari , 2022**).

### **II.7. 3. Goudron**

Ils se forment uniquement lors de la combustion de la cigarette et contiennent de nombreuses substances toxiques telles que les hydrocarbures et le benzène (**Ferrari , 2022**). Le fumeur d'un paquet par jour inhale 250 ml de goudrons par an, soit l'équivalent de deux pots de yaourt. Les goudrons sont les principales substances responsables des cancers liés au tabagisme (**Dandavino, 2021**).

### **II.7. 4. Substances irritantes**

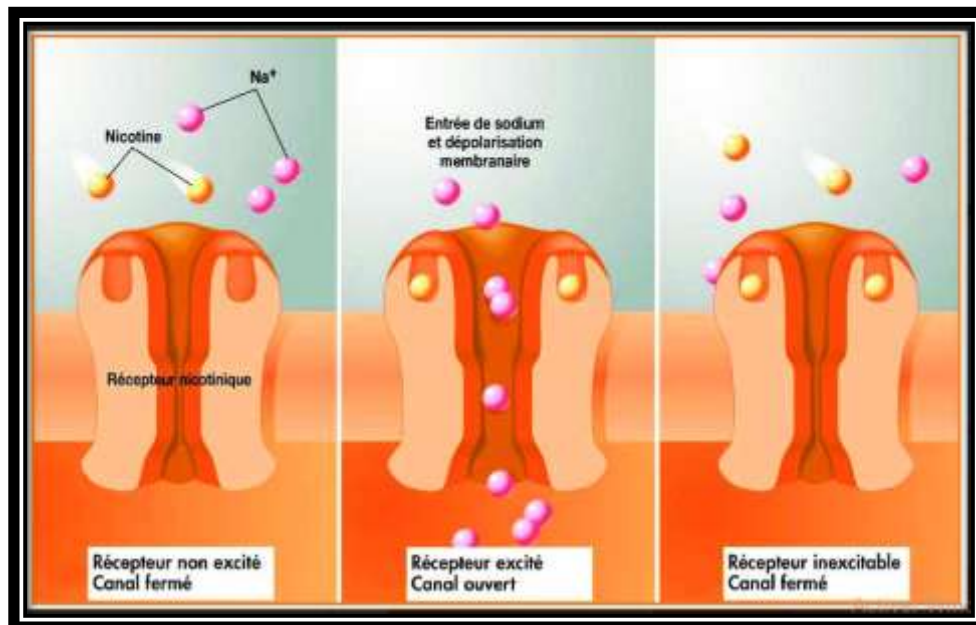
Les substances irritantes se révèlent lors de la combustion de la cigarette. Elles comprennent de l'acétone, des phénols et de l'acide cyanhydrique (**Requier et Piérard, 2003**). Elles ont la capacité d'agresser les parois des bronches, du nez et des yeux. L'acide cyanhydrique est un des produits les plus toxiques retrouvés dans la fumée du tabac (**Ferrari , 2022**).

## II.8. La nicotine et la dépendance au tabac

La dépendance tabagique est un comportement complexe qui implique à la fois des facteurs pharmacologique, psychologiques, comportementaux et sociaux. Contrairement à une idée très répandue, la nicotine n'est pas un carcinogène, et la plupart des effets délétères du tabagisme sur les systèmes respiratoire ou cardiovasculaire sont dus au monoxyde de carbone (CO) et aux gaz irritants et oxydants (**Benowitz, 1998**). La nicotine est l'alcaloïde majeur du tabac ; c'est une base faible qui est rapidement absorbée par les membranes cellulaires, du fait qu'elle est à la fois hydrosoluble et lipophile. Il est maintenant scientifiquement bien établi que la nicotine possède les caractéristiques pharmacologiques d'une substance de dépendance, et qu'elle est la cause principale de la dépendance au tabac (**Le Houezec, 2003**).

### II.8.1. Les récepteurs nicotiques

La nicotine se fixe sur les récepteurs cholinergiques nicotiques. Les récepteurs à la nicotine font partie de la famille des récepteurs-canaux ; ils sont constitués de cinq sous-unités protéiques transmembranaires (figure 3).



**Figure 3** : Représentation schématique d'un récepteur nicotinique cholinergique (**Le Houezec, 2003**)

Le récepteur nicotinique le plus connu est celui de la jonction neuromusculaire ; ses sous-unités protéiques sont de quatre types différents (alpha, bêta, delta, gamma). Lorsque l'acétylcholine ou la nicotine se lient au récepteur (sur les 2 sous-unités alpha), celui-ci change de conformation, ce qui ouvre le canal ionique et laisse entrer le sodium à l'intérieur de la

cellule, provoquant ainsi la dépolarisation de la membrane. Il a été aussi découvert que ces récepteurs étaient perméables au calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), ce qui permet de faciliter la libération de certains neurotransmetteurs « noradrénaline, dopamine, sérotonine, GABA et glutamate » par l'intermédiaire des récepteurs pré-synaptiques « situés sur les terminaisons de neurones utilisant ces neurotransmetteurs et pour lesquels la nicotine jouerait un rôle de modulateur ». (Le Houezec, 2003).

### II.8.2. Absorption

L'absorption de la nicotine à travers les membranes cellulaires est dépendante du pH. En milieu acide, la nicotine est sous forme ionisée et ne passe pas facilement à travers les membranes. C'est pour cela que les producteurs du tabac traitent la plante après la récolte pour obtenir des différents degrés d'absorption. (Le Houezec, 2007).

### II.8.3. Mécanismes d'action

Certaines propriétés des récepteurs nicotiques pourraient rendre compte de certains aspects de la dépendance au tabac. Ces propriétés sont liées au phénomène de tolérance. La règle normale en pharmacologie des récepteurs, est qu'une exposition chronique à un agoniste « molécule qui se fixe sur le récepteur et mime l'effet du neurotransmetteur » produit une "down-regulation". Alors qu'une exposition chronique à un antagoniste « molécule qui se fixe sur le récepteur et empêche l'action du neurotransmetteur » produit l'effet inverse, une "up-regulation". Le récepteur à la nicotine présente l'effet inverse. Il subit une "up-regulation" en présence de nicotine, son agoniste, car il semble que lorsque la nicotine se lie au récepteur, il change de configuration et devient incapable d'être stimulé de nouveau pendant un certain temps. Ce phénomène est connu sous le nom de désensibilisation. D'une certaine façon, ces propriétés observées sur les récepteurs peuvent être liés aux phénomènes de tolérance qui jouent certainement un rôle important dans la dépendance. La tolérance est habituellement définie comme un état dans lequel, après une répétition des doses, une dose donnée d'une substance pharmacologique produit un effet moindre qu'après les premières doses. (Le Houezec, 1997). Deux types de tolérance s'observent dans le cas du tabagisme :

- **une tolérance aiguë** : qui se développe en quelques minutes tant chez le fumeur que chez le non-fumeur. Chez le fumeur, la tolérance aiguë se développe au cours de la journée parallèlement à l'élévation de la nicotémie ; on l'observe par exemple pour la

fréquence cardiaque. Pendant la nuit, à cause de la demi-vie relativement courte de la nicotine (2 heures), la nicotémie décroît rapidement.

- **une tolérance chronique** : due à la consommation répétée quotidiennement, qui est encore mal connue (**Le Houezec , 2007**).

## **II.9. Maladies liées au tabac**

Le tabagisme et l'exposition passive au tabac augmentent le risque des maladies chroniques graves, dont de nombreux types de cancers mais aussi des maladies pulmonaires chroniques comme la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Le tabagisme actif et le tabagisme passif sont des facteurs importants de mortalité prématurée (**Missinneet *et al.*, 2017**).

### **II.9.1. Maladies respiratoires**

Fumer a des conséquences néfastes sur la totalité des divers aspects de la structure et du fonctionnement pulmonaire. En particulier, la diminution des défenses du poumon contre les infections, ce qui conduit à des lésions pulmonaires irréversibles, à l'origine de maladies chroniques respiratoires parmi lesquelles les broncho pneumopathies obstructives, l'asthme et les infections à répétition. (**de Beaurepaire , 2010**).

Au plan mondial, la BPCO est l'une des causes de mort les plus fréquentes, la cause principale de cette augmentation de la mortalité liée à la BPCO est surtout l'expansion de la consommation de tabac (**Krüll *et al.*, 2008**).

La fumée de cigarette, aussi bien chez les fumeurs actifs que passifs, est responsable de 87% de l'ensemble des cancers pulmonaires (90% chez l'homme et 79% chez la femme). Environ 16% de l'ensemble des fumeurs et 9% des fumeuses présentent un cancer du poumon. (**Hill et Laplanche, 2003**).

### **II.9.2. Athérosclérose et fonction cardio-vasculaire**

L'athérosclérose est un processus de rigidification des artères associé à des dépôts lipidiques dans la couche interne de celles-ci. Les composants du tabac et de la fumée ont des effets toxiques sur cette interface du fait de nombreux mécanismes. Ils ont des effets toxiques directs sur les cellules endothéliales et favorisent le dépôt de plaquettes sur l'endothélium. L'endothélium est alors le siège d'une réaction inflammatoire, avec infiltration de leucocytes et sécrétion de cytokines. Le tabac exerce aussi des effets nocifs sur le système cardio-

vasculaire en diminuant l'apport en oxygène, ce qui aggrave le risque ischémique, et en augmentant la libération périphérique de catécholamines (adrénaline et noradrénaline) qui accroissent la fréquence cardiaque et le tonus vasculaire **(de Beaurepaire, 2010)**.

### **II.9.3. Cancer**

Le tabac contient de puissantes substances carcinogènes, capables de produire des mutations dans l'ADN des cellules. Une cinquantaine de substances ont été identifiées dans le tabac et la fumée, parmi lesquelles les nitrosamines et les hydrocarbures poly aromatiques. Ces carcinogènes se fixent sur l'ADN en produisant des mutations. Le composé le plus étudié est l'hydrocarbure « benzo [a] pyrène » qui se fixe sur le gène p53, produisant une mutation de ce dernier **(Borgne et Grunfeld, 2014)**.

### **II.9.4. Tabac et lipides**

Le tabagisme augmente les lipides circulants (LDL et cholestérol) et diminue les HDL. Les fumeurs ont des taux sanguins élevés de malonaldéhyde, qui modifie le transport du cholestérol, ce qui constituerait un mécanisme par lequel le tabac augmente le cholestérol circulant. Il a été également montré que les radicaux libres présents dans la fumée de cigarette, en oxydant les LDL, sont impliqués dans l'athérogenèse. Le tabac agit aussi assez spécifiquement sur l'accumulation des lipides dans le foie **(Yuan et al., 2009)**.

### **II.9.5. Immunité et inflammation**

Le tabagisme induit une réaction inflammatoire qui se traduit par une augmentation des taux circulants de facteurs tels que les leucocytes, le fibrinogène et la C-reactive protein (CRP). Ces éléments inflammatoires sont associés aux accidents cardio-vasculaires et aux morts subites. Le tabac affaiblit les réponses immunitaires de type cellulaire en réduisant l'activité des cellules NK (Natural Killer) **(Lu et al., 2007)**.

### **II.9.6. Diabète**

Le tabagisme augmente les risques de développer un diabète de type 2 de 44% environ. Cet effet est en partie lié à l'augmentation de l'obésité abdominale observée chez les fumeurs. La nicotine semble également exercer un effet toxique direct au niveau du pancréas et des récepteurs à l'insuline et induit une hyperglycémie et une résistance à l'insuline. De plus, le tabagisme induit une inflammation chronique qui peut également contribuer au développement du diabète **(Clair et al., 2011)**.

### II.9.7. Autres effets du tabagisme

- Diminution des capacités sexuelles et de la fertilité. (**Stillman et al.,1986**).
- Altération de l'épiderme (rides, teint terne, doigts jaunis) car le tabac réduit l'oxygénation de la peau et rend celle-ci terne, moins souple ; ainsi rides et ridules apparaissent de manière précoce.
- Affections gingivales, la coloration des dents, l'haleine : le tabac jaunit les dents, provoque des risques de déchaussement et fragilise les gencives. (**Fatôme, 2022**).
- Altération de la muqueuse buccale et nasale, des lèvres et de la langue, des papilles gustatives, des organes vocaux et des glandes salivaires.
- Carences en vitamines B et C.
- Altération des artères cérébrales (effets sur la mémoire, la vision, l'audition).
- Atteintes de l'œsophage et de l'estomac (**Chêne, 2019**).

### II.10. Sevrage tabagique

L'arrêt de tabac diminue les risques d'apparition des maladies liées au tabagisme. Différentes méthodes peuvent aider le fumeur au cours de sevrage. Certains qui font appel à des substituts de nicotine qui compensent les apports en nicotine que procurait la cigarette et réduisent ainsi les symptômes de sevrage. Le traitement est habituellement de plusieurs mois (**Afsos, 2015**).

### II.11. Le tabagisme et le stress oxydatif

Les recherches étudiant les effets du tabagisme sur notre organisme se suivent et se ressemblent. La plupart d'entre elles se sont penchées sur le taux d'antioxydants chez les fumeurs et chez les enfants soumis à la fumée passive. Des études ont montré que les enfants exposés à la fumée passive présentent des taux d'antioxydants moins élevés, ce qui peut avoir pour conséquences une augmentation des réactions inflammatoires et une plus grande sensibilité aux autres sources de stress oxydatif (**Kosecik et al., 2005**).

Dans une étude, **Méndez- Álvarez et al (1998)**, ont mis en évidence l'effet *in vitro* de la fumée de cigarette sur l'activité de la catalase (CAT). L'étude a été réalisée sur des échantillons de foie et de cerveau extraits des rats adultes pesant entre 150 et 200 g. Selon les auteurs, l'inhibition de la CAT peut être attribuée à un certain nombre de composés formés au cours du processus de formation de la fumée. Il a été constaté que ces composés sont de faible poids moléculaire et ne sont pas extraits par les solvants organiques. Dans la même étude,

l'inhibition de l'activité de la CAT a été aussi confirmée en utilisant deux mélanges commerciaux différents de tabac « tabac Burley et tabac Bright ». Les auteurs ont expliqué l'effet cytotoxique et mutagène des fumées des cigarettes par ses capacités supplémentaires à augmenter la génération de radicaux libres en inhibant l'activité de la catalase, contribuant ainsi aux dommages cellulaires en particulier lors d'un stress oxydatif.

L'activité oxydante des composants de la fumée de tabac a été rapportée par **Bridges *et al* (1993)**. L'étude a été effectuée sur des échantillons de sang prélevés chez 123 sujets sains dont l'âge, le sexe et les habitudes tabagiques ont été enregistrés. L'étude révèle une augmentation du taux plasmatique de malondialdéhyde (MDA) chez les femmes fumeuses âgées, suivie des jeunes femmes et des hommes (fumeurs) puis des femmes non-fumeuses. De même, les auteurs ont constaté une augmentation de GSH des globules rouges essentiellement chez les femmes fumeuses par rapport aux hommes.

Ce même constat fut noté par **Mohamed *et al* (2012)**. Ces derniers ont confirmé les résultats indiqués précédemment où il a été constaté une augmentation de la concentration de MDA chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. Les chercheurs ont également remarqué que le risque d'une augmentation du MDA s'accroît avec le nombre de cigarettes fumées par jour et avec l'ancienneté de l'exposition.

**Carnevale *et al* (2016)**, ont réalisé une étude sur l'effet des cigarettes électroniques et des cigarettes traditionnelles sur la fonction endothéliale chez 40 sujets sains « fumeurs en bonne santé et adultes non-fumeurs ». Les auteurs ont confirmé que la consommation des cigarettes traditionnelles et des cigarettes électroniques entraîne une augmentation significative de certains marqueurs de stress oxydatif à savoir le Nox2-dp (peptide soluble dérivé de l'enzyme NADPH oxydase « Nox2 ») et 8-iso PGF2a. D'autre part, il a été enregistré une diminution de la biodisponibilité endothéliale du NO, de la vitamine E et de la vasodilatation médiée par le flux (FMD).

**Dikalov et al (2019)** ont mis en évidence d'un stress oxydatif mitochondrial cardiovasculaire contribuant au dysfonctionnement endothélial et à l'hypertension chez des souris transgéniques exposées deux semaines à la fumée de cigarette.

Plusieurs études ont montré une corrélation entre la consommation du tabac et la prévalence de la maladie parodontale, suggérant ainsi que le tabac inhalé constitue un facteur de risque majeur des maladies parodontales. **Garg et al (2006)** ont établi une étude sur l'impact du tabac sur le parodonte des fumeurs. Il a été constaté que le tabagisme augmente le niveau de radicaux libres dans les tissus parodontaux. Les radicaux libres activent la synthèse de médiateurs pro-inflammatoires, ce qui entraîne une destruction parodontale plus sévère chez les fumeurs que chez les non-fumeurs.

**Jain A et al (2009)**, ont étudié la relation entre le tabagisme, l'apport alimentaire en antioxydants, les paramètres de stress oxydatif et les défenses antioxydantes chez les fumeurs de cigarettes et les fumeurs de bidis. Les auteurs ont constaté que les fumeurs qui mangent moins de fruits et de légumes disposent d'un taux d'antioxydants inférieurs à celui des non-fumeurs. Il a été signalé une diminution de la SOD érythrocytaire et de l'acide ascorbique plasmatique chez fumeurs de cigarettes et les fumeurs de bidis par rapport aux non-fumeurs. D'autre part, l'étude a bien révélé l'augmentation de MDA érythrocytaires chez les fumeurs de bidis et les fumeurs de cigarettes par rapport aux non-fumeurs. Les résultats de cette étude fournissent suffisamment de preuves d'un stress oxydatif accru qui s'aggrave chez les fumeurs de bidis que chez ceux qui fument des cigarettes.

D'autres travaux ont montré également que des suppléments en herbes et algues riches en antioxydants amélioreraient le métabolisme oxydatif des fumeurs (**Septembre-Malaterre, 2015 ;Saad et al ., 2021**). Il a été aussi démontré que le miel peut être utilisé comme supplément par ceux qui sont exposés aux radicaux libres de la fumée des cigarettes.

# **Conclusion**

## Conclusion

Le stress oxydatif tend à un déséquilibre de la balance : radicaux libres, antioxydants (éléments protecteurs) sous l'effet de plusieurs facteurs endogènes et exogènes. Certaines situations physiologiques et cliniques concourent à déstabiliser cette balance.

Le milieu médical prend conscience qu'une augmentation de stress oxydant chez un individu est potentiellement une cause d'apparition de diverses pathologies comme les maladies cardiovasculaires, le cancer ou le diabète sucré. Donc, le stress oxydatif est un mécanisme fréquemment en cause en plusieurs pathologies. Il peut être d'origine exogène, en particulier lié aux polluants atmosphériques et au tabac.

La consommation de tabac est la première cause de décès évitables dans les pays développés. C'est un enjeu prioritaire de santé publique pour l'Organisation mondiale de la santé, car il est responsable de 3 millions de morts chaque année. Plus de 20 maladies lui sont attribuées, qu'il en soit la cause principale, un des facteurs de risque ou une cause aggravante.

Dans notre synthèse bibliographique nous nous sommes intéressés à l'étude des effets toxiques de la fumée de cigarettes. Les travaux antérieurs ont mis en évidence une corrélation positive entre le tabagisme et le stress oxydatif en analysant des différents types et mode de consommation du tabac.

L'évaluation des niveaux des marqueurs biologiques du stress oxydatif chez les fumeurs confirme que tous les marqueurs étaient significativement affecté, ainsi contribuant au dommage cellulaire qui conduit à la manifestation de plusieurs affections : systèmes respiratoire, cardiovasculaire ...etc.

L'évaluation du stress oxydant chez les fumeurs peut alors être considérée comme un élément primordial à intégrer dans le suivie clinicobiologique chez les fumeurs pour une meilleure prévention des maladies qui lui sont associées.

# **Références bibliographiques**

### Références bibliographiques :

**Afsos. (2015).** Sevrage tabagique.Société francophone de tabacologie:

**Anne, N., Salvayre, R. (2005).** Effet protecteur des acides gras contre le stress oxydatif : Implication en physiopathologie vasculaire. OCL, 12(5),pp :433-438.

**Avelin, C. (2022).**Tabac.FranceAgiMer.

**Babior, B. (1984).** The respiratory burst of phagocytes. Clin. invest. doi:2068-2101, p73.

**Barret-Lagrève, P. (2018).**Le tabac:sa production mondiale.Anales Géographie.36(202),pp289-308.

**Baudin, B. (2006).** Stress oxydant et pathologies cardiovasculaires . MT Cardio, pp.43-52.

**Ben Amar,M.,Légaré, N. (2006).** Le tabac à l'aube du 21e siècle mise à jour des connaissances. Montréal (Québec): Centre québécois de lutte aux dépendances.

**Benamou, N. (2017).**Le sechage du tabac burley . Arvalis.

**Bendjelloul, M. (2011).**La cellule et sa physiologie :les facteurs liés au métabolisme (éd. 5191). alger : office des publications universitaires .

**Benowitz, N. (1998).** Summary : Risks and benefits of nicotine. New York: Oxford University Press, pp185–95.

**Bensakria, A. (2018).** Le stress oxydatif . Toxicologie générale , pp70-86.

**Borgne, D. A., Grunfeld, D. J.-P. (2014).** tabac et cancer. Fondation arc pour la recherche sur le cancer.

**Bridges, A., Scott, N., Parry, G., Belch, J. (1993).** Age, sex, cigarette smoking and indices of free radical activity in healthy humans. The European Journal of Medicine,2(4), pp205-208.

**Camh. (2003).**Le tabac .Entré de toxicomanie et de santé mentale .

**CarnevaleR.,Sebastiano.S.,Francesco,V.,Cristina,N.,Lorenzo,L.,Ludovica,P.,Mariangella,P.,Murello,A.,Defalco,E.,Isotta,C.,Valenti,VGuiseppeBiondi,Z.,Giacomo,F.(2016).** Acute impact of tobacco versus electronic cigarette smoking on oxidative stress and. Chest 150(3),pp.606-612.

## Références bibliographiques

- Chêne, G. (2019).** Quelles sont les conséquences du tabagisme sur la santé ? Santé publique France.
- Chevalier,C.,Nguyen,A. (2016).** Composition et nocivité du tabac.Actualité pharmaceutiques 55(560)pp.22-25
- Chrétien, J. (1988).** Cancer bronchopulmonaire et tabac. Bulletin de l'Académie vétérinaire de France, 141(4), pp.69-75.
- Clair , C., Berlain , J., Cornuz, J. (2011).** Tabagisme, obésité et diabète .Revue Médicale Suisse,pp.2338-2342.
- Dandavino, A.-H. (2022).** Les produits du tabac.Quèbec sans tabac.
- Dandavino, A.-H. (2022).** Les types de fumées de tabac. Quèbec sans tabac.
- Dandavino, D. A.-H. (2021).**Les composants chimiques du tabac. Québec sans tabac.
- Daniel, G., Louise, G., Madelyn, F., Michaël, G., Yves, P., Johanne, L. (2006).** La fumée de tabac secondaire effets sur la santé et politiques de contrôle de l'usage du tabac dans les lieux publics. Recension des écrits scientifiques, p15.
- Darral, K., Figgins, J. (1998).** Roll-your-own smoke yields: theoretical and practical aspects.Tobacco control7(2) , pp.168–175.
- de Beaupaire , R. (2010).** Consommation de tabac et pathologies médicales chez les schizophrènes. La Lettre du Psychiatre 6, p208.
- Delattre, J., Durand, G., Jardillier, J.C. (2003).** Biochimie pathologique, aspect cellulaire et moléculaire. Flammarion médecine-sciences. pp : 59-81.
- Desport, J., Couratier, P. (2002).** stress oxydant et maladies neurodégénératives. Nutrition clinique et métabolisme, 16(4), pp.253-259.
- Deville, M., Corinne, C. (2020).** Le tabac en question 30 réponses pour démêler le vrai du faux.France:Maison Mardaga.
- Dikalove, S., Hana, I., Bradely, R., Liaison, A., Jamshedur, R., Olivier, B ,. Anna, D. (2019).** Tobacco Smoking Induces Cardiovascular Mitochondrial Oxidative Stress, Promotes

## Références bibliographiques

endothelial dysfunction ,and enhances hypertension . American journal of physiology Heart and circulatory physiology,316(3).

**Dubois, B. (2015).** Implication du stress oxydant dans plusieurs affections du cheval athlète : revue bibliographique. Thèse de doctorat. Université de Claude - Bernard - Lyon I.

**El-Zaatariet, Z., Chami, H., Zaatari, G. (2015).** Health effects associated with waterpipe smoking. Tob control 24(1), pp.31-43.

**Fatôme, T. (2022).** Tabac : quels sont les risques ? Ameli.

**Favier, A. (2003).** Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. l'actualité chimique, p113.

**Ferrari , J. (2022).** Cigarette : quelles substances toxiques contient-elle ? Le journal des femmes.

**Ferrari, J. (2022).** Cigarette : quelles substances toxiques contient-elle ? le journal des femmes.

**Franzini E.,Sallek,H.,Jacques, H.,Pasquier,C. (1993).** Oxidative damage to lysozyme by the hydroxyl radical ,comparative effects of scavengers . Biochimica et Biophysica acta (BBA)-protein structure and molecular enzymology,1203(1),pp11-17.

**Garg N., Singh, R.,Dixit,J.,Jain,A.,Tewari,V. (2006).** Levels of lipid peroxides and antioxidants in smokers and nonsmokers. Journal of Periodontal Research,41(5),pp.405-410.

**Gassier , J. (2004).**guide prépa concours d'entré AS\AP épreuve orale des thèmes sanitaires et sociaux actualisé.4eme édition ,Masson,pp :9-22.

**Ghouini, A., Rahal , L. (2016).** physiologie cellulaire appliquée à la clinique. algérie: office des publications universitaires.

**Gosselet , S., Tatossian, J. (1998).** physiopathologie et terminologie médicale.,Maison Foucher,pp .100-107.

**Goudable, J., Favier, A. (1997).** Radicaux libres oxygénés et antioxydants. Nutr Clin Mdtabol , pp115-120.

**Grandjean, D. (2001).** Le stress oxydatif cellulaire chez le chien . Bulletin de l'Académie vétérinaire d'alfort,154(3), p60.

## Références bibliographiques

- Grandjean, D. (2005).** Le stress oxydatif cellulaire chez le chien . Le nouveau praticien vétérinaire, p59.
- Gardès-Albert,M.,Bonfont-Rousselot,D.,Abedinzadeh,Z.,Jore,J(2003).**Espèces réactives de l'oxygène : Comment l'oxygène peut-il devenir toxique ?. L'actualité chimique.91.pp.91-96.
- Guenin, V., Sadowski, I. J., Pasche, M., Prince, V., Salla, B., Véron, C., Zürcher, K. (2016).** Culture et production de tabac.Unisanté tabagisme.
- Guenin, V., Sadowski, I. J., Pasche, M., Prince, V., Salla, B., Véron, C., Zürcher, K. (2016).** Tabagisme :modes de consommation..Unisanté tabagisme.
- Guenin, V., Sadowski, I. J., Pasche, M., Prince, V., Salla, B., Véron, C., Zürcher, K. (2022).** Les types de fumées de tabac.Quèbec sans tabac.
- Guérin, D., Guyon, L., Fournier, M., Gille, M., Payette, Y., Laguë, J. (2006).** La fumée de tabac secondaire effets sur la santé et politiques de contrôle. Institut national de santé publique du Québec.
- Haleng , J., Pincemail, J., Defraigne, J., CHARlier, C., CHaPelle, J. (2007).** Le stress oxydant. Rev Med Liege, p629.
- Halliwell, B. (1996).** Mechanisms involved in the generation of free radicals. Pathologie Biologie,44(1), pp :6-13.
- Hannebelle, T., Saphaz, S., Bailleul, F. (2004).** Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte. Phytothérapie, 2(1),p5.
- Helmut, S. (2013).** oxadative stress. Elsevier, pp.219-220.
- Hill , C., Laplanche , A. (2003).** Tabagisme et mortalité: aspects épidémiologique.BEH p98.
- Hill, C., Laplanche, A. (2003).** Tabagisme et mortalité : aspects épidémiologiques. Bull Epidémiologique Hebdomadaire 22(23), pp114-116.
- Hoffmann, D., djordjevic, M., Hoffmann, I. (1997).** The changing cigarette.Journal of toxicology and environmental health part A 50(4) , pp:307-364.
- Hugues, G., Nicolle, L. (1991).**L'homme et son environnement:le tabagisme et sa prévention

## Références bibliographiques

**Inserm, n. (2004).** Comprendre la dépendance pour agir. Rapport. Paris,. Institut national de la santé

**Jain,A., BK, agrawal,M,Verma.,AA,Jadhav.(2009).** Antioxidant status and smoking habits: relationship with diet. Singapore Medical Journal.50(6)p264

**Julio, E. (2005).** Développement d'une carte génétique de *Nicotiana tabacum* et identification.

**Kerbrat, S., Baskara, M. D., Henry, A., Duprez, C., Baillou, C., Lemoin, F., Le Gouvello, S. (2015).** Role du stress oxydant dans la sénescence des lymphocytes T induit par l'exposition à la fumé de cigarette. Revue des maladies Respiratoires, 32, p318.

**Kie, D. M. (2018).** Le séchage des feuilles de tabac. La noble bouffard.

**Koechlin-Ramonatxo,C. (2006).** Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydantes. Nutrition clinique et métabolisme,20(4) pp165-177.

**Kosecik, M., Erel, O., Sevinc, E., Selek, S. (2005).** increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. International journal of cardiology,100(1),pp61–64.

**Krüll, M., Bornstein, M., Saxer, U. (2008).** Effets généraux du tabagisme sur la santé.Connaissances importantes pour la pratique de la médecine dentaire. Rev Mens, 118(5),pp414-420.

**Lacolley, P., Babuty, D., Boulanger, C., Ghaleih, B., Loirand, G., Pinet, F., Samuel, J.L. (2007).** Biologie et pathologie du cœur et des vaisseaux. John Libbey Eurotext, Paris. pp. 310.

**Lauwerys, R. (2007).** Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles.5eme édition. Masson.

**Le Houezec , J. (2003).** Pharmacologie de la nicotine et dépendance au tabac. Médecine et Hygiène, pp1845-1848.

**Le Houezec , J. (2004).** Mode de consommation du tabac autre que la cigarette.3eme édition Masson, Paris,pp.9-45.

**Le Houezec, J. (1997).** Psychopharmacologie de la nicotine: Effets affectifs et cognitifs de la nicotine sous-tendant la dépendance tabagique. H.-J. Aubin (Ed), pp.3-32.

**Le Houezec, J. (2007).**Les récepteurs nicotiniques. (ACh). Langley,pp.1-3

## Références bibliographiques

- Lemaire, J.-F. (1997).**Le tabagisme et la société .Presses Universitaires de France,5(1859),pp.47-58
- Lindau-Sehpard, B., Shaffer, J. (1993).**Expression of human catalase in acatalasemic murine SVB2 cells confers protection from oxidative damage. Free Rad Biol Med,15(6), pp581-588.
- Louiche, P. (2022).**Tabac brun . Libre sans tabac.
- Lu, L., Zavitz , C., Chen , B., et Al. (2007).** Cigarette smoke impairs NK cell-dependent tumour immune surveillance. Journal of immunology,178(2),pp936-943.
- Malson, J., Lee, E., Moolchan, E., Pickworth, W. (2002).** Nicotine delivery from smoking bidis and an additive-free cigarette. Nicotine and tobacco research, 4(4), pp.485-490.
- McNeil, A. (2005).** Tobacco use and effects on health. Luxembourg Office for publications of the European Communities, pp.25-68.
- Méndez-A´lvarez, E., Soto-Otero, R., Sa´nchez-Sellero, I., Lo´pez-Rivadull Lamas,M. (1998).**In Vitro Inhibition of Catalase Activity by cigarette smoke :relevance for oxidative stress . Journal of applied toxicology,18(6), pp.443–448.
- Migdal, C., Serres, M. (2011).**Espèces réactives de l’oxygène et stress oxydant.Médecine/Sciences ,27(4),pp.405-412.
- Migdal, C., Serres, M. (2011).** Espèces réactives de l’oxygène et stress oxydant. Médecine Science, 27, pp.405–412.
- Missinneet , S., Verduyck , P., Hercot, D. (2017).** Tableau de bord de la santé en Région bruxelloise - Maladies chroniques.Observatoire de la Santé et du Social de Bruxelles-Capitale. Commission communautaire commune. Bruxelles.
- Mohamed,A.,Ezzaher,A.,Neffati,F.,Douki,W.,Gaha,L.,Najjar,MF.(2012).** Étude d'un marqueur du stress oxydant chez les fumeurs ;le malondialdéhyde.Immuno-analyse et Biologie spécialisée,27(4),pp153-158.
- ,Gardès-Albert,M.,Dominique, Bonnefont-Rousselot,D., Abedinzadeh,Z., Jore,D.(2003).** Espèces réactives de l’oxygène Comment l’oxygène peut-il devenir toxique ? l’actualité chimique, p91.

## Références bibliographiques

**Nathan,C.(1987).** Neutrophil activation on biological surfaces Massive secretion of hydrogen peroxide in response to products of macrophages and lymphocytes. J. Clin. Invest, 80(6),pp1550-1560.

**Negre-Salvayre, A., Salvayre, R. (2005).** Effet protecteur des acides gras contre le stress oxydatif. OCL,12(6) ,pp.433-438.

**Pasquier,C.(1995).** Stress oxydatif et inflammation .Revue française des laboratoires.(276),pp87-92.

**Puppo, A., Halliwell, B. (1988).** Formation of hydroxyl radicals from hydrogen peroxide in the presence of iron. Is haemoglobin a biological Fenton reagent ? Biochem J, 249(1),pp185-190.

**Rakotonimah, E. L. (2013).** Etude de la consommation actuelle de tabac a ampefiloha cite. Thèse de Doctorat Université d'antananarivo.

**Requier, C., Piérard, G. (2003).** Regarder la peau pour convaincre des risques du tabagisme et aider à les prévenir. Rev Med Liege, 58(6),pp.439-442.

**Roche, V. (2019).** Idée reçue : la nicotine provoque le cancer.Destination santé l'information santé au quotidien.

**Saad, H. B., Hakim, A., Amara, K. M. (2021).** effets correcteurs des polysaccharides de l'algue rouge alsidium orallinum contre la toxicité induite par le tebuconazole. Journal de l'information médicale Sfax(39), pp41-47.

**Saint-jalm, Y. (2002).** La fumée de tabac : propriétés physico-chimiques et toxicité. Bull ARN , pp33-54.

**SantéPublique .(2019).** Quelles sont les conséquences du tabagisme sur la santé .Santé public france .

**Sauvanet, J.-P. (2007).**Stress oxydatif : effets métaboliques et vasculaires dans le diabète . Médecine des maladies Métaboliques. 1(3),pp115-116.

**Septembre-Malaterre, A. (2015).** Impact d'extraits riches en polyphénols antioxydants issus du curcuma et de fruits tropicaux de La Réunion sur la réponse métabolique et inflammatoire de la cellule adipeuse, en situation de stress oxydatif dans le contexte de la pathologie de

## Références bibliographiques

l'obésité. Thèse de doctorat l'école doctorale Sciences, Technologies et Santé (Saint-Denis, La Réunion).

**Solange, G., Jeanne, T. (1994).** Physiologie et terminologie médicale. Foucher.

**Stillman, R. J., Michael J. Rosenberg, Sachs, B. P. (1986).** smoking and reproduction. The American Fertility Society, 46(4), pp.545-566.

**Oms. (2022).** Organisation mondiale de la santé.

**Unisanté. (2016).** Quels sont les différents modes de consommation du tabac? Tabac sans tabou.

**Vergely, C., Rochette, L. (2005).** affections métaboliques. Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique, (141), p28.

**Yuan , H., Shyy, J., Martins\_Green , M. (2009).** Second-hand smoke stimulates lipid accumulation in the liver by modulating AMPK and SREBP-1. Journal of Hepatology, 51(3), pp.535-547.