

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD

FACULTÉ DE MÉDECINE

DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي

والبحرر العلمى

جامعة أبو بكر بلقاىد

كلية الطب

د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**DOSAGE DU MONOXYDE DE CARBONE DANS L'AIR EXPIRE
CHEZ LES FUMEURS ACTIFS ET LES NON-FUMEURS AU
CHU TLEMCEM**

Présenté par :

GUELLIL IMENE ET CHERAKA SANAA

Soutenu le 10/06/2018

Le Jury

Président :

Dr. ABBAD. S

Maitre de conférences B en génie pharmaceutique
Université de Tlemcen

Membres :

Dr. BOUKLI HACENE. N

Maitre-assistant en pharmacologie. Faculté de médecine de Tlemcen

Dr. BENAOUA. A

Assistante en toxicologie CHU Tlemcen

Dr. AIT OUKACI

Assistante en pneumologie CHU Tlemcen

Encadreur :

Dr. SEDJELMACI. N

Maitre assistante en toxicologie CHU Tlemcen

LOUANGE A ALLAH

Le tout puissant, le miséricordieux, le clément

Dédicaces

Nous dédions ce modeste travail

A tous ceux qui nous sont chers,

A nos parents,

A nos frères

Et à nos amis

IMENE

ET

SANAA

Remerciements

A notre encadreur

Dr SEDJELMACI. N,

Nous vous remercions d'avoir accepté de diriger ce mémoire. Pour votre disponibilité, vos conseils, et votre soutien durant ce travail, trouvez ici notre sincère reconnaissance et notre profonde considération.

A notre président de jury

Dr. ABBAD. S

Pour l'honneur que vous nous faites de présider cette thèse.

Aux membres de jury

Dr. BOUKLI HACENE. N

Dr. BENAOUA. A

Dr. AIT OUKACI

Pour avoir accepté de participer à l'évaluation de ce travail.

A Dr. ABOUREJAL. N, chef de département de pharmacie

Pour tous vos efforts et votre dévouement.

A nos collègues et à tous ceux qui ont accepté de participer à cette étude et sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour.

A tous nos enseignants durant tout notre cursus. Nous tenons à vous remercier pour votre engagement à nos côtés, pour votre enseignement et votre soutien tout au long de ces années.

A nos invités d'honneur, merci d'être venus.

Enfin, à l'ensemble du personnel médical et paramédical du CHU de Tlemcen qui ont accepté de collaborer à cette étude.

INTRODUCTION

Le tabagisme est un problème de santé publique majeur et un fléau médico-socio-économique d'ampleur mondiale. Il s'agit de la première cause de mortalité évitable, avec 15 000 décès annuels en Algérie, 73 000 en France, selon l'Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie (ANPAA), et 7 millions dans le monde (1, 2).

La situation est plus qu'inquiétante avec la croissance exponentielle du nombre des fumeurs à l'échelle mondiale. L'avenir semble sombre en raison de l'augmentation du tabagisme féminin, de la dépendance au tabac chez les adolescents et de sa forte implantation dans les pays en voie de développement.

L'usage du tabac n'est pas sans effet délétère sur la santé. En effet, depuis le début des années 1950, la nocivité de la consommation des cigarettes et de toutes les formes possibles de tabac a été clairement établie. Le tabagisme, qu'il soit actif ou passif, est particulièrement toxique pour le système cardiovasculaire.

Les milliers de substances qui composent la fumée produite par la combustion du tabac, qu'elles soient émises par des cigarettes avec ou sans filtre, pipe, cigare, narguilé et même du tabac à mâcher, sont extrêmement toxiques et cancérigènes. Parmi la longue liste des substances inhalées, le monoxyde carbone (CO) est l'une des plus redoutables. C'est un gaz toxique, sous-produit de la pyrolyse incomplète du tabac qui se retrouve dans le courant principal, secondaire et tertiaire et représente 3 à 6 % de la phase gazeuse de sa fumée.

Il entraîne des répercussions extrêmement néfastes sur la santé du fumeur actif et passif. En effet, une fois inhalé, il passe très rapidement dans le sang et prend la place de l'oxygène dans l'organisme en se fixant sur l'hémoglobine des hématies (pour former la carboxyhémoglobine HbCO) et d'autres hémoprotéines (myoglobine, cytochrome oxydase, catalase, P450,...) qu'il désactive en raison de sa forte affinité au fer ferreux. Il en résulte donc une diminution du taux d'oxygène dans le sang et les organes, ce qui se ressent très rapidement chez le fumeur, en particulier à l'effort, et entraîne inévitablement une augmentation de la pression artérielle et du travail cardiaque compensatoires.

Le CO altère directement le fonctionnement cellulaire par hypoxie et anoxie (inhibition du transport, transfert et utilisation de l'oxygène) et est responsable d'une vasoconstriction périphérique, des lésions endothéliales entrant dans la genèse de la plaque d'athérome et de la diminution des capacités physiques. Les risques sont d'autant plus graves en présence d'antécédents (anémie, pathologies cardiaques ou respiratoires,...).

Chez le fumeur régulier, le taux d'HbCO est constamment de 5% à 15% et est fonction, entre autres, du nombre de cigarettes fumées et du degré d'inhalation de la fumée. L'organisme élimine, au repos, 50% du CO par voie pulmonaire mais cette clairance n'est jamais totale et dépend essentiellement du taux d'HbCO (plus lente si HbCO <5%) et du rythme respiratoire.

Problématique :

Il existe à l'heure actuelle d'innombrables études internationales sur la composition du tabac, la fréquence du tabagisme actif et passif, ses conséquences sanitaires (même à l'échelle moléculaire), économiques et sociales et les moyens de sevrage et de lutte contre son expansion.

En Algérie, la plupart des études réalisées et publiées dans ce domaine concernent la prévalence du tabagisme chez les différentes tranches de la société et ses effets sur la modification du statut lipidique ou des fonctions cardiovasculaires et métaboliques. Il s'avère donc important de mener des travaux sur le dosage des multiples produits toxiques du tabac, d'étudier davantage leur impacts sur les paramètres biologiques cellulaires et subcellulaires de la population algérienne et de renforcer les efforts de surveillance et d'accompagnement des sujets en sevrage.

De ce fait, nous avons choisi de réaliser une étude portant sur le dosage du CO dans l'air expiré (COE) et l'HbCO chez un groupe de fumeurs sélectionnés au hasard qui se trouvaient au niveau du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Tlemcen par rapport à des non-fumeurs dans le même lieu.

Le choix du dosage du (COE) et de l'HbCO comme paramètres toxicologiques du tabagisme, par le CO-Oxymètre, a été fait d'une part parce que le tabac est la première cause des intoxications chroniques par le CO formé suite à la combustion des produits tabagiques chez la population générale, et d'autre part, parce que l'examen réalisé est simple, non invasif et renseigne directement le manipulateur et le patient lui-même sur le niveau de cette intoxication, de sa façon de fumer et le pousse à envisager l'arrêt de l'exposition.

Cette mesure est aussi régulièrement effectuée lors des consultations d'aide au sevrage pour apprécier le statut et l'intensité du tabagisme.

Objectifs de l'étude :

Notre travail a deux objectifs principaux:

- 1) Décrire le taux de monoxyde de carbone dans l'air expiré et de la carboxyhémoglobine dans un échantillon de fumeurs actifs par rapport aux non-fumeurs.
- 2) Comparer ces paramètres toxicologiques dans les deux groupes et rechercher leur corrélation avec les habitudes tabagiques et le statut lipidique.

Justification:

Notre étude est la première dans son genre réalisée à Tlemcen. En effet elle s'intéresse aux marqueurs toxicologiques indirects du tabagisme (COE et HbCO) et accroît les connaissances dans ce domaine de recherche.

Nos résultats permettront d'enrichir les données jusque-là trouvées sur le tabagisme chez la population de Tlemcen et de mettre en route des études plus larges pour son évaluation et pour l'aide au sevrage.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
TABLE DES MATIERES.....	4
LISTE DES FIGURES.....	8
LISTE DES TABLEAUX.....	10
LISTE DES ABREVIATIONS.....	11
PARTIE THEORIQUE.....	13
Chapitre I : Tabagisme	14
I.1. Généralités sur le tabagisme:	15
I.2. Données épidémiologiques sur le tabagisme:	15
I.2.1. Tabagisme dans le monde :	15
I.2.2. Tabagisme en Algérie :	16
I.2.3. Moyen orient et Afrique du Nord :	16
I.2.4. Europe :	17
I.2.5. Chine :	17
I.2.6. Etats Unis d'Amérique :	18
I.3. Legislation :	18
I.3.1. Algérie :	18
I.3.2. France :	19
I.3.3. Legislation européenne et mondiale :	19
I.4. Types de tabac :	22
I.4.1. Cigarettes brunes et cigarettes blondes :	22
I.4.2. Tabac brun :	22
I.4.3. Tabac blond :	22
I.4.4. Cigarettes légères et ultralégères (ou light et ultra-light) :	22

I.4.5. Cigarettes mentholées :	23
I.4.6. Cigarette électronique:	24
I.4.7. Cigare et pipe :	24
I.4.8. Tabac à rouler :	25
I.4.9. Chicha :	25
I.4.10. Tabac non fumé :	26
I.5. Composition du tabac :	27
I.5.1. Nicotine :	29
I.5.2. Goudron :	31
I.6. Effets du tabagisme sur la santé :	32
I.6.1. Mortalité liée au tabagisme :	32
I.6.2. Tabac et cancers :	33
I.6.3. Tabac et maladies respiratoires :	35
I.6.4. Tabac et maladies cardiovasculaires :	36
I.6.5. Autres effets du tabagisme :	37
I.7. Tabagisme passif :	40
I.8. Tabagisme passif chez l'enfant :	40
I.9. Tabac et grossesse :	41
I.10. Sevrage tabagique :	42
Chapitre II : Marqueurs du tabagisme	45
II.1. Marqueurs toxicologiques:	45
II.1.1. Marqueurs toxicologiques spécifiques :	46
II.1.2. Marqueurs toxicologiques non spécifiques :	47
II.2. Marqueurs biologiques non spécifiques du tabagisme :	66
II.2.1. Numération formule sanguine (NFS) :	67

II.2.2. Profil lipidique :	68
II.2.3. Stress oxydant :	68
Chapitre I : Matériels et Méthodes.....	72
I.1. Type, lieu et durée de l'étude :	73
I.2. Population de l'étude :	73
I.3. Critères d'inclusion:.....	73
I.4. Critères de non inclusion:	73
I.5. Recueil des données :	74
I.6. Recueil des échantillons:.....	75
I.6.1. Mesure du taux de COE et de la carboxyhémoglobine :.....	75
I.6.2. Bilan biochimique et hémobiologique :	76
Chapitre II : Résultats	77
II.1. Répartition de la population selon leur statut fumeurs/non-fumeurs :	78
II.2. Répartition de la population selon les critères sociodémographiques :.....	78
II.3. Répartition des fumeurs selon les tranches d'âge :.....	79
II.4. Répartition des fumeurs selon l'âge d'initiation de tabagisme :	79
II.5. Répartition des fumeurs selon le type de tabac consommé :.....	80
II.6. Répartition des fumeurs selon le nombre de cigarettes consommées par jour :.....	80
II.7. Répartition des fumeurs selon le nombre de paquets fumés par an :	81
II.8. Répartition des fumeurs selon les circonstances de début du tabagisme :	81
II.9. Répartition des fumeurs selon leurs niveaux de dépendance :	82
II.10. Répartition des fumeurs selon leurs pathologies :	82
II.11. Répartition des fumeurs selon leurs nombre de tentative d'arrêt de tabac:.....	83
II.12. Résultats des mesures du COE chez les fumeurs et les non-fumeurs :	83
II.13. Résultats des mesures de HBCO chez les fumeurs et les non-fumeurs :	84

II.14. Corrélation entre COE et nombre de cigarettes fumées par jour:.....	84
II.15. Corrélation entre HBCO et nombre de cigarettes fumées par jour:	85
II.16. Corrélation entre COE et HBCO chez les fumeurs de 1 paquet par jour:	85
II.17. Corrélation entre COE et HBCO chez les fumeurs de 2 paquets par jour:	86
II.18. Moyennes des HDL chez les fumeurs et les non-fumeurs:	86
II.19. Moyennes des LDL chez les fumeurs et les non-fumeurs:.....	87
II.20. Résultats des paramètres biochimiques et hématologiques chez les fumeurs et les non-fumeurs :.....	87
Chapitre III : DISCUSSION	88
CONCLUSION	102
ANNEXES	104
BIBLIOGRAPHIE	111

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Nicotiana Tabacum (6).....	15
Figure 2 : Comparaison des taux de tabagisme dans différents pays du monde arabe (14).....	17
Figure 3 : Tabagisme selon l'âge et le sexe aux Etats Unis d'Amérique (18).....	18
Figure 4 : a) Cigarette b) Tabac à chiquer c) chicha d) Cigarette électronique e) Snus	27
Figure 5 : Les 3 courants d'une cigarette : principal, secondaire et tertiaire (9)	28
Figure 6 : Substances cancérigènes connues du tabac (107).	29
Figure 7 : Structure chimique de la nicotine (111).	29
Figure 8 : Métabolisme de la nicotine (116).....	30
Figure 9 : Nombre cumulé de décès liés au tabac, 2005-2030 (130).....	33
Figure 10 : Mortalité par cancer imputable au tabac dans le monde (134).....	33
Figure 11 : Risques relatifs (RR) de développement d'un cancer de poumon selon le statut tabagique et le nombre de cigarettes fumées par jour (143, 144).	34
Figure 12 : Risque relatif de d'évènements coronariens en fonction de l'exposition tabagique (nombre de cigarettes/ jour) (192).	37
Figure 13 : Prise en charge de la dépendance au tabac (270).....	44
Figure 14 : Structure de la cotinine (111).....	47
Figure 15 : Courbe de dissociation de l'hémoglobine. Courbe de Barcroft (291).....	49
Figure 16 : Méthodes de dosage du CO dans le sang (308).	53
Figure 17 : Métabolisme du benzène (393).	63
Figure 18 : CO –Oxymètre « SmokerLyzer® »(441)	75
Figure 19 : Répartition de la population selon leurs statut fumeur ou non-fumeur.....	78
Figure 20 : Répartition des fumeurs selon les tranches d'âge.....	79
Figure 21 : Répartition des fumeurs selon l'âge de la première cigarette.....	79
Figure 22 : Répartition des fumeurs selon le type de tabac consommé.....	80

Figure 23 : Répartition des fumeurs selon le nombre de cigarettes consommées par jour	80
Figure 24 : Répartition des fumeurs selon le nombre de paquets fumés par an	81
Figure 25 : Répartition des fumeurs selon les circonstances de début du tabagisme	81
Figure 26 : Répartition des fumeurs selon leurs niveaux de dépendance	82
Figure 27 : Répartition des fumeurs selon leurs pathologies	82
Figure 28 : Répartition des fumeurs selon leurs nombre de tentative d'arrêt de tabac.....	83
Figure 29 : Résultats des mesures du COE chez les fumeurs et les non-fumeurs	83
Figure 30 : Résultats des mesures de HBCO chez les fumeurs et les non-fumeurs	84
Figure 31 : Corrélation entre COE et nombre de cigarettes fumées par jour.....	84
Figure 32 : Corrélation entre HBCO et nombre de cigarettes fumées par jour	85
Figure 33 : Corrélation entre CO et HBCO pour les fumeurs de 1 paquet	85
Figure 34 : Corrélation entre CO et HBCO pour les fumeurs de 2 paquets	86
Figure 35 : Moyennes du HDL chez les fumeurs et les non-fumeurs.....	86
Figure 36 : Moyenne du LDL chez les fumeurs et les non-fumeurs.....	87

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Principales législations européennes de lutte contre le tabac (29).....	21
Tableau II: Composition de la fumée du courant primaire et secondaire de la cigarette (121)..	31
Tableau III: Tubes utilisés pour les différents dosages.....	76
Tableau IV : Répartition de la population selon les informations sociodémographiques.	78
Tableau V : Résultats des paramètres biochimiques chez les fumeurs et les non-fumeurs.....	87

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
ALA	acide d-aminolévulinique
ANPAA	l'Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie
ApoA1	Apolipoprotéine A1
ApoB	Apolipoprotéine B
As	Arsenic
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BHE	Barrière hémato-encéphalique
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique
CAT	Catalase
CCLAT	Convention-cadre de lutte antitabac
Cd	Cadmium
CD4	Cluster de différenciation 4
CD8	Cluster de différenciation 8
CE	Communauté européenne
CEE	Communauté économique européenne
CEH	Cycle entéro-hépatique
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CO	Oxyde de carbone
COE	Oxyde de carbone expiré
COV_s	Composés organiques volatils
CPG	Chromatographie en phase gazeuse
CYP	Cytochrome
Da	Dinar
DGPPS	Direction générale de la promotion et des programmes de santé
dl	Décilitre
DRI	Dosages radio immunologiques
EDTA	Éthylène Diamine Tétra-Acétique
ERO	Espèces réactives de l'oxygène
ESR	Résonance de spin électronique
FSH	Hormone folliculo-stimulante
GB	Globules blancs
GPx	Glutathion peroxydase
GR	Glutathion réductase
GYTS	Global Youth Tobacco Survey
H₂SO₄	Acide sulfurique
Hb	Hémoglobine
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HbCO	Carboxyhémoglobine
HDL	High density lipoprotein
Hg	Mercure
HNO₃	Acide nitrique

HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment
HSL	Health and Safety Laboratory
ICPMS	Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LCAT	Lécithine cholestérol acyl transférase
LDL	Low density lipoprotein
LH	Hormone lutéinisante
LP	Lipoprotéines
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein 1
mmHg	Millimètre de mercure
MO	Moelle osseuse
MPOWER	Monitor- Protect- Offer- Warn- Enforce- Raise
MSPIRH	Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière
NQO1	Quinone oxydoréductase
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Oto-rhino-laryngologie
Pb	Plomb
pH	Potentiel d'hydrogène
PNE	Polynucléaires éosinophiles
PNN	Polynucléaires neutrophiles
ppm	Partie par million
PPZ	Protoporphyrines à zinc
RBP	Rétinol Binding protein
RL	Radicaux libres
RPE	Résonance paramagnétique électronique
RR	Risque relatif
SAA	Spectrométrie d'absorption atomique
SNC	Système nerveux central
SNTA	Société Nationale des tabacs et Allumettes
SOD	Superoxyde dismutase
T3	Triiodothyronine
TCMH	Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TG	Triglycéride
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
TVO	Trouble ventilatoire obstructif
UE	Union européenne
VGM	Volume globulaire moyen

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I : Tabagisme

I.1. Généralités sur le tabagisme:

Le tabagisme est l'une des plus graves menaces qui n'a jamais pesé sur la santé publique mondiale et reste la première cause de décès évitable (3). Il tue 1 sur 2 consommateurs et fait perdre en moyenne 10 ans de vie confortable (4). Une consommation régulière se définit par la prise d'au moins une cigarette par jour tandis que la consommation occasionnelle est basée sur la déclaration de moins d'une cigarette par jour (5).

Le tabac «التبغ» est un produit manufacturé et élaboré à partir de feuilles séchées de plantes appartenant au genre botanique des **Nicotiana** de la famille des **Solanacées** (5). Il puise ses origines de l'Amérique du Sud où les Aztèques et les Incas le fumaient il y a plus de 3000 ans. Il en existe de nombreuses variétés d'espèce dont *Nicotiana tabacum.L.*, originaire de l'île de Tobago en Amérique centrale et découverte par Christophe Colomb lors de son arrivée à Cuba; il l'importa en Europe où on lui imputa de nombreuses vertus thérapeutiques (6). Il s'agit d'une plante annuelle, robuste et hermaphrodite. Sa hauteur et sa largeur finale sont conditionnées par la variété (7). Elle est illustrée dans la **figure 1**.



Figure 1 : *Nicotiana Tabacum.L* (8).

I.2. Données épidémiologiques sur le tabagisme:

I.2.1. Tabagisme dans le monde :

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé à 1,1 milliard de fumeurs actuellement, soit le tiers de la population mondiale âgée de plus de 15 ans, avec environ 40% d'hommes et 9% des femmes chez lesquelles son évolution est exponentielle et inquiétante. On lui attribue près de 5 millions de décès par an. Ce chiffre pourrait atteindre 8,4 millions en 2030 avec 2,5 millions de femmes (1,5 million actuellement) (9).

Près de 80% des fumeurs vivent dans les pays sous-développés. La Chine demeure le plus grand consommateur avec, en moyenne, 4124 cigarettes fumées par adulte chaque année (11 à 12 par jour), suivie par la Biélorussie, le Liban (3023), la Macédonie (2732) et la Russie (2690) (9). Au sein de la population masculine, les Indonésiens sont les plus gros fumeurs (76%), suivis des Jordaniens (70%), des Chinois (47%) et enfin des Russes (59%) (10).

I.2.2. Tabagisme en Algérie :

Notre pays exploite 8000 hectares destinés à la culture du tabac, soit en moyenne 0,02% des terres agricoles (11). La SNTA (Société Nationale des tabacs et Allumettes), est la seule industrie qui disposait du monopole de production et d'importation jusqu'à septembre 1995, la date à laquelle les cigarettes de marques étrangères ont été mises sur le marché Algérien (11).

Le tabagisme en Algérie ne cesse d'augmenter. En effet, les enquêtes réalisées ont rapporté une prévalence de 7,7% en 1978 avec un début de consommation dès l'âge de 9 ans, de 17,7% en 1987 puis de 28,68% en 1997. Le tabagisme masculin est plus fréquent (98% hommes, 2% femmes) avec 20% de consommateurs du narguilé et 5% du tabac à rouler à Oran en 2015 (11).

En 2005, environ 29% des élèves âgés de 12 à 21 ans fumaient des cigarettes et 2,7% consommaient une autre forme de tabac selon une étude utilisant le protocole de l'enquête global sur le tabagisme chez les jeunes (Global Youth Tobacco Survey ou GYTS) (11).

I.2.3. Moyen orient et Afrique du Nord :

Syrie : En 2006, la prévalence du tabagisme pour les cigarettes et la chicha était de 56,9% et 20,2% chez les hommes et 17% et 4,8% chez les femmes respectivement (12).

Tunisie : Le recensement de 2016 a révélé une prévalence de 23,5% (45% des hommes, 3% des femmes et 20% d'adolescents) (13). Selon la même source, les quatre premières causes de décès en Tunisie sont des maladies non transmissibles dues principalement au tabagisme: cardiovasculaires (29,1%), cancer (16,8%), endocriniennes (9,9%) et respiratoires (9,7%) (13).

Maroc : La prévalence du tabagisme en 2009 était de 31,5% chez les hommes et 3,1% chez les femmes (14). En 2010, elle était de 16,9% chez la population rurale adulte et adolescente avec 31,0 % chez les hommes et 1,1 % chez les femmes (15). Le taux de tabagisme dans les différents pays arabes est illustré dans la **figure 2**. Le Liban occupe la première place avec 53,9%.

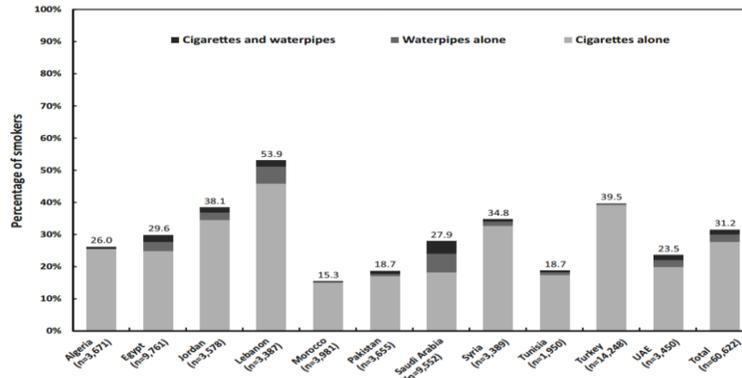


Figure 2: Comparaison des taux de tabagisme dans différents pays du monde arabe (16).

I.2.4. Europe :

Le tabagisme concerne 30% des hommes, 22% des femmes, 18% des personnes âgées (> 55 ans) et 29% des jeunes de 15 à 24 ans chez qui la consommation a enregistré une hausse de 4 points depuis 2014 (17). La prévalence tabagique des 28 pays de l'Union européenne (UE) a baissé de 6 points depuis 2006. Elle est de 26% et reste stable depuis 2014 avec une diminution relative du «fumeur quotidien moyen» de 14,7 cigarettes par jour en 2014 à 14,1 actuellement (17).

Il existe d'importantes différences de consommation dans l'UE; les taux sont plus élevés en Europe du Sud que du Nord : Grèce (37%), Bulgarie et France (36%), Croatie (35%), Suède (7%) et Royaume-Uni (17%) (17).

La consommation du tabac à rouler reste stable (29%) dont 49% en Hongrie, 3% en Suède et 5% en Roumanie. Environ 17% des fumeurs réguliers déclarent avoir utilisé des cigarettes sans additif (organiques), 16% des cigarettes légères, 8% des cigarettes mentholées et 5% des Slims. Le narguilé est expérimenté chez 13% des fumeurs contre 16% en 2014 avec une consommation d'au moins une ou deux fois chez 28% des fumeurs âgés de 15 à 24 ans (17).

L'exposition à la fumée du tabac dans les espaces publics continue de baisser en Europe sauf en Grèce (87%), en Croatie (77%) et en République Tchèque (73%).

I.2.5. Chine :

On compte actuellement 53% des hommes fumeurs contre 2,4% des femmes (10). Les Chinois consomment à eux seuls un tiers des cigarettes mondiales (18).

I.2.6. Etats Unis d'Amérique :

Les Américains fument de moins en moins. En effet, on a noté une baisse de la prévalence du tabagisme entre 2005 et 2011 chez les adultes de 18 à 24 ans passant de 24,4% à 18,9% dont 21,6% des hommes et 16,5% des femmes (19). Il était de 17,8% dont 17,2% des hommes et 14,2% des femmes en 2013 et enfin de 15,1% en 2015 (20). Le taux de fumeurs de plus de 30 cigarettes par jour a aussi considérablement diminué de 12,6% en 2005 à 9,1% en 2011(19).

Les adultes et les adolescents des zones rurales sont plus susceptibles de fumer des cigarettes alors que l'utilisation de cigarettes électroniques chez les jeunes urbains âgés de 11 à 17 ans est passée de 0,82% en 2011 à 8,62% en 2014 (21). Ces chiffres sont illustrés dans la **figure 3**.

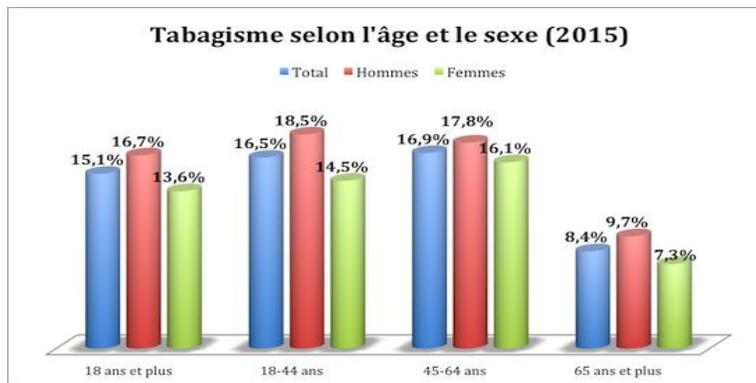


Figure 3 : Tabagisme selon l'âge et le sexe aux Etats Unis d'Amérique (20).

I.3. Legislation :

I.3.1. Algérie :

Dans le domaine de la lutte contre le tabagisme, l'Algérie a entrepris plusieurs actions antitabac dont le cadre juridique a été renforcé. En effet, une batterie de mesures a été prise par le ministère de la Santé et de la Réforme hospitalière mais qui ne semblent pas être efficaces sur le terrain. La « Loi sanitaire » consacre plus d'une douzaine d'articles à la lutte antitabac dont :

-Le décret exécutif n°01-285 du 24 septembre 2001 fixant les lieux publics où l'usage du tabac est strictement interdit (tous les locaux de soins et les lieux recevant du public d'une priorité hospitalière et prévoyant des actions de sensibilisation, d'information et de prévention à mener à destination des professionnels de santé, des malades et des visiteurs (22) (**annexe 1**).

-Signature en juin 2003 de la convention-cadre de lutte antitabac (CCLAT) de l’OMS, puis sa ratification en mars 2006 par décret présidentiel n°06-120 du 12 mars 2006 et la création, par le ministère de la Santé, d’un comité national de lutte contre le tabac chargé d’élaborer une stratégie nationale (23).

-La note n°1035 du 02 juin 2007 relative à la mise en place du comité de lutte contre le tabagisme au sein des établissements de santé (24).

-Mise en place de consultations d'aide au sevrage tabagique établies conformément à la note n° 6 MSPRH /DGPPS du 18 février 2014 (24).

-Une nouvelle taxe de 15% sur tous les produits tabagiques, prévue par le projet de loi de finance, est entrée en vigueur en janvier 2015. Le tabac a subi une hausse de 10 à 15 Da ce qui a permis de réduire de 13% le nombre de dépendants (25). Cette décision s’inspire des initiatives européennes en la matière, notamment la France qui a réduit le nombre de ventes des cigarettes de 7,6% en 2013, grâce à la sur-taxation des produits tabagiques.

I.3.2. France :

-En 1976 : la loi «Veil» est la première loi de santé publique en France sur le tabac qui a interdit de fumer dans les ascenseurs et aux hôpitaux, créé les messages d’avertissement sur les paquets et a limité la publicité (26).

-En 1991 : la loi «Évin» a interdit complètement la publicité pour les produits du tabac, protège les non-fumeurs et renforce les avertissements sanitaires (26).

-Décembre 2002 : les mentions mensongères ont été interdites (légères, ultra légères, light, ultra light, mild...).

-Mars 2003 : des normes ont été établies sur le rendement par cigarette en monoxyde carbone (CO) (10 mg), goudrons (10 mg) et nicotine (1 mg) (5).

-Juillet 2003 : la vente de cigarettes aux mineurs de moins de 16 ans a été interdite (5).

-15 Novembre 2006 : un nouveau décret (n° 2006-1386) a été mis en application le 1^{er} février 2007 pour renforcer la loi EVIN , il interdit de fumer dans les lieux publics (27) (**annexe 2**).

I.3.3. Legislation européenne et mondiale:

À partir de 1985, la communauté européenne (CE) a commencé à élaborer une législation pour lutter contre le tabagisme en Europe dans le cadre du programme «L'Europe contre le cancer» (28) (**annexe 3**).

-Directive de 1989 : a mis fin à la publicité du tabac, mais n'a été adopté qu'en 1998 pour être finalement annulée en 2000 par la cour européenne de justice (28, 29), et ce n'est qu'en Mai 2001 que la publicité du tabac fut interdite (30).

-Directives 89/622/CEE et 92/41/CEE : ont établi le taux maximum de goudrons dans les cigarettes (31).

-Directive 2001/37/CE du 5 juin 2000 : émise par le Parlement Européen et le Conseil de l'Europe et relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des états membres en matière de fabrication, de présentation et de vente des produits de tabac.

-Directive n° 89/654/CEE du Conseil concernant les prescriptions minimales de sécurité et de santé pour les lieux de travail : prévoit des « mesures appropriées de protection des non-fumeurs contre la gêne due à la fumée de tabac ».

-Convention-Cadre de Lutte Antitabac (CCLAT) : fixant comme objectif la réduction régulière et notable de la prévalence du tabagisme et de l'exposition à la fumée de tabac.

-Programme MPOWER¹: lancé par l'OMS pour la lutte contre le tabac, il consiste en 6 mesures pouvant permettre d'endiguer cette épidémie (32) (**annexe 4**).

Le **tableau I** résume les principales législations européennes de lutte contre le tabac.

¹ **Offer** : Offrir une aide à ceux qui veulent arrêter le tabac. **Warn** : Mettre en garde contre les méfaits du tabagisme. **Enforce** : Faire respecter l'interdiction de la publicité en faveur du tabac, de la promotion et du parrainage. **Raise** : Augmenter les taxes sur le tabac. **Monitor** : Surveiller la consommation de tabac et les politiques de prévention. **Protect** : Protéger la population contre la fumée du tabac.

Tableau I : Principales législations européennes de lutte contre le tabac (31).

Année	Pays	Réglementation
2002	Allemagne	Mise en place de mesures de protection de non-fumeurs sur les lieux de travail, à quelques exceptions dont le secteur de la restauration. Bien qu'ils aient reconnu la fumée de tabac comme un cancérigène, le tabagisme n'est pas prohibé dans les transports en commun, les écoles, l'administration ou les hôpitaux.
2003	Autriche	La loi ne prévoit pas l'interdiction de fumer dans les lieux de travail, à l'exception des écoles et des bâtiments accueillants des enfants et les transports publics. Les bars et les restaurants ne sont pas concernés par l'interdiction.
2004	Pays-Bas	La loi sur l'interdiction de fumer sur les lieux de travail prévoit des dérogations pour les bars, hôtels et restaurants.
2004	Irlande	Interdiction totale de fumer dans de nombreux lieux de travail dont les restaurants et les bars.
2005	Italie	Interdiction de fumer dans les lieux publics clos dont les restaurants et les bars. Des amendes sont prévues pour les propriétaires et les fumeurs contrevenants. La loi prévoit la mise en place d'espaces clos mais sous des conditions techniques très contraignantes.
2005	Suède	Interdiction de fumée dans les bars et les restaurants, mais il est possible d'aménager des salles ventilées réservées aux fumeurs mais où le service n'est pas assuré.
2005	Finlande	Fumer dans les restaurants est limité à des pièces fumeurs séparées.
2006	Belgique	Il est interdit de fumer sur les lieux de travail clos. Des zones fumeurs peuvent être mise en place. En janvier 2007 des mesures complémentaires renforceront les précédentes : le tabagisme ne sera plus toléré dans les restaurants, sauf dans une pièce séparée, complètement close, et où il ne sera pas servi de repas. Les bars ne sont pas concernés par cette interdiction mais ils doivent être équipés d'une ventilation et d'une zone non-fumeur.
2006	Angleterre	Interdiction totale du tabac dans les lieux publics en Angleterre, y compris les pubs, restaurants et clubs privés mais aussi les bureaux et usines. Le texte doit s'appliquer à la mi-2007.
2006	Espagne	Les fumeurs doivent désormais s'abstenir totalement de fumer sur leur lieu de travail, mais aussi dans les bars, les restaurants et autres lieux publics fermés. Pour les surfaces supérieures à 100 mètres carré, des zones fumeurs pourront toutefois être aménagées. Pour les surfaces inférieures, il faudra qu'ils choisissent, fumeur ou non-fumeur. Des amendes de 30 000 à 600 000 euros sanctionneront les réfractaires.
2006	Ecosse	Interdiction totales de fumer dans les lieux publics et les lieux de travail a été confirmée et entrée en vigueur à compter du 26 mars 2006. L'interdiction proscriit de fumer dans tous les pubs, bars et restaurants. Les responsables de sites qui ne respectent pas la législation sont passibles d'une amande pouvant atteindre 2500 livres Sterling et les clients qui fumeraient en dépit de l'interdiction sont susceptibles de devoir payer une amande de 1000 LS.

I.4. Types de tabac :

I.4.1. Cigarettes brunes et cigarettes blondes :

Compte tenu de la nature des plantes, de leur couleur et du mode de séchage, on distingue des cigarettes à base de tabac brun et des d'autres à base de tabac blond :

-Tabac brun :

Correspondant aux cigarettes françaises traditionnelles, il est séché à l'air naturel (*dark air-cured*). Sa consommation diminue régulièrement à l'échelle mondiale (11). Il produit lors de sa combustion une fumée « alcaline » (pH environ 7,8) qui favorise l'absorption de la nicotine au contact des muqueuses de la bouche et de la gorge (6). L'inhalation de la fumée est moins profonde que dans le tabac blond. Il est plus responsable de cancers des lèvres, de la bouche, de la langue et des voies respiratoires hautes (6).

-Tabac blond :

Séché à l'air chaud (*flue-cured*), rentre dans la constitution des cigarettes au goût anglais et américain et domine la consommation mondiale depuis plusieurs années (11). Il produit une fumée « acide » (pH environ 5,6) qui nécessite une inhalation plus profonde pour absorber la même quantité de nicotine (6). L'inhalation du CO est plus importante et augmente davantage le risque cardiovasculaire. Les cancers bronchiques profonds sont plus fréquents que les cancers ORL (6).

I.4.2. Cigarettes légères et ultralégères (ou light et ultra-light) :

Elles ont été introduites pour la première fois dans les années 1950 et 1960, en réponse à la sensibilisation du public aux risques du tabagisme pour la santé et pour rassurer les fumeurs qu'ils pouvaient fumer avec moins de risques (33, 34). Sachant que le goudron et la nicotine sont des déterminants fondamentaux de nombreux effets du tabagisme, les autorités de santé publique et les industriels ont diminué leurs taux, (qui était jusqu'à 35mg de goudrons/cigarette auparavant) afin de convaincre les fumeurs que les risques seront moindres et ce en plaçant ces cigarettes dans une machine à fumer (35). L'industrie du tabac entretient cette confusion qu'elle a semée à propos de la teneur en nicotine et en goudron des cigarettes dites légères (36).

En effet, un être humain ne fume pas comme une machine et pour atteindre leur dose habituelle de nicotine, les fumeurs tendent à « sur-fumer ». Les doses administrées seront alors au moins égales et parfois supérieures aux teneurs des cigarettes ordinaires (36).

Selon une étude menée aux Etats Unis, moins de 10% des fumeurs savaient qu'une cigarette « Light » pouvait donner la même quantité de goudron qu'une cigarette régulière (37). Beaucoup de fumeurs les consomment pour réduire les risques du tabagisme et/ou comme un pas vers l'abandon (38).

Les études ont démontré qu'elles n'étaient pas moins nocives en termes de mortalité, de cancer, et de maladies cardiovasculaires (35, 37,42). Les résultats des études des effets des cigarettes régulières et légères sur la dilatation de l'artère brachiale n'ont pas montré une différence significative. Le fait de fumer des cigarettes légères ne peut être considéré comme une alternative au seul choix sûr d'une cessation totale et permanente (39). D'autres études par la spectroscopie à infrarouge ont démontré qu'il n'existe pas de différence significative entre la fumée émise par des cigarettes de différentes teneurs de nicotine et de goudron (40). Des résultats concordants ont été trouvés sur les différentes cigarettes de la marque Marlboro (43).

Les autorités de santé publique demandent la suppression des termes « light et ultra-light » et de réglementer les pratiques permettant à l'industrie d'entretenir la supercherie en modifiant la conception des emballages ou en employant des codes de couleurs (36).

I.4.3. Cigarettes mentholées :

Le menthol est un additif très utilisé dans les cigarettes représentant jusqu'à 0,45% du poids total du tabac. Il est ajouté comme aromatisant mais aussi pour ses propriétés anesthésiques et d'accroissement de l'onctuosité de la fumée, ce qui aide à masquer ses effets irritants (44).

Il augmente la fréquence respiratoire entraînant une inhalation plus profonde, favorisant l'absorption de la nicotine et peut être un substitut potentiel de la nicotine, surtout dans les cigarettes « light », grâce à son effet synergique sur le système nerveux central (SNC) (45). En effet, il permet de diminuer le taux de nicotine sans rien enlever de son pouvoir addictogène. Des études ont montré que les fumeurs de cigarettes mentholées tentent moins d'arrêter de fumer et ont plus de chance de rechuter après un sevrage réussi (45).

Ces fumeurs présentaient des risques cardiovasculaires, une fréquence cardiaque et une pression artérielle systolique plus élevés et une plus grande rigidité de la carotide que les fumeurs de cigarettes non mentholées (46,48).

I.4.4. Cigarette électronique:

Les cigarettes électroniques (e-cigarettes) ont pris une grande ampleur dès leur introduction sur le marché américain et européen en 2006 et 2007 respectivement (49). Leur usage comme moyen pour arrêter de fumer a dépassé celui de la thérapie de remplacement de la nicotine dès la fin de 2008 au Canada (50). Environ 1,5 million de Français (soit 2,9% des fumeurs) utilisent les cigarettes électroniques, dont 57,3% quotidiennement, 30% de manière hebdomadaire et 12,7 % moins souvent (51). Les e-cigarettes sont commercialisées comme étant plus sûres qu'une cigarette ordinaire car elles fournissent une source de nicotine sans fumée (52).

Il n'y a aucun doute que « vapoter » ou fumer une e-cigarette est moins toxique qu'une cigarette ordinaire (53). Toutefois, elles délivrent, elles aussi, des agents chimiques toxiques et carcinogènes qui résultent de la transformation de certains solvants en formaldéhyde et en acétaldéhyde et un taux plus élevé de nanoparticules (52). La vapeur peut contenir aussi des nitrosamines incriminées dans l'apparition du cancer pulmonaire (53). Elles peuvent même favoriser des infections bactériennes résistantes aux antibiotiques (50).

Les données démontrent que l'utilisation des e-cigarettes a augmenté, en particulier, chez les étudiants et les jeunes adultes (54). En France, la proportion de lycéens ayant déclaré avoir vapoter récemment a augmenté de 1,5% en 2011 à 16% en 2015 mais a diminué à 11% en 2016 (55).

I.4.5. Cigare et pipe :

Les cigares sont faits de plusieurs feuilles de tabac contrairement aux cigarettes où le tabac est enveloppé dans du papier. Les risques sanitaires liés à la consommation des pipes et des cigares sont le plus souvent moins importants que ceux des cigarettes (56). Pour cela plusieurs personnes tendent à les consommer quand l'arrêt de tabac n'est pas envisagé (57, 58). En revanche, la fumée principale des cigares est plus riche en nicotine, hydrocarbures aromatiques polycyclique, benzène, cyanure d'hydrogène, ammoniac et CO que celle des cigarettes, et on retrouve chez les fumeurs de cigares des concentrations plus élevés de carboxyhémoglobine (59, 60).

Fumé à 70%, un gros cigare émet environ 20 fois plus de CO, 5 fois plus de particules et 2 fois plus d'hydrocarbures aromatiques par rapport à une cigarette (61). Par ailleurs, le pH alcalin de sa fumée rend l'absorption de la nicotine par voie buccale et nasale plus facile (62). Quatre cigares fumés par jour exposent le fumeur à une quantité de fumée équivalente à la fumée de 10 cigarettes par jour (63).

De nombreuses études ont montré que les fumeurs de pipe et de cigares présentent un risque plus élevé de cancer du poumon que les non-fumeurs avec des effets carcinogènes pulmonaires comparables aux cigarettes (64). Les fumeurs de 3 cigares ou plus par jour qui ont rapporté avoir inhalé la fumée ou qui fument depuis plus de 25 ans présentent une plus grande mortalité liée au cancer du poumon et un risque accru de cancer de la vessie, de la cavité aéro-digestive, d'événements coronariens majeurs, d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des niveaux de cotinine urinaire plus élevés que ceux avec une exposition plus faible (65). Il existe un effet délétère sur la survie à 4 ans après une première attaque d'angine de poitrine ou un premier infarctus du myocarde (IDM) (66).

I.4.6. Tabac à rouler :

Le taux réel de la consommation du tabac à rouler est très sous-estimé à cause de sa contrebande (67). Les cigarettes roulées à la main contiennent des substances toxiques similaires à celles contenues dans une cigarette industrielle (67).

Le rendement de la fumée émise d'une cigarette industrielle par rapport à celle émise par une cigarette roulée varie avec le poids du tabac utilisé, la porosité du papier et l'incorporation d'un filtre dans la cigarette. Cependant, il a été prouvé qu'il est nettement supérieur, de même le taux de nicotine et de goudron, dans une cigarette roulée (68). Les conséquences sanitaires sont les mêmes avec un risque accru de cancer du poumon, de la bouche, du pharynx et du larynx chez les fumeurs de tabac roulé, surtout le tabac blond, par rapport aux cigarettes fabriquées (69, 70).

I.4.7. Chicha :

Elle est appelée indifféremment «waterpipe», «arghilé», «shisha», «hookah», «goza», «hubble bubble» et «narghilé» (71,73). Ce mode de tabagisme est surtout répandu au moyen et proche orient chez les jeunes adultes (2).

La prévalence de son utilisation augmente à l'échelle mondiale (71, 74) avec environ 20% en Algérie en 2006 et 30% des adolescents au Liban en 2004 (3, 75). En 2007, 40,5% des adolescents aux États-Unis et 60,9% en Slovénie ont déclaré l'avoir fumé (76, 77).

La composition du tabac utilisé dans le narghilé est variable et non standardisée. La présence d'une concentration élevée de CO, nicotine, goudron, métaux lourds, agents cancérogènes, formaldéhyde, hydrocarbures polyaromatiques est documentée (78,80). Elle est généralement perçue comme moins dangereuse que la cigarette (81). Cependant, les études ont démontré qu'elle pouvait contenir la même quantité de goudron d'un paquet entier de cigarettes (82) et qu'il n'y avait pas de différence significative entre le taux de CO chez les fumeurs de cigarette et de chicha (83). De ce fait, elle peut entraîner les mêmes risques pour la santé qu'une cigarette (84) en plus d'autres conséquences néfastes, notamment, les éventuelles infections résultant du partage du narghilé entre plusieurs personnes, les problèmes cutanés, otologiques et psychologiques secondaires à l'addition fréquente de parfums, d'alcool ou même de produits psycho actifs au tabac (85, 86).

I.4.8. Tabac non fumé :

Il existe sous 3 formes : tabac à priser « neffa », tabac à chiquer « Chemma » et le « Snus » qui est particulièrement utilisé en Suède avec une consommation supérieure à celle de la cigarette et une prévalence de 12,3% en 2016 (87). Selon l'OMS, 5 à 10% de la population algérienne utilisait du tabac non fumée en 2011(88). Aux États-Unis, on estime à 8,1 millions le nombre de consommateurs en 2010 avec une prédominance des sujets âgés de 18 à 25 ans (89, 90). Les produits du tabac sans fumée sont généralement beaucoup moins chers que les cigarettes et donc plus largement utilisés par les adultes désavantagées sur le plan socioéconomique (91). En Europe, à l'exception de la Suède et de la Norvège, la vente des produits du tabac non fumé est interdite (87). ils contiennent tous de la nicotine et entraînent la même dépendance que le tabac fumé même si cette dernière est absorbée plus lentement (92). Il est considéré comme moins dangereux que le tabac fumé car ses utilisateurs sont exposés à des niveaux significativement plus faibles de cadmium, plomb, benzo(a)pyrène, polonium²¹⁰, formaldéhyde et de nitrosamines et qu'il est associée à de très faibles risques de cancers de la cavité buccale en raison de la présence de certains inhibiteurs de cancers et d'antioxydants (93).

En revanche, des études ont indiqué une hausse de risque des cancers oraux et du cancer du pancréas chez les consommateurs de « snus » par rapport aux témoins (94). Sa consommation est aussi associée au diabète de type II, IDM, AVC et d'autres maladies cardiovasculaires (95).



Figure 4: a) Cigarette b) Tabac à chiquer c) chicha d) Cigarette électronique e) Snus f) Tabac à priser g) Petit Cigare, Cigarillo et Cigare (Dans l'ordre de gauche à droite) (96).

I.5. Composition du tabac :

Une fois allumée, la cigarette devient une véritable usine chimique. La fumée issue de sa combustion provoque la formation de plus de 4000 substances de concentrations variables dont 40 cancérigènes (97, 98). Ses trois principaux composants sont la **nicotine**, le **CO** et les **goudrons** (2). Leurs taux sont plus élevés dans le tabac de l'Est de la Méditerranée, du Sud-Est asiatique et du Pacifique occidental par rapport à celui de l'Europe, d'Amérique et d'Afrique (99). Des gaz toxiques (oxyde d'azote, acide cyanhydrique, ammoniac) et des métaux lourds (cadmium, mercure, plomb, chrome, nickel,...) sont aussi présents dans la fumée de tabac (97).

On distingue aussi 2 types d'aérosols, l'un particulaire et l'autre gazeux. Le premier contient des substances cancérigènes, des métaux toxiques et les alcaloïdes du tabac, tandis que l'autre contient du CO (3 à 6%), l'acide cyanhydrique (0,1 à 0,2%) et les composés organiques volatils (COV_s) (1 à 3%) (100).

Plus de 2 200 composés azotés ont été isolés, soit environ 30% de la composition de la fumée de cigarette, représentés majoritairement par l'acide cyanhydrique, la nicotine et des précurseurs d'amines aliphatiques et aromatiques à l'origine de la formation de nitrosamines carcinogènes (101, 102). Parmi les composés aromatiques volatils, on retrouve le benzène (cancérigène groupe1) qui atteint des concentrations particulièrement élevées dans les environnements clos fumeurs (103). Il existe d'autres cancérigènes comme le chlorure de Vinyle, la Bétanaphthylamine, le cadmium, l'arsenic, la benzo (a)pyrène, le naphtalène et le toluène (104).

On retrouve également des produits de pyrosynthèse comme les nitriles aliphatiques saturés ou insaturés (acétonitrile, considéré comme un bio-marqueur du tabagisme, propionitrile, acrylonitrile, butyronitrile) ou les arylnitriles ainsi que l'acétaldéhyde qui représente 15 % des composés carbonylés de la fumée des courants principal et latéral (100, 105).

Le courant principal de la cigarette constitue la fumée inhalée par le fumeur, le courant secondaire (latéral) est la fumée se dégageant de la cigarette en dehors des périodes d'inhalation (cigarette tenue à la main ou posée temporairement dans le cendrier...), et le courant tertiaire est la fumée rejetée par le fumeur après l'inhalation. Ils sont représentés dans la **figure 5**.

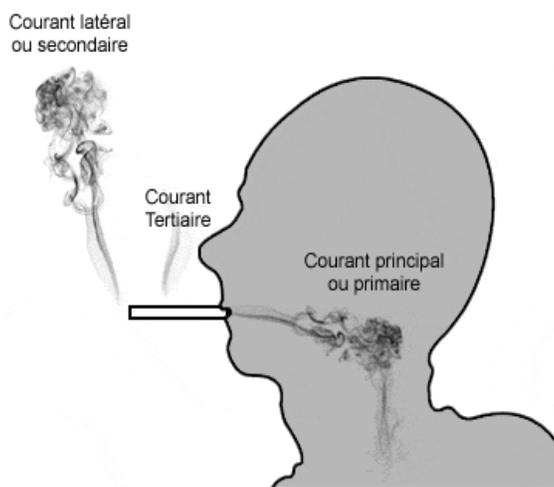


Figure 5 : Les 3 courants d'une cigarette : principal, secondaire et tertiaire (11).

La cigarette contient aussi des additifs comme l'ammoniac, qui facilite l'inhalation de la fumée sans provoquer de toux, favorise l'absorption de la nicotine et contribue donc à l'apparition de la dépendance, ainsi que différentes arômes (ex. vanille), utilisées pour adapter le goût aux jeunes et aux débutants ou le cacao qui dilate les voies respiratoires pour offrir à la fumée un accès plus facile aux poumons (106). Le génoïl et le menthol ont des vertus adoucissantes sur les voies respiratoires et masquent l'effet irritant de la fumée. D'autres additifs rendent le courant secondaire moins repérable, empêchant ainsi les fumeurs passifs de s'en protéger (107). La **figure 6** résume les principaux constituants cancérigènes d'une cigarette.



Figure 6: Substances cancérigènes connues du tabac (108).

I.5.1. Nicotine :

C'est le principal alcaloïde du tabac (90 à 95% du contenu total en alcaloïdes) et est responsable de la dépendance qui apparaît dès les premières semaines d'exposition même avec une faible consommation (109,111).

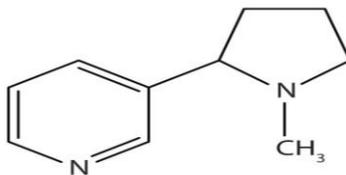


Figure 7 : Structure chimique de la nicotine (112).

-Absorption : La nicotine est une base faible ($pK_a=7,9$), son absorption est pH dépendante, la fumée de tabac étant acide, elle est mal absorbée au niveau buccal. La fumée des cigares ($pH \geq 8$) est irritante et difficilement inhalée.

Elle est lentement absorbée à travers la muqueuse buccale, malgré son taux élevé, et exige une consommation prolongée comme dans le cas du tabac à mâcher ainsi que des gommages médicamenteuses (113). L'absorption pulmonaire est très rapide du fait de la grande surface alvéolaire. En effet, la nicotine d'une bouffée inhalée met 7 à 9 secondes pour arriver au cerveau. Un pic de nicotémie serait ainsi renouvelé à chaque bouffée, réalisant des "shots" cérébraux répétés (113).

-Métabolisme : il aboutit à l'excrétion urinaire de cotinine (qui se retrouve dans le plasma, les urines, le lait maternel, la salive, les cheveux et la sueur) et de la trans-3'-hydroxycotinine sous forme libre et glycoconjuguée (114, 115). Une faible partie (5 à 10%) est éliminée sous forme inchangée. Il existe d'énormes variations individuelles, influençant l'intensité du métabolisme. Chez l'adulte, l'enzyme hépatique cytochrome P450 CYP2A6 et l'aldéhyde oxydase sont responsables du métabolisme. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures (116).

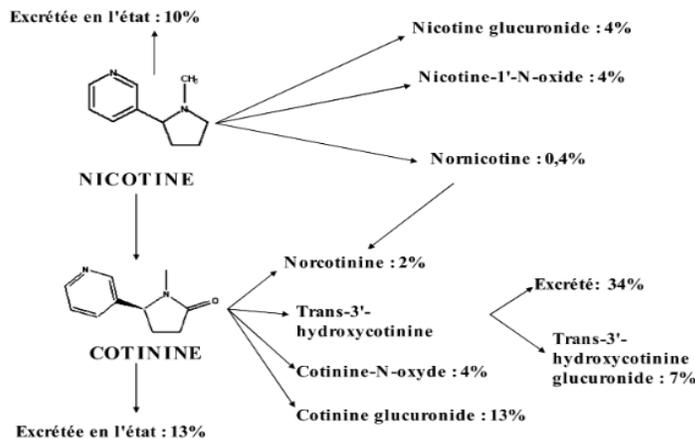


Figure 8 : Métabolisme de la nicotine (117).

-Mécanisme d'action : La nicotine est un acétylcholinomimétique, elle se fixe sur les récepteurs nicotiniens (cholinergiques) présents au niveau des jonctions neuromusculaires, des ganglions parasympathiques, de la médullosurrénale et des voies dopaminergiques.

La stimulation de ces récepteurs entraîne leur désensibilisation longue pendant laquelle il y a libération de la dopamine et d'autres neuromédiateurs expliquant les effets psycho actifs de la nicotine (113, 118). Plus le fumeur est soumis à la nicotine moins les neurones dopaminergiques seront sensibles et donc la sensation de plaisir diminuera, la nicotine agit alors sur d'autres récepteurs nicotiniens pour une sensation de plaisir plus longue et entraîne une up-régulation (apparition de nouveaux récepteurs nicotiniens) puisque elle occupera la place de l'acétylcholine. Pendant une période d'abstinence, une partie des récepteurs nicotiniens retrouvent leur sensibilité (118).

Les principaux effets de la nicotine se manifestent sur le système nerveux (nausée, sueurs froide de la 1^{ère} cigarette), mais surtout sur l'appareil circulatoire. Elle provoque une accélération cardiaque de 15 à 20 pulsations par minute et une augmentation de la tension artérielle de 1 à 2 mmHg (106).

I.5.2. Goudron :

Ce terme désigne un mélange complexe contenant principalement des hydrocarbures (surtout le benzène) formé par la combustion du tabac. C'est le principal responsable des cancers liés au tabagisme et possède un effet nocif sur les tissus et les muqueuses (119).

Au cours des 50 dernières années, les industriels ont considérablement réduit le rendement des cigarettes en goudron mesurés à la machine (120). En effet, la mise en place de filtres en acétate de cellulose dans les années 1950, et par la suite de papiers à cigarettes plus poreux, a ramené sa teneur moyenne d'environ 37 mg en 1950 à 22 mg en 1967 par cigarette aux États-Unis (120). L'introduction de trous de ventilation dans la pointe du filtre à la fin des années 1960 et le tabac expansé dans les années 1970 ont permis la fabrication de très faibles teneurs en goudron (8 à 14 mg/cigarette) (120). De manière concomitante, le niveau moyen de goudron américain par cigarette, tel qu'évalué par la (Federal Trade Commission) des États-Unis, a baissé à environ 13 mg en 1990 (120). Des tendances similaires ont été observées au Royaume-Uni et dans d'autres pays (121). En revanche, l'augmentation du risque de cancer du poumon est identique chez les personnes qui fument des cigarettes à goudron moyen (15 à 21 mg), à faible teneur en goudron (8 à 14 mg) ou à très faible teneur en goudron (<7 mg) (121). Le **tableau II** regroupe la composition et les ratios du courant principal et secondaire des cigarettes en substances toxiques.

Tableau II: Composition de la fumée du courant primaire et secondaire de la cigarette (122).

	Quantité dans le courant principal par cigarette (phase gazeuse)	Ratio courant secondaire/ courant principal
Monoxyde de carbone	26,8-61 mg	2,5-14,9
Benzène	400-500 ug	8-10
Formaldéhyde	1500 ug	50
Oxydes d'azote	500-2000 ug	3,7-12,8
Goudron	14-30 mg	1,1-15,7
Nicotine	2,1-46 mg	1,3-21
Phénols	70-250 ug	1,3-3
Benzo(a)pyrène	40-70 ng	2,5-20
Cadmium	0,72 ug	7,2
Nitrosodiméthylamine	200-1040 ng	20-130

I.6. Effets du tabagisme sur la santé :

La croissance des taux de tabagisme est suivie 10 à 20 ans plus tard par l'augmentation de l'incidence de maladies cardiovasculaires, le cancer du poumon et des voies respiratoires supérieures et 20 à 40 ans plus tard, par une maladie obstructive chronique des voies respiratoires avec des taux de mortalité de 50%, 22% et 17% respectivement (123).

I.6.1. Mortalité liée au tabagisme :

En 2006, l'OMS a estimé qu'environ 5,4 millions de décès dans le monde étaient par une maladie liée au tabac dont 600 000 dus au tabagisme passif (124, 125). Près de 100 millions de personnes sont décédées par le tabac au XX^{ème} siècle, avec 10 fois plus au cours du XXI^{ème} siècle. Ainsi, 10 millions de décès liés au tabagisme sont attendus pour les années 2025-2030 (126). La **figure 9** montre le nombre cumulé de décès liés au tabac 2005-2030.

Le taux général de mortalité attribuable au tabagisme à l'échelle mondiale est de 12% et représente 9% de la mortalité totale des adultes dans les pays en développement (14% des hommes (2,2 millions) et 3% des femmes (380,000)). Les fractions sont variables : 8% en Afrique du sud, 13,6% au Brésil (18,1% des hommes), 5% à Hong Kong (33% des hommes) et 13,4% au Canada (14). Le tabac est la cause de 673 000 décès en 2005 en Chine, et ce nombre devrait atteindre 2 millions d'ici 2030 et 3 millions d'ici 2050 et de quelque 15,000 décès par an en Algérie avec 35% des cancers diagnostiqués (2, 127).

Dans la population âgée de 35 à 69 ans, 1 décès sur 3 est attribuable au tabac chez les hommes et 1 sur 16 chez les femmes. Environ 65% des décès sont dus au cancer du poumon et 7% aux maladies cardiovasculaires (126, 128). On estime que les fumeurs actuels meurent en moyenne 10 ans plus tôt que les non-fumeurs (129). La cessation à l'âge de 60 ans, 50 ans, 40 ans ou 30 ans fait gagner respectivement environ 3, 6, 9 ou 10 ans d'espérance de vie (4).

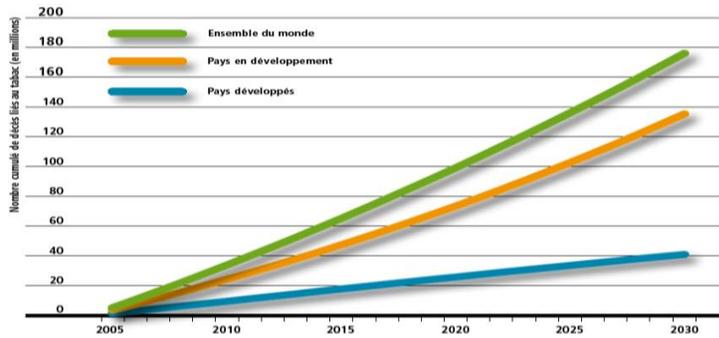


Figure 9: Nombre cumulé de décès liés au tabac, 2005-2030 (130).

I.6.2. Tabac et cancers :

Le tabagisme est la principale cause de nombreux types de cancer causant environ 30% des décès (131, 132). Ce sont notamment les cancers du larynx, des bronches et de la bouche qui sont directement imputables au tabac. Pour les autres (voies digestives, vessie, voies urinaires, rein, œsophage, col de l'utérus), le tabac est un facteur favorisant (133) .

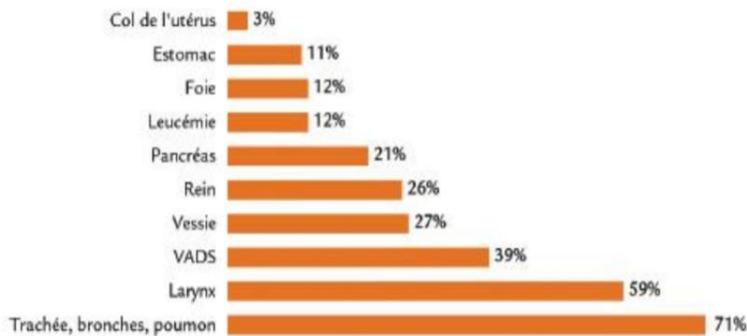


Figure 10: Mortalité par cancer imputable au tabac dans le monde (134).

I.6.2.1. Cancer du poumon :

Le tabac est responsable de près de 90 % des cancers du poumon (135). C'est la principale cause de décès dans le monde (1,6 million de décès/an), et le plus fréquent (1,8 million de nouveaux cas/an) dont 58% dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (136) . Il est plus répandu chez les hommes. En Algérie, il représente 16% des cancers masculin (en 2009), 40 personnes en meurent chaque jour, soit 15 000 décès par an (137) et près de 20% de la mortalité est liée au cancer bronchique avec 8000 nouveaux cas recensés annuellement (138). Il constitue un fardeau de santé publique par son taux d'incidence et de mortalité qui ne cessent d'augmenter chaque année, et par la lourdeur des coûts estimés à 4000 euros par patient tout stade confondu (135) .

Le lien causal entre le tabagisme et le cancer du poumon a été établi par des médecins britanniques en 1954 (139). Les fumeurs ont un risque 20 fois plus élevé que les non-fumeurs (126). Trois facteurs importants sont associés au risque de sa survenue: la durée du tabagisme, le nombre de cigarettes fumées quotidiennement et l'âge de début du tabagisme (140, 141). Comme le montre la **figure 11**. Un triplement du nombre de cigarettes fumées par jour multiplie par trois ce risque et le triplement de la durée du tabagisme le multiplie par 100 (141).

Le sevrage tabagique chez les patients atteints de cancer du poumon après le diagnostic peut augmenter la survie globale avec une amélioration médiane de 9 mois (142).

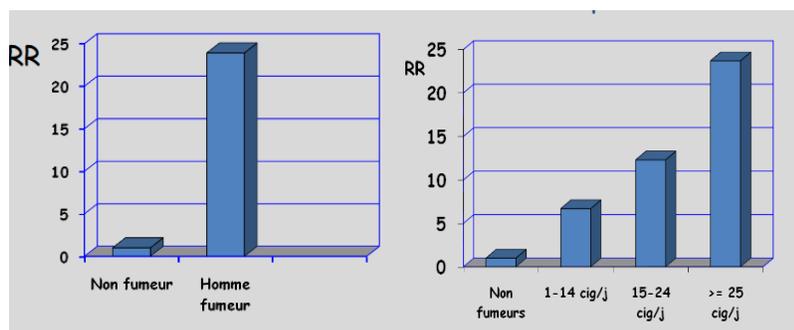


Figure 11: Risques relatifs (RR) de développement d'un cancer de poumon selon le statut tabagique et le nombre de cigarettes fumées par jour (143, 144).

I.6.2.2. Cancer des voies aérodigestives :

Le tabac serait un facteur de risque pour le cancer du larynx, du pharynx, de la bouche et de l'œsophage (145). En 2000, le nombre de nouveaux cas de cancers des voies aérodigestives supérieures en France a été estimé à 19600, avec 16800 nouveaux cas chez les hommes, les situant ainsi au quatrième rang après les cancers de la prostate, du poumon et qui sont 3 fois plus élevée chez les ex-fumeurs que chez les non-fumeurs (146, 147).

Le risque de cancer de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx, du naso-pharynx et du larynx augmente jusqu'à 30 fois avec le nombre de cigarettes fumées et la durée du tabagisme et diminue à l'arrêt (148, 149). Les effets cancérigènes sont liés à différents facteurs dont la brûlure chronique, l'effet irritatif local et les agents cancérigènes contenus dans la cigarette (benzopyrène, goudron...) qui altèrent directement les muqueuses en modifiant leur morphologie. De plus, la fumée du tabac augmente la température de l'air à 37°C jusqu'à 42°C ; il en résulte des micros brûlures de la muqueuse et une lésion traumatique thermique chronique considérée comme ayant un rôle majeur dans la formation du cancer en général (150, 151).

Le risque serait accru s'il est associé à une consommation excessive de boissons alcoolisées (152). En effet, le tabac et l'alcool agissent en synergie et leur actions se surmultiplient avec plus de 90% des cancers aéro-digestifs et un risque 4 fois plus élevé chez le fumeur de moins de 8 cigarettes et buvant moins de 25g d'alcool par jour et 50 fois plus élevé chez le fumeur de 25 cigarettes et plus et buvant plus de 150 g d'alcool par jour (153, 154).

Un sujet qui cumule les deux facteurs de risque, (> 25 cigarettes et > dix verres/jour), a un risque multiplié par 103 par rapport à un sujet qui ne fume pas et boit moins de 3,5 verres/jour (155).

I.6.2.3. Cancer du pancréas :

Le tabac serait aussi un facteur de risque pour le cancer du pancréas avec un risque significatif de 70% par rapport aux non-fumeurs. Ce dernier augmente avec la durée de la consommation ; les fumeurs de longue durée (≥ 40 ans) ont un risque 2,1 fois plus accru. L'arrêt de plus de 10 ans le réduit d'environ 30% (156,158).

I.6.2.4. Cancer de la vessie :

Le risque de cancer de la vessie est de 50% à 65% chez les hommes et de 20% à 30% chez les femmes. Le tabagisme triple ce risque qui augmente en fonction du nombre de cigarettes fumées et de la durée du tabagisme et décroît après l'arrêt de 10 ans ou plus (157, 159,161).

I.6.2.5. Autres cancers :

Le tabagisme est un facteur de risque significatif de cancer de la vésicule biliaire chez les hommes mais pas chez les femmes (162). Il est clairement impliqué dans la survenue du carcinome rénal avec un $RR=1,38$ (163). L'implication du tabac dans le développement d'autres cancers a été mise en évidence, il est actuellement suspectée pour le cancer du col de l'utérus, de l'estomac, du foie, la leucémie myéloïde aiguë et le cancer du sein (126).

I.6.3. Tabac et maladies respiratoires :

Le tabagisme entraîne une accélération du déclin de la fonction respiratoire (164,166). En terme de morbidité, les broncho-pneumopathies chroniques (BPCO) constituent la complication respiratoire la plus fréquente avec 90% des décès (167,169). La prévalence de BPCO dans la population générale d'Alger de plus de 21 ans est de 4,9 %. Elle est rare avant 40 ans (0,1%) et atteint 9,2% chez sujets âgés de 40 ans et plus(170, 171).

Le tabagisme majore cette prévalence chez cette tranche d'âge, avec des taux supérieurs chez les fumeurs (31,5%), par rapport aux ex-fumeurs (14,6%) et aux non-fumeurs (2,5%) (171). Le RR de bronchite chronique parmi les fumeuses par rapport aux témoins a été estimé à 2,85 (172) .

Un tabagisme actif supérieur à 20 cigarettes/jour triple la probabilité d'une pneumopathie communautaire corrélée avec l'ancienneté et la consommation cumulée de cigarettes (173). Une colonisation bactérienne est plus marquée chez les fumeurs atteints de BPCO (174). Le développement d'une infection invasive à pneumocoque est significativement associé au tabagisme actif avec un RR= 4,1(175). Le tabagisme est un facteur de risque significatif des pneumopathies à Légionnelle et sa fumée augmente l'incidence de la tuberculose pulmonaire avec un RR=2,6 (176, 177).

Le tabagisme (actif et passif) pourrait être un facteur de risque d'apparition d'asthme à début tardif surtout chez les femmes et les sujets allergiques, il aggrave l'asthme préexistant et les exacerbations de l'asthme sont plus fréquentes et plus sévères chez les fumeurs avec un risque d'hospitalisation 20% plus élevé par rapport aux non-fumeurs (178, 179). Il est aussi à l'origine d'une réduction du contrôle de l'asthme, diminue l'efficacité des corticoïdes inhalés et/ou oraux et peut entraîner une résistance au traitement (180,182).

I.6.4. Tabac et maladies cardiovasculaires :

Le tabagisme est un facteur de risque cardiovasculaire majeur intervenant sans seuil d'intensité ni de durée de consommation. C'est le facteur majeur et souvent isolé des accidents coronariens aigus des sujets jeunes et constitue le 2^{ème} facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires (17,2%) après la sédentarité (183). Le RR des accidents coronariens est illustré dans la **figure 12**.

Il est impliqué dans la survenue d'un grand nombre de pathologies comme la coronaropathie, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, les AVC, avec un RR de 2,02 à 2,52 pour une consommation ≥ 20 cigarettes/jour, l'insuffisance cardiaque (RR=1,6), l'anévrisme de l'aorte abdominale (RR=2 à 4) et la mort subite (RR=2,5). Le fumeur encourt un risque de 2 à 3 fois plus élevé de symptômes d'artérite des membres inférieurs et de 1 à 4 fois de mourir d'une maladie cardiovasculaire que le non-fumeur (184,187). Ainsi, le taux d'IDM non fatals est 5 fois plus élevé chez les fumeurs que les non-fumeurs dans la tranche d'âge de 30 à 49 ans (188).

La fibrillation auriculaire a été identifiée chez 9,5% des fumeurs contre 7,8% des non-fumeurs et le tabagisme était associé à un risque accru de 15% (189). Il est aussi un facteur de risque de la maladie de Buerger, artériopathie distale non athéromateuse, qui touche de façon prédominante l'homme jeune (190).

Le tabac induit l'augmentation du LDL cholestérol et la diminution du HDL cholestérol, l'élévation du nombre des globules blancs, la diminution de la déformabilité érythrocytaire et l'augmentation du taux de fibrinogène plasmatique corrélée au nombre de cigarettes fumées (191).

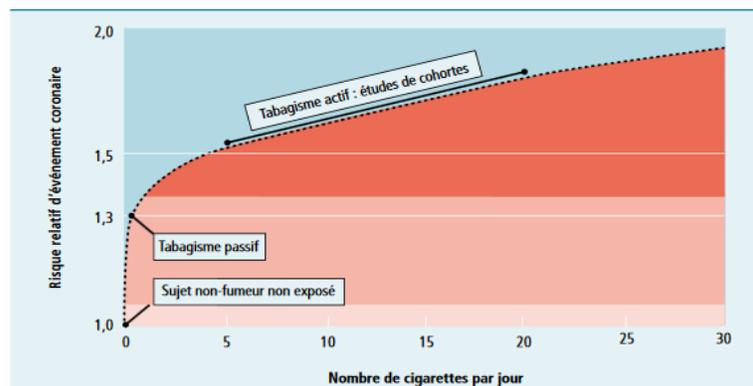


Figure 12: Risque relatif de d'événements coronariens en fonction de l'exposition tabagique (nombre de cigarettes/ jour) (192).

I.6.5. Autres effets du tabagisme :

I.6.5.1. Conséquences sur la fertilité masculine :

Les composés de la fumée de cigarette entraînent l'altération de certains paramètres spermologiques chez le fumeur compromettant et/ou diminuant les chances de fécondation (193). Ceci se traduit par une diminution de la qualité du sperme (volume, acidité, densité ainsi que le nombre, la morphologie, la mobilité et la viabilité des spermatozoïdes) chez les fumeurs par rapport aux hommes infertiles non-fumeurs (193,195). L'oligospermie semble réversible et la numération du spermogramme redevient quasi normale après un sevrage tabagique (196).

Les fonctions de la prostate sont également affectées ce qui se manifeste par une augmentation de la tératospermie et des risques d'hypofertilité (197, 198). Le passage de la barrière

hématotestriculaire des composants de la cigarette n'est plus à démontrer. Cependant, les mécanismes en cause ne sont pas encore tous bien identifiés (197, 198).

I.6.5.2. Tabac et thyroïde:

Il a été mis en évidence une légère augmentation du volume de la thyroïde (petit goitre) chez les fumeurs. Le mécanisme invoqué était la diminution de la captation de l'iodure provoquée par les thiocyanates de la fumée du tabac (199). Une augmentation modérée des concentrations sériques de thyroglobuline et de triiodothyronine (T3) a été rapportée ainsi que les taux sériques de TSH légèrement diminués comparativement aux non-fumeurs (199, 200). Le cancer de la thyroïde est moins fréquent chez les fumeurs surtout chez les femmes (201). Les mécanismes possibles sont l'effet anti-œstrogène du tabac et la diminution de la TSH (facteur de développement des cellules thyroïdiennes anormales) (201).

I.6.5.3. Tabac et troubles psychiatriques :

L'action directe du tabac sur les systèmes sérotoninergiques conduit à des anomalies pouvant les vulnérabiliser et favoriser la survenue de troubles psychiatriques (202).

Les personnes atteintes de troubles mentaux fument environ 2 fois plus que les autres. Environ 41% des personnes d'entre eux et 38,4% de ceux ayant présenté un trouble psychiatrique fumaient contre 22,5% de la population générale (203) . La fréquence du tabagisme chez les schizophrènes varie entre 60 et 90% contre 23 à 30% chez la population générale (204).

Ils inhalent la fumée plus profondément, leur taux d'extraction de nicotine par cigarette est plus élevé que les non malades, leur dépendance tabagique est plus sévère et la mortalité prématurée liée au tabac est due surtout aux affections cardiovasculaires plutôt qu'aux cancers (205). Ceci peut être justifié par l'hypothèse que ces patients fument davantage afin de lutter contre les manifestations cliniques de la maladie, les déficits cognitifs, les effets secondaires des traitements neuroleptiques, l'ennui et l'isolement (203, 206).

I.6.5.4. Tabac et vieillissement prématuré de la peau :

En 1971, une étude sur 1104 sujets a mis en évidence l'association significative entre les rides du visage et le tabagisme (207). Le RR d'apparition de rides modérées à sévères était de 2,3 chez les hommes fumeurs et de 3,1 chez les femmes fumeuses comparé aux non-fumeurs (208).

I.6.5.5. Tabac et diabète :

Une étude cohorte réalisée entre 1959 et 1972 a révélé que le RR de diabète II était 5 fois plus élevé (si < 20 cigarettes/jour), 19 fois plus élevé (de 20 à 40 cigarettes/ jour), 21 fois pour les femmes, et 45 fois plus élevé (si > 40 cigarettes/jour) (209). Les fumeurs diabétiques ont souvent un niveau élevé de dépendance et un sevrage plus difficile (210). Les bénéfices de ce dernier étaient visibles chez les hommes d'âge moyen après 5 ans et le risque de diabète était le même que chez les non-fumeurs après 20 ans de sevrage (211).

I.6.5.6. Stress oxydant :

Il résulte d'un déséquilibre entre les systèmes de défense antioxydants (enzymatiques comme la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPx), la glutathion réductase (GR) et la catalase (Cat) et non enzymatiques comme les vitamines A, C, E et les oligoéléments) et la production des espèces réactives d'oxygène (ERO). Il a des origines diverses: déficit nutritionnel en antioxydants ou modification de leurs concentrations ou du rapport entre leur forme réduite et oxydée, surproduction endogène de ERO d'origine inflammatoire et exposition environnementale à des facteurs pro-oxydants (212).

Il est responsable de lésions directes de molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides, des glucides) et secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des produits libérés, notamment lors de l'oxydation des lipides. Il se traduit par des anomalies des fonctions biochimiques, fibrose, inhibition de la prolifération cellulaire, apoptose ou nécrose. Les lymphocytes, les cellules bêta de Langerhans ou certains neurones sont particulièrement sensibles à ce phénomène (122, 213, 214). Le stress oxydant est donc la cause initiale de plusieurs maladies (cancer, cataracte, sclérose latérale amyotrophique, maladies cardiovasculaires, vieillissement accéléré,...) (213, 214).

Le tabagisme contribue au déséquilibre de la balance pro-oxydants-antioxydants, car il est associé à une production accrue des ERO qui contribuent largement au développement d'athérosclérose (via l'oxydation des lipoprotéines), du cancer du poumon et de la BPCO (215). Les produits de la peroxydation lipidique (F₂-isoprostanés, éthane) sont significativement augmentés dans le plasma ou l'air expiré du fumeur (216).

La fumée de cigarette se caractérise par une concentration extrêmement élevée en ERO très toxiques. Leur production en excès stimulera la synthèse de cytokines inflammatoires et l'induction d'une peroxydation lipidique pouvant conduire à la destruction de l'épithélium pulmonaire (217).

I.7. Tabagisme passif :

Il s'agit de l'exposition involontaire d'un sujet non-fumeur à la fumée dégagée dans son voisinage par un ou plusieurs fumeurs (218). Les particules toxiques du tabac (des courants secondaires ou tertiaires) sont inhalées, elles sont plus riches en CO et en produits cancérigènes que le courant primaire (218, 219). Le tabagisme passif concerne 44,74% des habitants de Pékin (exposés pendant au moins 15 min par jour à la fumée secondaire de tabac) (220).

En 2002, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a formellement déclaré que la fumée passive était cancérigène. Elle est impliquée dans de nombreuses maladies respiratoires aiguës (irritation des muqueuses respiratoires) ou chroniques (asthme, bronchopathies chroniques obstructives) chez l'adulte (221, 222). Le RR de cancer du poumon chez le fumeur passif est de 2,4 (exposition à la fumée de moins d'un paquet/jour) et de 3,4 (> un paquet/jour) (223).

Le risque de cancer bronchique de 26% (224, 225) . Le risque d'événements cardiaques mortels et non mortels est accru (226, 227). La fumée secondaire augmente l'activité plaquettaire, accélère les lésions athérosclérotiques et tissulaires (228, 229).

Le risque d'accident ischémique cardiaque est augmenté de 30% et est équivalent à celui encouru par un sujet qui fume une cigarette/jour (230). Une exposition brève (1 heure) au tabagisme passif (23 ppm de CO dans une cabine, simulant une exposition dans un bar ou un restaurant), provoquait une augmentation de la cotinine sérique et urinaire et du métabolisme de base et des hormones thyroïdiennes T3 et T4 (231).

I.8. Tabagisme passif chez l'enfant :

Environ 50% des enfants sont exposés au tabagisme à leur domicile en Angleterre, 18% au pays bas et en Norvège, 25,1% aux Etats Unis, 35,1% en Thaïlande et 36,2% au Japon (232,235). Pour 3 cigarettes fumées par l'entourage, un enfant en fume l'équivalent d'une avec un risque réel

de retentissement respiratoire (219). En effet, le tabagisme passif favorise les infections des voies aériennes inférieures, augmente de 72% le risque de bronchites, bronchiolites, pneumopathies et celui de l'asthme (21%), de toux (40%), d'encombrement bronchique (35%) et des épisodes de gêne respiratoire (31%) (218, 236, 237). Ainsi que les otites, les infections méningococciques, les infections bactériennes et virales et réduit les réponses inflammatoires (238).

Le tabac n'est pas allergisant par lui-même, mais 75 % des enfants soumis à un tabagisme passif ont un test cutané positif à la feuille de tabac (239). Une méta-analyse récente a retrouvé un risque de 10% de l'ensemble des cancers de l'enfant (240).

I.9. Tabac et grossesse :

L'augmentation régulière du nombre de femmes fumeuses depuis les années 70 et notamment des jeunes filles est inquiétante (241). Chez cette population, le tabagisme est lié aux fausses couches 34,6% chez les fumeuses contre 21,8% chez les non-fumeuses (242), accouchements prématurés, grossesses extra-utérines (243), de faible poids des nouveau-nés, d'embryopathie et de la mort subite du nourrisson (244,248).

Le délai de conception est supérieur chez les fumeuses (249), ces dernières ont un risque d'infertilité plus élevé, en particulier avec une consommation >15 cigarette/jour (250). La consommation du tabac pendant la grossesse provoque une hypoxie fœtale due à la nicotine qui diminue le flux utéro placentaire et le CO qui augmente le niveau de carboxyhémoglobine fœtal (HbCO_f) qui est 15% plus élevée par rapport à celle de la mère (251). La fumée passive conduit à une HbCO supérieure à 2,5 % (252).

La nicotine agit aussi sur des neurotransmetteurs spécifiques du SNC fœtal causant des anomalies de la prolifération cellulaire, de la différenciation des neurones et affecte le développement cérébral ce qui pourrait entraîner des déficits cognitifs et des troubles de la parole (253,255). Une étude met en évidence un taux de césarienne plus élevé chez les fumeuses (256).

Une abstinence totale est recommandée car la diminution du tabagisme maternel n'est pas suffisante pour prévenir l'apparition de complications maternelles, fœtales ou néonatales pendant la grossesse ou au décours de l'accouchement. L'arrêt doit être envisagé le plus tôt possible, de préférence avant la conception, sinon pendant la grossesse. Il reste utile tout au long de la grossesse et même après l'accouchement.

I.10. Sevrage tabagique :

La lutte contre le tabagisme est une priorité en matière de santé publique et de prévention individuelle. Le problème réside dans la puissance des dépendances physiques et psychiques qui entraînent rapidement une consommation régulière (20). En effet, le facteur le plus important qui conduit à l'échec des tentatives d'arrêt est la dépendance à la nicotine (19, 257). Dans les quatre semaines suivant l'initiation tabagique, 22% des adolescents rapportent au moins un signe de dépendance (258).

En général, les fumeurs font plusieurs tentatives d'arrêt au cours d'une année. Près de la moitié d'entre eux s'attendent à ne pas fumer dans un an, mais seulement 2 à 3% s'arrêtent pour de bon (257). En fait, arrêter de fumer dépend de l'équilibre entre la motivation de l'individu, car les traitements pour aider au sevrage ne fonctionneront pas chez les fumeurs pas très motivés, et son degré de dépendance qui influence le choix de l'intervention. Les cliniciens doivent évaluer ces deux caractéristiques (259).

- **Mesure de la motivation pour arrêter de fumer :** La motivation à s'arrêter peut être évaluée qualitativement au moyen de simples questions directes sur les intérêts et les intentions de sevrage. Cette approche simple est probablement suffisante pour la plupart des pratiques cliniques, bien que des mesures semi-quantitatives légèrement plus complexes (ex. demander au fumeur de noter le degré de désir d'arrêter sur une échelle de "pas du tout" à "beaucoup") puissent également être utilisées (260).

Une fois la décision de cesser de fumer est prise, le succès est davantage déterminé par le degré de dépendance que le niveau de motivation (261).

- **Evaluation de la dépendance :** La mesure quantitative la plus utilisée pour évaluer la dépendance à la nicotine est le test de FAGERSTRÖM (**annexe 5**). Il s'est révélé efficace

pour prédire le résultat des tentatives d'arrêt. Plus le score est élevé sur ce questionnaire, plus le niveau de dépendance est important. De tous les éléments du questionnaire, le nombre de cigarettes fumées par jour et le moment de la prise de la première cigarette du jour semblent être les indicateurs les plus pertinents de la dépendance (262).

Les essais sur l'arrêt du tabagisme ont montré que l'abstinence réussie est habituellement obtenue chez les fumeurs ayant une dépendance faible à modérée, alors que les fumeurs fortement dépendants ont les taux de rechute les plus élevés et un plus grand risque de développer des maladies liées au tabac. La réduction du nombre de cigarettes fumées peut favoriser le renoncement au tabagisme en permettant aux fumeurs de prendre le contrôle progressivement (263). Les méthodes les plus efficaces pour aider les fumeurs à cesser de fumer combinent la pharmacothérapie utilisant la nicotine, le bupropion ou le varenicline en plus du soutien psychologique et comportemental (264).

▪ **Pharmacothérapie :**

1) **Substitution nicotinique** : Il s'agit d'un remplacement de la nicotine tabagique par celle existant sous plusieurs formes (timbres, gommes à mâcher, comprimés sublinguaux, spray nasal, inhalateur) et consiste à réaliser des apports quotidiens de nicotine sous une forme différente du tabac et non toxique (absence de CO responsable de l'hypoxie et du goudron cancérigène). Comparé à une cigarette, où les niveaux rapides et élevés de nicotine artérielle atteints le cerveau en quelques secondes lorsque la fumée est inhalée, ce traitement atteint des niveaux inférieurs sur une période de quelques minutes (265).

La dose de nicotine est estimée par des mesures de dépendance. Le remplacement de la nicotine à dose élevées est particulièrement recommandées pour les fumeurs à forte dépendance (au moins 15 ans de tabagisme, 20 cigarettes par jour et/ou fumeur dans les 30 minutes après le réveil).

Les substituant nicotinique entraînent une réduction des symptômes de sevrage de la nicotine chez les fumeurs réguliers, doublent le taux d'abstinence atteint par une intervention non pharmacologique, quel que soit son niveau, et augmentent donc les chances de succès avec une tentative d'abandon, mais ils sont plus efficaces lorsqu'ils sont combinés avec un soutien

comportemental intensif (266). Une méta-analyse de plus de 100 essais contrôlés randomisés a montré que toutes les formes de substitution de la nicotine sont d'efficacité similaire pour aider à cesser à long terme. La gomme à la nicotine ou l'inhalateur sont efficaces et sans risque lorsqu'ils sont utilisés par les fumeurs visant à réduire leur consommation et non pas l'arrêter. La réduction est durable sur 24 mois (257).

- 2) **Antidépresseurs** : L'humeur dépressive est un symptôme de sevrage, les antidépresseurs sont utilisés comme traitement secondaire (237, 244). Il a été prouvé que le bupropion double les taux de cessation (264, 267, 268).
- 3) **Varénicline** : C'est un agoniste partiel agissant sur les récepteurs nicotiques. Il est récemment autorisé et des méta-analyses ont montré qu'il est à la fois plus efficace que le placebo, le bupropion et le remplacement de la nicotine (269).

La **figure 13** représente l'organigramme de la prise en charge de la dépendance tabagique.

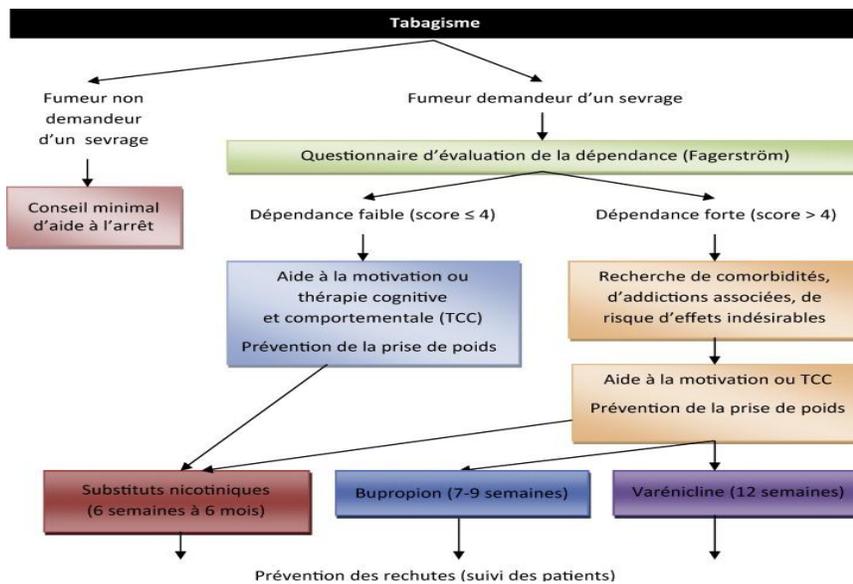


Figure 13: Prise en charge de la dépendance au tabac (270).

CHAPITRE II : Marqueurs du tabagisme

II.1. Marqueurs toxicologiques:

L'intoxication tabagique peut être évaluée par la mesure d'un certain nombre de marqueurs dans les milieux biologiques. Il est important de distinguer les marqueurs spécifiques du tabac

(nicotine, cotinine) et non spécifiques pouvant avoir d'autres origines que la fumée de cigarette (CO, métaux lourds, benzène, thiocyanates) (271).

Depuis l'utilisation thérapeutique de médicaments de substitution nicotinique et d'aide à l'arrêt non nicotinique, ces marqueurs jouent un rôle important dans le suivi thérapeutique du fumeur engageant une démarche d'arrêt ou de réduction de consommation du tabac (272).

II.1.1. Marqueurs toxicologiques spécifiques :

II.1.1.1. Nicotine :

Chez le fumeur inhalant, le dosage sanguin de la nicotine met en évidence un pic précoce et transitoire de l'ordre de 20 à 40 ng/ml. Sa demi-vie est très courte: 120 à 160min (271). Les fluctuations plasmatiques liées à la brièveté de sa demi-vie et la variation de l'élimination urinaire en fonction du pH font que son dosage n'est pas le marqueur de choix de l'imprégnation tabagique (273). De plus il n'existe pas de corrélation entre le taux de nicotine annoncé par l'emballage de la cigarette et ses concentrations réelles ou de ses métabolites dans les échantillons biologiques (274).

II.1.1.2. Cotinine :

Sa concentration sérique ou plasmatique est considérée comme le meilleur indicateur du niveau d'intoxication tabagique et le plus couramment utilisé car elle est significativement corrélée à la quantité totale de nicotine absorbée et plus faiblement au nombre de cigarettes fumées quotidiennement (115). Le taux de conversion de la nicotine en cotinine est d'environ 72% mais il présente de grandes variations individuelles (de 55 à 92%) (115).

La cotinine est lentement éliminée, sa demi-vie varie entre 10 et 37 heures et son dosage reflète l'imprégnation tabagique des 2 ou 3 jours précédents (275, 276). Les études ont mis en évidence l'influence du sexe sur le métabolisme de la nicotine, avec une demi-vie plus courte de la cotinine chez la femme (277). Des modifications quantitatives et qualitatives ont été rapportées chez la femme enceinte: la concentration de la cotinine est plus faible pendant la grossesse qu'après l'accouchement (119).

Les fumeurs actifs ont, à de rares exceptions près, une concentration sanguine de cotinine >10 µg/l et qui peut atteindre 1000 µg/l. Les concentrations sont comprises entre 0,1 et 1 µg/l pour les non-fumeurs non exposés et entre 0,1 et 10 µg/l pour les fumeurs passifs (278).

La formule suivante a été proposée pour estimer à 20% près, à partir de la concentration sanguine en cotinine, l'apport quotidien en nicotine et le nombre de cigarettes fumées (115):

$$\text{Cotinine plasmatique } (\mu\text{g/l}) \times 0,08 = \text{nicotine absorbée (mg/j)} = \text{nombre de cigarettes fumées/j.}$$

Cependant, c'est la cotininurie qui la plus utilisée en raison du recueil facile et non invasif des urines et des faibles variations du taux de cotinine urinaire au cours du nyctémère (279, 280). Il existe une faible corrélation entre la cotininurie et le nombre de cigarettes fumées par jour (281). Elle est utilisée dans le suivi du sevrage tabagique puisqu'elle permet d'évaluer l'intensité de l'imprégnation nicotinique du fumeur et l'adaptation précise et personnalisée de l'apport substitutif de nicotine. En effet, la cotininurie est un marqueur de l'abstinence tabagique avec une sensibilité de 96 à 97% et une spécificité de 99 à 100 % pour la distinction fumeur/non-fumeur (282, 283). La cotinine salivaire est aussi un reflet fidèle des apports nicotiniques (115).

La cotinine libre est dosée par des méthodes chromatographiques ayant une limite de détection basse et caractérisées par une grande spécificité comme la chromatographie en phase gazeuse (CPG) ou la radio immunologie (DRI). Des méthodes colorimétriques moins sensibles et moins spécifiques peuvent être utilisées (284,287).

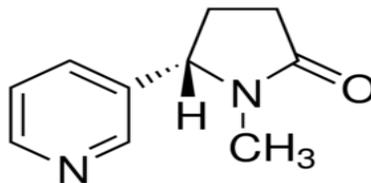


Figure 14 : Structure de la cotinine (112).

II.1.2. Marqueurs toxicologiques non spécifiques :

II.1.2.1. Monoxyde de carbone :

Si la cotinine urinaire ou salivaire est le marqueur spécifique de choix pour distinguer les fumeurs des non-fumeurs, la mesure de la carboxyhémoglobine (HbCO) et surtout du CO dans l'air expiré (COE) sont largement utilisés en pratique.

A. Origine du CO :

Ce gaz est un marqueur toxicologique non spécifique du tabagisme. Son origine est à la fois endogène et exogène. Sa production endogène provient du catabolisme de l'hémoglobine (288). L'origine exogène est plus importante ; il provient de la combustion incomplète de toute molécule organique (bois, charbon, gaz naturel, essence, fioul, pétrole, butane, propane...) (289). Les principales causes de production exogène sont les moteurs à explosion (toxicité des gaz d'échappement), les systèmes de chauffage avec combustion (appareils fixes ou d'appoint, feu de cheminée...), les appareils de production d'eau chaude avec combustion (danger des chauffe-eau mal réglés), les appareils ou outillages avec combustion (décolleuse à papiers peints...), les incendies et le tabagisme actif et passif (290) .

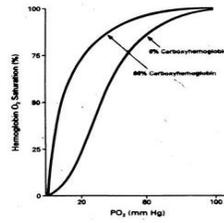
C'est un composé volatil émanant du courant principal, secondaire et tertiaire. Ces deux derniers sont responsables de la gêne respiratoire (phénomènes irritatifs ...) et des pathologies liées au tabagisme passif (291).

Il est rapidement absorbé par les alvéoles pulmonaires et se lie de façon réversible aux hémoprotéines provoquant une hypoxie tissulaire. Son affinité au fer ferreux (Fe^{+2}) de l'hémoglobine (Hb) est 200 fois supérieure à celle de l' O_2 , formant ainsi la carboxyhémoglobine (HbCO). Il remplace également l' O_2 sur la myoglobine (Mb) des cellules musculaires, notamment celle du myocarde, réduisant leur performance (271). La demi-vie de l'HbCO est courte au repos (2 à 5 heures), il s'agit donc d'un marqueur d'imprégnation tabagique des quelques heures précédant la mesure ; les valeurs seront normalisées une dizaine d'heures après la dernière cigarette. Le CO est éliminé par voie pulmonaire ; à l'arrêt de l'exposition, l'HbCO se dissocie au niveau pulmonaire et le CO s'élimine progressivement dans l'air expiré (23). Cette étape est expliquée dans la **figure 15**.

B. Propriétés du CO :

- Gaz incolore, inodore et toxique par inhalation chez tous les vertébrés.
- L'Hb fœtale a une capacité de fixation du CO supérieure à celle de l'Hb de l'adulte.
- Le COE et l'HbCO sont de bons marqueurs de la profondeur et de la durée de l'inhalation de la fumée du tabac. Dans la plupart des cas, la corrélation entre le CO et l'HbCO est forte et linéaire (291).

Fixation du CO à l'hémoglobine
déviation vers la gauche de la courbe de Barcroft



→ Hypoxie tissulaire

Fixation+++ à l'hémoglobine foetale

Figure 15 : Courbe Barcroft de dissociation de l'hémoglobine (291).

C. Pathologies pouvant modifier le taux de CO :

- L'augmentation du métabolisme de l'hémoglobine, notamment au cours des anémies hémolytiques, provoque l'augmentation de la production endogène de CO et le taux d'HbCO jusqu'à 9,7 % (292).
- Une élévation modérée (< 8 ppm) du COE est retrouvée au cours de l'asthme, de la dilatation bronchique et du diabète de type I ou II (293, 294). Pour ce dernier, l'augmentation du COE est corrélée à celle de la glycémie par induction de l'hème oxygénase-1 par le stress oxydatif.
- Les corticostéroïdes inhalés normalisent les taux de CO par une augmentation de sa production endogène, en rapport avec une activation de l'hème oxygénase provoquée par l'inflammation bronchique.
- Enfin, un trouble ventilatoire obstructif (TVO) modifie la relation entre le COE et l'HbCO (295).

D. Pathologies provoquées par le CO :

C'est comme si le fumeur vivant au niveau de la mer avait un taux d'O₂ équivalent à une altitude de 2000 mètres, avec tous les troubles et les risques que cela comporte sans adaptation préalable. Et même une fois adapté, il subit obligatoirement un surcroît de travail cardiaque et une hypertension artérielle permanente.

La ventilation étant altérée, pour obtenir la même efficacité que normalement, le fumeur devra dépenser beaucoup plus d'énergie (ATP) qui lui manquera fatalement pour le fonctionnement normal d'autres organes d'autant que le taux d'O₂ s'abaisse sous l'effet du CO (296). Il en résulte des troubles cardiaques chez le sujet sain fumant des cigarettes même sans nicotine avec accroissement du risque d'IDM, des troubles du rythme et le développement de l'athérosclérose à long terme avec majoration du risque de thrombose vasculaire, d'hémorragie cérébrale et de gangrène.

Lorsque le tabac est associé à la pilule (qui induit elle-même des troubles vasculaires et cardiaques), le risque d'IDM est multiplié par 10 (297).

E. Analyse dans l'air expiré :

Le COE reflète l'importance de l'inhalation de la fumée du tabac et donc la quantité absorbée de nicotine et de multiples toxiques (298). Sa mesure est une méthode simple, immédiate et non invasive pour déterminer le statut tabagique (298). Elle se fait par :

E.1. CO-Oxymètre :

Après une inspiration profonde suivie d'une apnée de 8 à 10 secondes au minimum (ou mieux de 15 à 20 secondes), le sujet expire en continu par la bouche dans l'embout à usage unique de l'analyseur de CO (expiration calme de 5 à 10 secondes). Il est important de faire une démonstration de la technique au sujet (299). En effet, beaucoup de patients ayant une pathologie respiratoire sont habitués à mesurer leur débit expiratoire de pointe ou à réaliser une spirométrie, au cours desquelles ils doivent faire une expiration rapide et maximale. Certaines difficultés d'interprétation du COE et de l'HbCO doivent toutefois être connues (300). En effet, le sexe, la ventilation pulmonaire, l'activité physique et la période du nyctémère modifient l'élimination du CO.

La consommation d'alcool ou de bonbons riches en polyol, l'intolérance au lactose, les anémies hémolytiques, le diabète de type I et II, l'asthme, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et la dilatation des bronches augmentent de taux de COE.

Un trouble ventilatoire obstructif modifie la relation entre le COE et l'HbCO sérique, cette dernière est forte et linéaire (301).

E.2. Infrarouge :

Il existe, à l'équilibre, une relation entre le taux sanguin de CO et la teneur en CO de l'air alvéolaire. Le prélèvement d'un échantillon représentatif de ce dernier doit être effectué après réalisation au niveau des alvéoles de l'équilibre entre l'HbCO, l'oxyhémoglobine (HbO₂), le CO et l'O₂, tout en évitant la dilution de l'air alvéolaire par de l'air bronchique (302).

Afin d'arriver à ce résultat on utilise la technique dite de la « respiration retenue » : le sujet expire profondément de façon à vider aussi complètement que possible ses poumons puis inspire au maximum pour les remplir. Il retient sa respiration pendant au moins 20 secondes puis expire normalement pour balayer l'air bronchique et au final, en fin d'expiration et sans reprendre haleine, rejeter le dernier litre d'air résiduel dans un récipient hermétique (sac en saran). La quantité de CO dans l'échantillon d'air alvéolaire recueilli est déterminée par spectrophotométrie infrarouge (303).

La correspondance entre le taux de CO (en ppm) mesuré dans l'air alvéolaire et le pourcentage de carboxyhémoglobine est calculée selon la formule : **HbCO % = 0,5 + CO (ppm) / 5** (304).

E.3. Valeur seuil (cutoff) du COE :

Aucun consensus n'est retrouvé dans la littérature de valeur seuil (cutoff) qui fasse l'unanimité pour différencier les fumeurs et les non-fumeurs. Selon les études, les auteurs retiennent un chiffre de référence, en fonction de la sensibilité et la spécificité de la valeur, en général corrélée à un autre marqueur du tabagisme (cotinine urinaire ou salivaire, thiocyanates sériques) ou au tabagisme déclaré par le fumeur. Il convient donc de regarder dans chaque article la méthodologie utilisée.

La valeur seuil peut être présentée en concentration sérique d'HbCO ou, le plus souvent, en particules par million (ppm) de COE (305). Il est communément admis les valeurs seuils suivantes : **fumeur : [CO] > 10 ppm, non-fumeur : [CO] < 5 ppm. Si [CO] entre 5 et 10 ppm** : il est conseillé de revoir avec le patient le contexte tabagique et de rechercher une autre source de CO (306).

En pratique tabacologique courante, un seuil supérieur à 8 ppm est le plus souvent utilisé, témoignant d'un tabagisme dans les heures précédant la mesure. Ces difficultés d'interprétation

doivent être connues des pneumologues et des tabacologues afin d'améliorer la prise en charge des sujets fumeurs et du sevrage tabagique (307).

E.4. Limites :

Le dosage du COE présente quelques limites. En effet, la présence du CO dans l'air ambiant n'est pas spécifique de la fumée du tabac. De plus, la quantité de COE est modifiée par l'état du sujet. Ainsi, sa valeur n'est pas interprétable chez l'insuffisant respiratoire chronique car il donne des chiffres anormalement bas et les patients atteints d'emphysème chez qui le résultat est associé à une valeur plus élevée d'HbCO que chez le sujet sain (308, 309).

L'hyperventilation, due par exemple à l'exercice physique, entraîne une baisse des concentrations en CO dans l'air alvéolaire. À l'inverse, l'hypoventilation présente lors du sommeil réduit l'élimination respiratoire du CO (308, 309).

E.5. Faux positifs :

-La consommation importante de bonbons riches en polyols et isomalt pourrait augmenter le taux de COE par production de gaz intestinaux détectés par l'analyseur de CO (310). L'absorption d'alcool pourrait l'augmenter jusqu'à 15 ppm (291, 311).

-Une production excessive d'hydrogène dans le tube digestif, causée essentiellement par l'intolérance au lactose, peut également hausser le taux de COE (l'analyseur de CO détecte l'hydrogène et affiche un taux de CO élevé), alors que la concentration sérique d'HbCO reste normale (310, 312).

F. Analyse dans le sang :

Il est possible de doser le CO sanguin (HbCO) avec un seuil de positivité pour le tabagisme actif= 1,7 % (313). L'HbCO est très bien corrélée au COE chez les fumeurs (308, 314).

Les dosages sanguins peuvent être regroupés sous deux méthodes (**figure 13**). L'une destructrice par dénaturation de l'HbCO afin de le libérer et l'autre non destructrice, qui consiste à déterminer le pourcentage de l'HbCO. Dans tous les cas, le prélèvement sanguin doit être

effectué le plus rapidement possible, dans un tube avec anticoagulant (fluorure de sodium ou EDTA) parfaitement rempli afin d'éviter la libération progressive de CO sanguin (308).

Ces méthodes sont moins sensibles et moins précises que les méthodes réalisant l'examen des gaz extraits du sang (315).

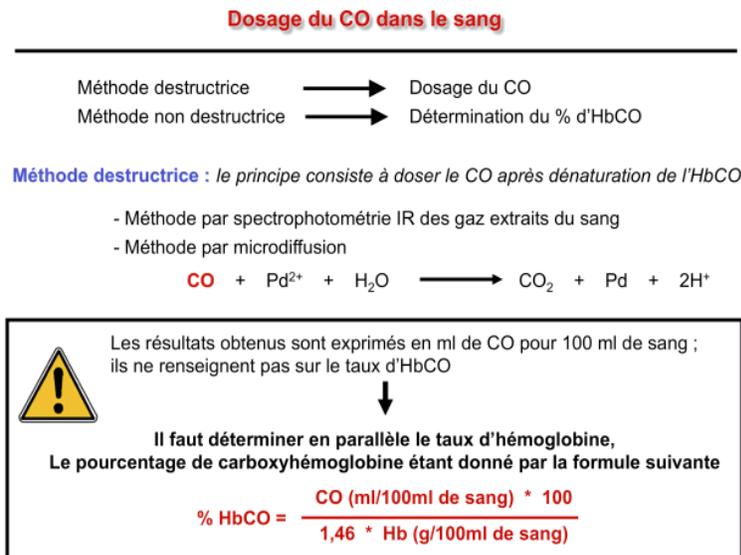


Figure 16: Méthodes de dosage du CO dans le sang (308).

II.1.2.2. Plomb :

Les métaux issus de la fumée de cigarette constituent un risque potentiel pour la santé, leur toxicité chez l'homme est bien étudiée (316). Le plomb (Pb) est particulièrement dangereux car il est facilement absorbé par inhalation. C'est un cancérigène du groupe IIA (317).

La quantité du Pb dans la fumée du tabac est corrélée positivement à ses concentrations initiales dans les feuilles, fréquemment plus élevées dans les cigarettes contrefaites que dans les marques authentiques, rendant ainsi leur utilisation une source d'exposition à des niveaux supérieurs responsables de pathologies cardiovasculaires et respiratoires et entraînant des risques supplémentaires pour la santé (318, 319).

Le Pb est un toxique biocumulatif. L'intoxication chronique est le saturnisme et la manifestation aiguë est la colique de plomb ou crise abdominale très douloureuse. Il agit préférentiellement sur le SNC et périphérique, le rein et la moelle osseuse. Son action neurotoxique se traduit par une encéphalopathie convulsivante (maux de tête violents, hallucinations, crises convulsives...),

pouvant aboutir à un coma mortel. En cas d'intoxication sévère, des troubles neurocomportementaux et une détérioration intellectuelle sont observés (320).

A. Toxicocinétique :

Le pb organique de la fumée est extrêmement volatil et pénètre facilement dans l'organisme par voie respiratoire et cutanée. Il est très liposoluble et passe immédiatement dans le sang et du fait de sa capacité de bioaccumulation, il se stocke, dans un premier temps, dans le foie où il subit des réactions d'oxydation enzymatiques sur l'un des quatre groupements alkyles, ce qui conduit au plomb triéthyle. Ce dernier se répartit dans tout l'organisme et se stocke préférentiellement dans le cerveau où il déclenche des processus inflammatoires aboutissant à une encéphalite parfois mortelle. Un nouveau groupement éthyl est éliminé par le métabolisme pour former du plomb diéthyle. C'est un indicateur biologique à l'exposition initiale au plomb tétraéthyle qui peut être dosé dans les urines (321).

B. Effets du plomb sur l'homme :

Il existe un lien cohérent entre le tabagisme et les niveaux de Pb sanguin et urinaire. Le dosage urinaire est le mieux corrélé à l'exposition au Pb tétraméthyle et tétraéthyle. Au-delà de 200 µg/l, des signes d'intoxications apparaissent touchant plusieurs organes voire la mort (321).

B.1. Effets sur le système nerveux:

Des niveaux modérés de Pb peuvent avoir un impact sur la fonction neurocognitive et augmenter les risques de prématurité et du retard de développement mental et comportemental chez l'enfant (322, 323). Des taux plus élevés peuvent donner des symptômes peu spécifiques: diminution de la mémoire, irritabilité, troubles de la concentration, fatigue, insomnies, anxiété, diminution des facultés intellectuelles, troubles du comportement. Pour les intoxications chroniques avec des taux sanguins autour de 10µg/100ml, des déficits semblent possibles (324).

Le mécanisme d'action toxique est lié à une perturbation de la fonction des mitochondries et du métabolisme des catécholamines au niveau central et une démyélinisation segmentaire des nerfs périphériques (325).

B.2. Effets hématotoxiques :

Au niveau de la moelle, le plomb a une grande affinité pour les groupements thiols et inhibe plusieurs enzymes nécessaires à la synthèse de l'hème. L'accumulation de leurs substrats aide à la

surveillance biologique, principalement l'acide d-aminolévulinique (δ -ALA)² dont le taux urinaire augmente et les protoporphyrines à zinc peu solubles (PPZ) dans les hématies. Il inhibe aussi la ferrochelatase ce qui entraîne une anémie hypochrome microcytaire (326).

Outre la diminution de l'érythropoïèse par inhibition de la synthèse de l'hème, le plomb possède aussi une toxicité directe sur les hématies circulantes (inhibition de la Na^+/K^+ ATPase et déplétion en glutathion (GSH) érythrocytaire) provoquant une hémolyse (327).

B.3. Effets sur l'os :

La perturbation des niveaux de vitamine D par le tabagisme augmente le dépôt du Pb pendant la formation osseuse ; son impact toxique peut être exacerbé par la disponibilité réduite des molécules protectrices (vitamine C et E) ainsi que leur épuisement par d'autres substances toxiques dans la fumée du tabac (328).

Le plomb n'est pas définitivement séquestré dans l'os. En effet, il est incorporé dans le cristal d'hydroxyapatite, suit intimement le remodelage osseux et subit des échanges permanents avec les tissus mous et la circulation générale.

C'est ainsi qu'à l'instar du calcium, les hormones et les protéines régulatrices du métabolisme osseux contrôlent le stockage ou le relargage du plomb (329).

B.4. Effets sur le rein :

Le saturnisme provoque une atteinte rénale le plus souvent réversible par destruction progressive des néphrons, fibrose interstitielle et évolution vers une insuffisance rénale avec hypertension artérielle. Le plomb provoquerait aussi des spasmes des artères rénales, responsable des poussées d'hypertension artérielle observées lors des grosses intoxications, même sans atteinte rénale. Une exposition chronique évolue progressivement vers une néphropathie interstitielle irréversible. Par ailleurs le plomb exerce un effet toxique sur l'axe rénine-angiotensine, ce qui accentue l'effet de la toxicité rénale (324).

B.5. Effets cardiovasculaires :

² Inhibition ALA-Deshydrogenase : Plombémie < 100 $\mu\text{g/l}$, élévation ALA-urinaire : plombémie >350 $\mu\text{g/l}$, élévation PPZ : plombémie > 200 $\mu\text{g/l}$.

Le Pb possède un effet direct dans les maladies cardiovasculaires associées au tabac. Avant l'âge de 65 ans, les fumeurs masculins ont un risque de mortalité plus élevé par une affection cardiaque ou un AVC que par un cancer (330).

Plusieurs mécanismes physiopathologiques possibles sur le système vasculaire ont été évoqués dont l'interférence avec le transport transmembranaire d'ions (Na^+ , K^+), l'interaction avec l'homéostasie calcique et/ou certains processus contrôlés par le calcium, action vasomotrice directe et potentialisation des stimulations orthosympathiques. Le rôle éventuel d'une interférence du Pb avec les systèmes rénine-angiotensine-aldostérone et kallikréine-kinine reste controversé (33, 34, 35).

B.6. Plomb et cancer:

Le plomb est faiblement mutagène mais il contribue à l'apparition des cancers (surtout pulmonaire) par libération de rayonnement de Polonium²¹⁰ (9). In vitro, il agit en synergie avec d'autres agents mutagènes (inhibe la réparation de l'ADN) et cancérogènes (331).

Il existe huit études cohortes sur la mortalité ou l'incidence des cancers chez les fumeurs et les travailleurs hautement exposés (fonderie de Pb ou de batterie) (332).

B.7. Effet sur le système reproducteur :

Une attention croissante a été accordée au cours des dernières décennies aux effets sur la reproduction masculine chez les fumeurs. L'exposition à des niveaux élevés, (Pb sanguin > 70 µg/dl) est associée à la stérilité masculine. Certaines études le confirment avec des concentrations plus basses (Pb < 50 µg/dl) (325).

B.7.a. Toxicité testiculaire : Pour une plombémie > 150 µg/l : diminution du volume des éjaculats, diminution du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes avec des formes anormales. Pour une plombémie > 200 µg/l : augmentation du délai pour concevoir.

B.7.b. Développement fœtal et grossesse : Risques augmentés d'avortement, d'accouchement prématuré (preuves suffisantes si plombémie > 250 µg/l et limitées si < 100 µg/l), risque augmenté de petits poids de naissance (preuves suffisantes si plombémie < 50 µg/l). Les plombémies maternelles et fœtales sont très voisines (passage placentaire) (333) .

C. Analyse :

Certains tests sont le témoin de l'exposition : plombémie, plomburie spontanée ou provoquée, plomb osseux. D'autres sont les témoins des répercussions sur l'organisme : ALA-urinaire, PPZ, et protoporphyrines libres (coproporphyrinurie...) (321).

C.1. Plombémie :

Le tabagisme (actif et passif) est capable d'augmenter la plombémie par la contamination main-bouche, la présence de Pb dans les cigarettes ou l'élévation de l'hématocrite entraînant une augmentation de la capacité de son transport par le sang (334). Le dosage dans le sang total est le meilleur indicateur d'exposition au Pb des semaines précédentes, lorsque l'exposition est stable, elle témoigne du tabagisme récent.

La plombémie ne mesure pas la charge corporelle (elle n'y représente que 1%). A distance de tout contact avec le Pb, elle sous-estime son pool et dans les jours qui suivent une contamination massive, elle le surévalue. Elle s'élève dès le début du tabagisme (1^{er} jour) et varie en fonction des pics d'exposition pour atteindre un état d'équilibre 3 mois après la prise de la première cigarette (330).

C.2. Plomburie spontanée :

Indicateur médiocre de l'exposition au Pb et de sa dose interne. Les prélèvements d'urine comportent, en outre, un risque majeur de contamination externe.

C.3. Plomburie provoquée :

Par l'EDTA calcicodisodique qui est un bon indicateur de la dose interne de Pb. Elle en reflète le pool biologiquement actif et permet d'identifier les individus qui peuvent bénéficier d'un traitement chélateur. L'épreuve de plomburie provoquée n'est, toutefois, pas sans danger, parce qu'elle entraîne une rapide redistribution du Pb qui pourrait aggraver ou faire apparaître des complications neurologiques et rénales de l'intoxication si un traitement chélateur n'est pas instauré immédiatement suite au test. Cet examen complémentaire ne pouvant être effectué que dans des centres médicaux spécialisés, il convient d'en limiter les indications (324).

C.4. Concentration osseuse du plomb :

C'est un excellent indicateur de la dose interne de Pb. Mesurée, *in vivo* par fluorescence X, dans l'os spongieux (ex. calcanéum) ce qui reflète le pool biologiquement actif ou dans l'os compact

(ex. zone médiane du tibia) qui est un indicateur de la charge corporelle totale de Pb. Cette technique appartient encore au domaine de la recherche (335, 336).

-Valeurs de référence :

-Plombémie : 41 µg/L chez le non-fumeur et 73µg/L chez le fumeur.

-Le dosage du plomb urinaire a peu d'intérêt en raison de ses fluctuations.

II.1.2.3. Mercure :

La combustion de cigarette provoque la formation de vapeurs et de particules de mercure (Hg) de diamètre compris entre 0,1 et 1 micron (337, 338).

A. Toxicocinétique:

Les vapeurs de Hg provenant du diméthylmercure contenu dans la fumée de cigarette diffusent facilement à travers la membrane alvéolaire et passent dans le sang : l'absorption est d'environ 80% (339). Une partie peut traverser la cavité nasale et remonter jusqu'aux bulbes olfactifs, puis gagner le SNC, par migration axonale, où il sera oxydé en ions mercuriques (Hg^{+2}), très peu diffusibles et qui sont piégés et s'accumulent dans le tissu cérébral provoquant des perturbations visibles à l'IRM comme la sclérose latérale amyotrophique (340, 341).

Une partie du mercure se fixe dans les reins, où il induit la synthèse de la métallothionéine, (petite protéine soufrée permettant le stockage et le transport de métaux comme le zinc) et une autre partie est oxydée dans le sang ou dans les cellules de Clara des poumons, donnant des ions mercuriques (342). Le Hg métallique franchit le placenta. Les ions mercuriques (Hg^{2+}) sont transportés de manière équivalente dans le plasma, complexés avec l'albumine, et dans les hématies, après liaison avec l'Hb et le glutathion. Les ions mercurieux (Hg^{+}) sont rapidement transformés en ions mercuriques dans le sang.

Etant donné la forte affinité de ces derniers pour les protéines soufrées, ils ne peuvent traverser facilement la barrière hémato-encéphalique (BHE) et le placenta. Ils s'accumulent dans les organes, particulièrement le foie et les reins (343, 344). Le cation méthylmercure se trouve à 90% dans les hématies fixés à l'Hb. Il traverse le placenta (liposoluble). Une partie traverse la BHE, par transport actif, après liaison avec la fonction thiolate du glutathion (345, 346), mais la plus grande partie suit un cycle entéro-hépatique (CEH) ; le foie l'excrète par la bile puis sera

réabsorbé à 80% au niveau intestinal (347). Il peut subir une déméthylation, donnant des ions mercuriques (348). La demi-vie du Hg est de 20 à 90 jours et >17 ans dans le cerveau (349).

B. Mécanisme d'action :

Le mercure a une grande affinité pour le soufre, il entraîne ainsi l'inhibition des protéines, des peptides et des acides aminés présentant des fonctions thiol (-SH). Les protéines inactivées peuvent être des enzymes, des récepteurs d'hormones et de neuromédiateurs, des protéines membranaires des organites cellulaires (mitochondries, lysosomes...) ou des transporteurs ioniques (Na^+/K^+ ATPase, canaux calciques) ou la tubuline et la myéline, ce qui provoque de graves perturbations dans la conduction de l'influx nerveux (350, 351).

D'autre part, il inhibe les systèmes de protection cellulaire contre les ERO (enzymes à zinc par compétition avec ce dernier) et provoque la lyse des membranes cellulaires en catalysant l'oxydation des phospholipides membranaires (352, 353). Il entraîne l'activation polyclonale des lymphocytes B et T et stimule l'immunité humorale et la production d'anticorps anti-ADN ce qui pourrait expliquer son rôle dans les atteintes rénales glomérulaires auto immunes (352) .

C. Effets de l'exposition prolongée au tabac :

Le mercure du tabac entraîne des effets sur le SNC (irritabilité, instabilité émotionnelle, tremblements, troubles mentaux, troubles de la mémoire et de la parole), les reins, des troubles du rythme cardiaque, inflammation et une décoloration des gencives. Les tests chez l'animal montrent qu'il peut entraîner des effets toxiques sur la reproduction ou le développement chez l'homme (354, 355).

D. Analyse:

Plusieurs types d'échantillons peuvent être prélevés et analysés. Le prétraitement se fait par minéralisation acide (H_2SO_4 , HNO_3) sans chauffage.

-Sang : on peut détecter le méthyl-Hg ou d'autres formes de Hg. La quantité du Hg présente dans le sang diminue de moitié tous les 3 jours au fur et à mesure qu'il diffuse dans d'autres organes.

-Urine : utilisée pour doser le mercure métallique et les formes inorganiques.

-Cheveux : analyse relativement complexe, peut détecter l'exposition chronique au méthyl-Hg.

-Autres : ongles, lait maternel, selles et air expiré (356, 357).

-Techniques de dosage : spectrophotométrie d'absorption atomique à atomisation électrothermique (four graphite) et correction Zeeman et spectrométrie de masse couplée à une torche à plasma (ICP-MS) (358).

-Valeurs de référence :

-Hg sang total:0,35µg/l chez le non-fumeur et 0,66µg/l chez le fumeur.

-Hg urinaire: 0,45µg/g de créatinine chez le non-fumeur et 0,59 µg/g de créatinine chez le fumeur (359, 360).

II.1.2.4. Cadmium :

La population générale est exposée au cadmium (Cd) dans la vie quotidienne, principalement par le régime alimentaire et la fumée de cigarette (fumeurs actifs et passifs) (361). Pendant des décennies, le Cd a été reconnu comme un facteur de risque induisant un dysfonctionnement multi organe (362, 363).

A. Toxicocinétique :

Après inhalation ou ingestion, le cadmium absorbé est transporté par le sang ; il est surtout présent dans les globules rouges (70%) sous forme liée à l'Hb. Son taux y est normalement très faible (<à 10 µg/l chez les sujets non exposés). En cas d'exposition prolongée, ce taux sanguin monte lentement et régulièrement jusqu'à un plateau, il baisse en fin d'exposition avec une demi-vie estimée de 40 à 80 jours. Le cadmium est distribué dans les organes. Il se concentre finalement 50 à 75 % de la charge totale dans le foie et les reins (33 % dans les reins) avec une demi-vie moyenne= 20 ans (364, 365). L'excrétion, très lente, est essentiellement urinaire. Il existe également une faible excrétion par les fécès, la sueur et la salive (366).

B. Effets sur le système reproducteur :

Il a été associé à une réduction de l'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH), une stéroïdogénèse modifiée dans des cellules granulososa isolées de rats ainsi qu'une réduction de la liaison aux gonadotrophines (366,368).

C. Effet sur le rein :

Le Cd est néphro-toxique et entraîne une protéinurie et une maladie coronarienne, même à faible niveau d'exposition. Il a été identifié dans les reins humains autopsiés, particulièrement dans le cortex rénal. Les mécanismes de sa néphrotoxicité sont bien étudiés, il provoque indirectement un stress oxydatif et par conséquent, un déséquilibre redox cellulaire et une génotoxicité qui affecte par la suite les organes et conduit à des pathologies diverses (369, 370).

D. Effet sur le système cardiovasculaire :

Le Cd a été inconsciemment lié à l'hypertension artérielle (371). L'augmentation de la concentration du Cd sanguin est associée significativement à une augmentation modeste de la pression artérielle chez des sujets non-fumeurs et ex-fumeurs. En revanche, aucune association n'a été observée entre la cadmiurie et la pression artérielle, et entre le Cd sanguin ou la cadmiurie et la prévalence de l'hypertension artérielle (372).

E. Effets sur le système endocrinien :

Il a été démontré que le niveau du Cd sanguin était associé à une augmentation de l'IMC, de la taille et de la circonférence des hanches chez les filles de 8 à 15 ans. Cependant, dans les modèles de régression incorporant divers métaux lourds, le niveau de Cd urinaire était inversement associé aux indices anthropométriques de l'obésité (373).

Des études de laboratoire ont confirmé l'influence complexe du Cd sur la physiologie du tissu adipeux et sur la pathogenèse de l'obésité en réduisant considérablement la taille de l'adipocyte et en augmentant la macrophagie dans la filtration du tissu adipeux blanc par une régulation ascendante de l'expression de MCP-1 dans la métallothionéine. Il diminue aussi significativement l'expression de l'adiponectine et de la leptine ainsi que la taille des adipocytes, chez les souris MT-null, qui est récupérée dans 6 semaines après le retrait de Cd (374).

Il existe une relation significative entre la prévalence du diabète type II et les indicateurs de l'exposition au Cd, ainsi qu'entre le Cd sanguin et l'hémoglobine glyquée (HbA1c) chez les hommes et les femmes, alors qu'aucun effet de la concentration de Cd sur l'insuline ou la résistance à l'insuline (HOMA-IR) n'a été observé (375, 376).

F. Analyse :

-Cd sanguin : indicateur d'exposition chez les fumeurs faiblement exposés mais aussi de la charge corporelle après l'arrêt du tabac (377).

-Cd urinaire : reflète l'exposition chronique et la charge corporelle, tant que la fonction rénale est normale, d'où l'intérêt de sa surveillance simultanée par les dosages de l'albumine de la β_2 microglobuline et de la Rétinol Binding protein (RBP). Une bonne corrélation existe entre le Cd urinaire, l'intensité de l'exposition au tabac et le risque d'atteinte rénale (378).

-Méthodes de dosage : SAA à atomisation électrothermique (four graphite) et correction Zeeman, source plasma à couplage inductif/spectrométrie de masse (379).

-Valeurs de référence :

-Cd sang total: < 1 μ g/l chez le non-fumeur et <2 μ g/l chez le fumeur.

-Cd urinaire: < 5 μ g/g de créatinine (380).

II.1.2.5. Benzène :

C'est un hydrocarbure aromatique monocyclique volatil provenant de la combustion incomplète de composés riches en carbone (tabagisme) (381). Le CIRC a classé le benzène comme **cancérogène avéré** pour l'homme (groupe 1) sur la base de leucémies observées dans des études épidémiologiques et animales (382). Le tabagisme actif et la fumée du tabac sont des cancérogènes avérés de la moelle osseuse (MO) (leucémie myéloïde) (383) .

A. Toxicocinétique :

L'absorption pulmonaire est importante à travers la barrière alvéolaire et dépend de la ventilation pulmonaire. Le benzène possède un faible coefficient de distribution, 30 à 60% du benzène inhalé passe rapidement dans la circulation sanguine. Il se fixe brièvement sur les lipoprotéines plasmatiques et les hématies, la demi-vie sanguine est de 15 à 20 heures. Il est réparti dans tout l'organisme (liposoluble) et se fixe et s'accumule dans les viscères riches en lipides : SNC, foie, rate, reins, surrénales, moelle osseuse. Il traverse le placenta (384, 385).

Le benzène est métabolisé dans la MO de façon complète et indépendante du métabolisme hépatique (les concentrations de phénol sont plus élevées que le catéchol et l'hydroquinone). La réaction catalysée par CYP_{2E1} le transforme en époxybenzène qui est spontanément réarrangé en phénol, lui-même métabolisé ultérieurement par le CYP_{2E1} en hydroquinone, converti dans la MO par la myéloperoxydase en benzoquinones, qui sont des substances hématotoxiques et génotoxiques pouvant être reconverties par la quinone oxydoréductase (NQO1) en métabolites

hydroxylés moins toxiques. L'aldéhyde muconique et l'hydroquinone sont responsables de l'hématotoxicité. Elle est plus importante chez les individus présentant une activité CYP_{2E1} forte et une (NQO1) faible (386,388). A dose élevée, le taux de glucuronide d'hydroquinone et d'acide muconique diminue. Les tissus contenant le plus de métabolites conjugués (sulfate de phényle, glucuronide d'hydroquinone et acide muconique) sont le sang, la MO, la cavité orale, le rein et le foie (6). La concentration des métabolites totaux dans la MO excède celle du sang (81,3 nmol/g contre 0,215 nmol/g). Le métabolisme peut être saturé et est induit par le phénobarbital, stéroïdes, trichloréthylène, éthanol et le benzène lui-même (389,391). Il est expliqué dans la **figure 17**.

Le benzène est principalement éliminé tel quel dans l'air expiré et sous forme de métabolites dans les urines. Une faible quantité de métabolites glucuroconjugués peut également être retrouvée dans les fèces après passage dans la bile (388, 392).

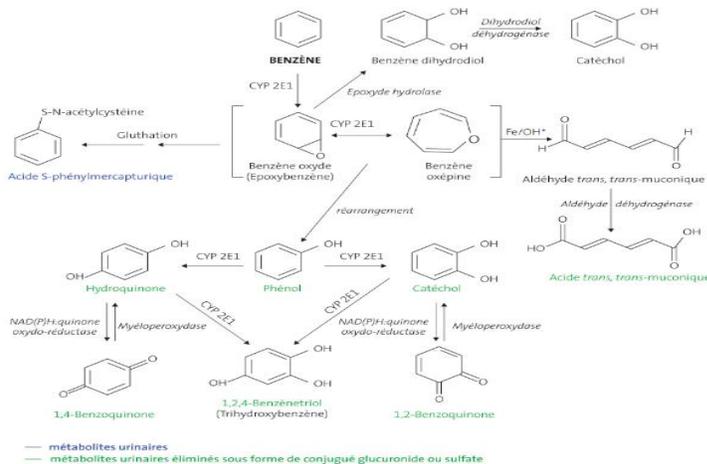


Figure 17: Métabolisme du benzène (393).

B. Mécanisme d'action toxique :

Le seuil de toxicité pour les hémopathies non malignes semble pouvoir être fixé, pour des groupes à 10 ppm ; toutefois cette valeur n'exclut pas la possibilité de survenue d'anomalie pour des expositions plus faibles.

La thrombopénie est le signe le plus précoce et le plus fréquent de l'intoxication. Une leucopénie ou parfois une hyperleucocytose, une anémie ou, beaucoup plus rarement, une polyglobulie

peuvent également être notées. La difficulté d'interprétation des anomalies modérées (liée à la variabilité intra-individuelle, interindividuelle et raciale des paramètres de la numération formule sanguine et à la difficulté d'en définir la normalité) justifie néanmoins une certaine prudence.

Ces anomalies évoluent dans la grande majorité des cas vers la régression à l'arrêt du tabac : elles ne seraient que très rarement le prélude à une hémopathie plus sévère (394, 395).

Le benzène a un pouvoir leucémogène pour des expositions extrêmement variables (<1 ppm à >100 ppm) (396). Une leucémie benzénique serait toujours précédée de troubles non malins ; plusieurs cas de leucémies après guérison d'épisodes antérieurs d'anomalies sanguines induites par le benzène ont été décrits. Le type myélocytaire est le plus fréquent. On a mis en évidence une relation dose-effet entre l'importance de l'exposition en ppm/mois et l'incidence des leucémies. Par contre, aucun lien n'a été trouvé entre l'apparition de leucémies et l'importance des pics maximum d'exposition (envisagés indépendamment de l'exposition cumulée), l'âge à la première cigarette, la durée du tabagisme et le délai écoulé entre la première cigarette et la survenue de la maladie. Plusieurs problèmes demeurent cependant non résolus ; différentes observations suggèrent la responsabilité du benzène dans d'autres types de leucémies : leucémies lymphoïdes chroniques, leucémies aiguës lymphoïdes, leucémies myéloïdes chroniques et leucémies aiguës myéloïdes non myélocytaires (397, 398).

C. Effet hématotoxique :

Spécifique de l'intoxication chronique après activation métabolique et formation d'intermédiaires toxiques (benzène époxyde, catéchol, 1-2-4 benzène triol, hydroquinone, 1-2- et 1,4-benzoquinone et muconaldéhyde) (399). L'apparente sélectivité pour le tissu hématopoïétique serait liée au transport et à la capacité d'accumulation dans la MO, ainsi qu'à la biotransformation par les peroxydases des métabolites hépatiques hydroxylés (400).

D. Effet sur la reproduction :

Les effets endocriniens et gonadiques n'ont pas été étudiés chez l'homme. Bien qu'il traverse le placenta, aucun effet sur le fœtus (exceptionnellement : anomalies chromosomiques) et aucune augmentation de l'incidence des malformations génétiques n'ont été associés à l'exposition au benzène (401).

E. Analyse :

-Benzène dans le sang : indicateur sensible et spécifique mais très dépendant de la qualité du prélèvement, il reflète l'exposition récente.

-Benzène air expiré : d'indication limitée compte tenu de ses nombreux obstacles techniques : mode de prélèvement non standardisé, conservation difficile, résultats dépendant du fumeur et de son débit ventilatoire.

-Métabolites urinaires:

- **Acide trans-trans muconique :** indicateur biologique de choix pour les expositions de 0,2 à 0,5 ppm (peu sensible en delà) (402, 403). Une consommation quotidienne de 40 cigarettes/jour produit une sécrétion urinaire d'acide t,t muconique équivalente à une exposition sur 8 heures de 0,02 ppm de benzène.
- **Acide S-phenylmercapturique:** marqueur de détoxification du benzène, très sensible et plus spécifique que l'acide t-t muconique. Très bon indicateur des expositions très faibles (404).

-Valeurs de référence :

-Benzène sanguin : inférieur à 500 ng/L chez les fumeurs et inférieur à 250 ng/L chez les non-fumeurs (405).

-Benzène urinaire : 2,75 et 7,5 µg/L chez les fumeurs et 0,5 µg/l non-fumeurs (406).

II.1.2.6. Thiocyanates :

Produits de détoxification des cyanures et des composés cyanogènes à partir du cyanure d'hydrogène et des nitriles formés lors de la combustion du tabac (271). Leur demi-vie d'élimination est de 10 à 14 jours et est idéale pour juger d'un tabagisme en cours et valider une longue abstinence. Sa négativité permet d'affirmer l'abstinence dans le mois précédent (407).

Les thiocyanates sont excrétés dans la salive, la sueur et les urines. Leur concentration est plus élevée dans la salive (du fait d'une sécrétion active) puis dans les urines et enfin dans le sérum par rapport aux non-fumeurs (408). L'élimination rénale très lente et s'accompagne d'une réabsorption plus importante chez les fumeurs (409).

Analyse : Ils peuvent être dosés dans tous les milieux biologiques par la méthode colorimétrique de Bowler modifiée par Dense. Ils sont plus stables dans le sang, les urines et surtout la salive (409).

Limites : Différentes études ont montré la très faible sensibilité et le manque de spécificité de ces marqueurs ainsi que l'absence de corrélation significative entre les concentrations sériques, salivaires et urinaires. Ils ont peu d'intérêt comme marqueur du tabagisme surtout pour le tabagisme passif (410). Une autre limite à l'interprétation du dosage des thiocyanates plasmatiques, urinaires ou salivaires est l'existence d'interférences avec les thiocyanates produits à partir de nitriles et d'autres composés cyanogènes d'origine médicamenteuse, industrielle et surtout alimentaire (411).

II.1.2.7. Autres marqueurs toxicologiques non spécifiques :

A. Arsenic : La présence d'arsenic (As) dans le tabac a été signalée à des concentrations moyennes de 0,151 µg/g de tabac dans des cigarettes canadiennes nationales (412, 413). Des concentrations de 0,250 µg/g de tabac ont été mesurées dans deux marques de cigarettes aux États-Unis et de 0,370 à 1,07 µg/g de tabac dans trois marques de cigarettes de contrefaçon correspondantes (414, 415).

Les études démontrent que l'exposition à l'As triple le risque de survenue de cancer du poumon et de vessie (416,418). Le tabac est associé à un risque significatif de développement des lésions cutanées qui est légèrement diminué après la prise en compte du métabolisme de l'As suite à sa méthylation altérée chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs (419) .

B. Nickel : La présence de nickel a été signalée à une concentration moyenne de 0,250 µg/g de tabac provenant de cigarettes nationales du Canada et à des concentrations moyennes de 1,2 à 1,8 µg/g de masse de tabac dans des cigarettes provenant du Pakistan (413, 420).

Une exposition professionnelle au nickel (mines de nickel) accompagnée de tabagisme double le risque de survenue d'un cancer de poumon par rapport une exposition tabagique isolée (421).

II.2. Marqueurs biologiques non spécifiques du tabagisme :

II.2.1. Numération formule sanguine (NFS) :

II.2.1.1. Globules blancs :

Le tabagisme est responsable d'anomalies de la formule leucocytaire en augmentant le nombre de globules blancs (GB) circulants et en modifiant leur sous populations. Une augmentation dose-dépendante est marquée pour les polynucléaires neutrophiles (PNN) (de 21 à 25 % par 20 cigarettes quotidiennes). Les PNN activés libèrent l'élastase et des (ERO) qui vont léser l'endothélium et majorer le risque de thromboses et d'athérosclérose. Chez les fumeurs, une élévation de GB de $1000 \cdot 10^6/L$ augmente le risque cardiovasculaire de 17 % (422).

Le tabagisme augmente le taux de monocytes circulants et leur adhésion à l'endothélium. La répartition de leur sous populations est modifiée même en cas de tabagisme modéré (423). Le taux de lymphocytes (T et B) et des marqueurs CD4 et CD8 augmente aussi de façon dose dépendante chez le fumeur (424,426). Il existe également une élévation du taux des polynucléaires éosinophiles (PNE) en cas de tabagisme indépendante de la dose fumée (424, 425).

Il faut attendre 1 an après l'arrêt du tabagisme pour une normalisation du taux des neutrophiles, et plusieurs années pour celle des monocytes et lymphocytes. Contrairement aux neutrophiles et aux lymphocytes où un arrêt de 24 heures est associé à une diminution du taux de 7 à 15% pour les neutrophiles et de 6 à 9 % pour les lymphocytes, une diminution des monocytes n'apparaît que chez les femmes (425).

II.2.1.2. Globules rouges et plaquettes:

On note chez les fumeurs une légère augmentation, du volume globulaire moyen (VGM), de l'Hb, de l'hématocrite et de la teneur globulaire moyenne en hémoglobine (TCMH) corrélés à l'intensité du tabagisme (427).

L'élévation de l'hématocrite et celle de l'Hb pourraient s'expliquée par l'hypoxie induite par l'HbCO. En effet, l'augmentation du nombre des globules rouges (GR) traduit une baisse de l'oxygénation du sang avec un taux de CO plus élevé (427). Tous ces facteurs contribuent à l'augmentation de la viscosité du sang des fumeurs connue pour majorer la stase vasculaire et induire une augmentation du risque de thrombose et d'athérosclérose (425).

Chez le fumeur, le taux de plaquettes est normal ou à peine diminué. Pour certains, la stimulation *in vitro* des plaquettes par le CO ou la nicotine, deux polluants de la fumée du tabac,

augmente l'agrégation plaquettaire, le renouvellement des plaquettes et diminue leur demi-vie (428).

Une exposition aiguë unique à la fumée de tabac engendre une activation des plaquettes et des prostaglandines (plus intense chez le non-fumeur que chez le fumeur). Les expositions répétées entraînent une réponse qui se rapproche de celle du fumeur (429).

Il existe chez les fumeurs une hypercoagulabilité due à l'augmentation du fibrinogène (0,34 g/l en moyenne) et la viscosité sanguine. Le taux de fibrinogène augmente avec la durée et l'intensité du tabagisme. L'activité fibrinolytique est diminuée (430). L'arrêt du tabagisme entraîne une diminution initiale rapide ; mais il faut attendre 5 ans pour retrouver les taux moyens du non-fumeur (431) .

II.2.2. Profil lipidique :

Le tabac est un facteur de risque reconnu de l'athérosclérose. En effet, il modifie les taux des lipides sériques quel que soit son mode de consommation, dans le sens de favoriser son développement (432).

Les fumeurs se distinguent des non-fumeurs par des paramètres lipidiques plasmatiques significativement différents : cholestérol total, triglycéride (TG), LDL, lipoprotéines (LP a).

Le rapport ApoB/ApoA1 est significativement plus élevé et le HDL est significativement plus bas (433). Ceci résulte d'une activité accrue de la lipase hépatique et de la lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT) induite par la nicotine ; les concentrations du cholestérol HDL varient directement avec l'activité de la lipase hépatique ainsi que la LCAT(434).

Les triglycérides sont significativement plus élevés chez les sujets fumant plus de 30 cigarettes/jour par rapport à ceux qui fument 5 à 10 cigarettes/jour (435). Une diminution significative de l'activité de la paraoxonase-1 est notée chez les fumeurs, en relation avec le nombre de cigarettes compromettant ainsi les mécanismes de défense antioxydante (436).

II.2.3. Stress oxydant :

Différents indicateurs sont utilisables pour diagnostiquer un stress oxydant chez l'homme, une mesure directe des radicaux libres (RL) est possible grâce à la résonance para-électronique (ESR ou RPE). Malheureusement cette technique n'est pas très sensible et, surtout, la demi-vie courte

des ERO est incompatible avec le temps d'une prise de sang et de son transport au laboratoire (437). On procède alors à des mesures indirectes des lésions oxydatives telles que le dosage des dérivés de la peroxydation lipidique dans le sang (diènes conjugués, hydroperoxydes et aldéhydes), des dérivés d'oxydation de l'ADN, réalisée dans des cellules circulantes isolées ou des biopsies, mais aussi dans l'urine où se retrouvent les composés oxydés (nucléosides ou bases) après leur excision par les enzymes de réparation, ou des dérivés d'oxydation des protéines (214, 438, 439).

On peut également apprécier les capacités antioxydantes de l'organisme par mesure plasmatique de vitamine E, vitamine C, bêta-carotène et le glutathion (baisse du rapport glutathion réduit/glutathion total et baisse du glutathion total par fuite du glutathion oxydé) (430).

PARTIE PRATIQUE

Objectifs

Le tabagisme touche les différentes tranches de la société. Il s'agit d'un problème de santé en expansion depuis plusieurs années et face à qui de nombreuses approches médicales, comportementales, sociales, psychologiques, économiques et législatives ont été menées. Malgré tous ces efforts collectifs et individuels, le nombre de fumeurs ne cesse d'augmenter et les conséquences sont de plus en plus lourdes. Il est donc important de suivre ces fumeurs en évaluant leur niveau de dépendance et d'imprégnation ainsi que les taux de toxiques du tabac accumulés dans leurs organismes et les perturbations biologiques qui en résultent.

Nous rappelons ici les objectifs de notre travail:

- 3) Décrire le taux de monoxyde de carbone dans l'air expiré et de la carboxyhémoglobine dans un échantillon de fumeurs actifs par rapport aux non-fumeurs.
- 4) Comparer ces paramètres toxicologiques dans les deux groupes et rechercher leur corrélation avec les habitudes tabagiques et le statut lipidique.

CHAPITRE I : Matériels et méthodes

I.1. Type, lieu et durée de l'étude :

Pour parvenir à nos objectifs, nous avons réalisé une étude transversale descriptive. Elle s'est déroulée au niveau du centre hospitalo-universitaire Dr.TIDJANI DAMERDJI de Tlemcen du mois d'Octobre 2017 jusqu'à Mars 2018.

I.2. Population de l'étude :

Notre population était constituée de 90 sujets dont 38 fumeurs actifs (cigarette et chicha) et 52 non-fumeurs pris au hasard dans plusieurs services du CHU de Tlemcen et comptait des patients, le personnel de santé ainsi que d'autres employés de l'enseigne.

Ce nombre reste relativement faible à cause de plusieurs contraintes rencontrées durant cette courte période, notamment un refus catégorique de participation à l'étude pour certain, la négligence d'autres par rapport aux conditions de prélèvement sanguin (à jeun depuis 10 heures) et enfin une impossibilité d'effectuer le dosage des paramètres lipidiques et hémobiologiques par défaut de réactifs au sein du laboratoire du CHU Tlemcen.

A été considéré comme fumeur actif tout sujet ayant consommé le tabac au moins une fois par jour, quel que soit le mode, et ce pendant 30 jours.

Tous les sujets des deux groupes ont été pris au hasard.

I.3. Critères d'inclusion:

Ont été inclus dans l'étude:

- Les sujets adultes (âge > 18 ans),
- Des deux sexes,
- Fumeurs actifs (selon la définition donnée au-dessus) et non-fumeurs,
- Ayant consenti librement d'y participer.

I.4. Critères de non-inclusion:

- Les sujets <18ans.
- Tout sujet ayant consommé le tabac depuis moins d'un mois.
- Les sujets exposés professionnellement au monoxyde de carbone ou aux sources de pollution par ce dernier.

I.5. Recueil des données :

La collecte des données a été faite de manière active auprès des participants ou par la distribution d'auto-questionnaire pour certains (**annexe 6**).

Les informations rassemblées dans le questionnaire portaient sur les éléments suivants :

- **Informations sociodémographiques** : sexe, âge, niveau d'éducation, statut professionnel, état civil.
- **Informations d'ordre clinique** : antécédents personnels médicaux, prise de médicaments.
- **Habitudes tabagiques pour les fumeurs actifs** : âge de la première cigarette, nombre de cigarettes fumées par jour et de tentatives antérieures d'arrêt, niveau de dépendance au tabac (appréciés par le test de FAGERSTRÖM). Ce test est l'outil le plus utilisé pour déterminer la dépendance psycho-comportementale du fumeur. Il comporte 6 questions simples dont les réponses permettent de réaliser un score en relation avec la dépendance à la nicotine. Le score obtenu varie entre 0 et 10 établissant plusieurs degrés de dépendance (peu ou pas de dépendance, faible, forte ou très forte dépendance).
- **Hygiène de vie** : Activité sportive, habitudes alimentaires, heures de sommeil, habitudes toxiques (alcool, drogues).
- **Résultats d'analyse:**
 - **Paramètres toxicologiques** : dosage du CO l'air expiré et de la carboxyhémoglobine.
 - **Paramètres biochimiques** : Cholestérol, Triglycérides, HDL, LDL, glycémie.
 - **Paramètres hémobiotiques** : NFS (Hb, GR, VGM, TCMH...).

Toutes ces informations ont été rapportées sur le logiciel SPSS « Statistical Package for the Social Sciences » version 21. L'analyse statistique descriptive a été utilisée pour le traitement des résultats.

-Les résultats quantitatifs ont été présentés sous forme de moyennes \pm l'écart-type.

-Les associations simples ou multiples entre les différentes variables qualitatives ont été testées au seuil de 5% au moyen des tests de comparaison de χ^2 .

-L'analyse de la variance (ANOVA) affinée par le test t de Student a permis de comparer les moyennes des variables quantitatives entre les différents groupes de la population de l'étude.

-La différence était significative pour $p < 0,05$.

I.6. Recueil des échantillons:

I.6.1. Mesure du taux de COE et de la carboxyhémoglobine :

Ces deux paramètres sont largement utilisés en pratique pour distinguer les fumeurs des non-fumeurs. En effet, la mesure du CO expiré (COE) est une méthode simple, immédiate et non invasive pour déterminer le statut tabagique. De plus, la corrélation entre le COE et l'HbCO est forte et linéaire.

Pour notre étude, nous avons utilisé un moniteur de CO de marque « SmokerLyzer® » (**figure 18**), fourni par Bedfont à seuil de différenciation de 6ppm que nous avons retenu dans notre étude qui affiche la concentration en CO ainsi que HbCO%. Grâce à un capteur électrochimique peut détecter jusqu'à 150 ppm et a une sensibilité de 1ppm.

Mode opératoire :

- Le test a été effectué au moins 30 minutes après la consommation de la dernière cigarette.
- Le sujet inspire profondément, tient son souffle environ 08 secondes, puis expire en continu par la bouche dans l'embout à usage unique de l'analyseur de CO (expiration calme de 5 à 10 secondes).
- Le taux de (COE) est indiqué en ppm (partie par million), la sensibilité du capteur est de 1ppm. L'écran du dispositif indique également le pourcentage de l'HbCO, qui donne la perte de capacité du transport de l'oxygène dans le sang. La corrélation de l'appareil pour CO et HbCO est forte et linéaire.



Figure 18 : CO –Oxymètre « SmokerLyzer® » (440).

Certains facteurs peuvent modifier l'élimination du CO comme le délai entre la mesure et la dernière cigarette fumée qui est un élément important en raison de la demi-vie courte du CO et le nombre de cigarette fumée depuis le réveil. Ils ont été pris en compte dans notre étude, le délai minimum été de 30 min.

Le sexe, la ventilation pulmonaire, l'activité physique et la période du nyctémère modifient également son élimination (441).

I.6.2. Bilan biochimique et hémobiochimique :

Chaque sujet de l'étude a bénéficié d'un prélèvement sanguin réalisé par ponction veineuse en vue du dosage des paramètres biochimiques et hémobiochimiques. Les prélèvements ont été effectués à jeun depuis au moins 10 heures dans des tubes secs, EDTA ou héparine en fonction du paramètre. Les prélèvements ont été directement acheminés (à 4°C), aux services de biochimie et d'hémochimie du laboratoire central du CHU de Tlemcen.

Tableau III: Tubes utilisés pour les différents dosages.

Tube	Paramètre
EDTA	FNS – Hémoglobine glyquée
Hépariné	Cholestérol – Triglycéride
Sec	HDL –LDL

CHAPITRE II : RÉSULTATS

II.1. Répartition de la population selon leur statut fumeurs/non-fumeurs :

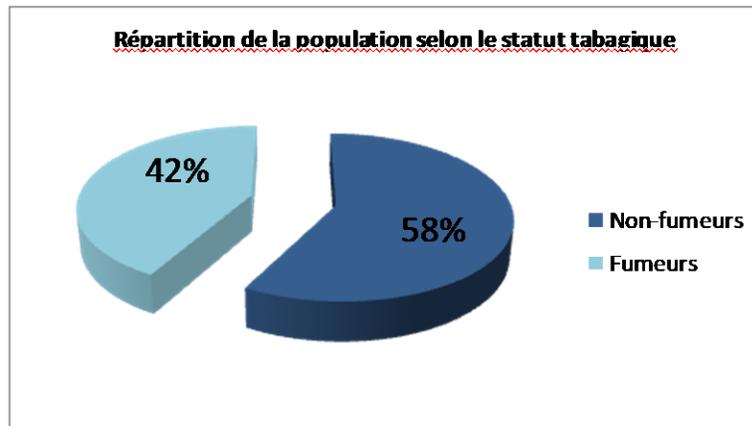


Figure 19: Répartition de la population selon leurs statut fumeur et non-fumeur.

Cette étude a été menée auprès de 90 sujets (13 femmes et 77 hommes), 38 d'entre eux étaient fumeurs soit 42% de la population générale, tous de sexe masculin.

II.2. Répartition de la population selon les critères sociodémographiques :

Tableau IV : Répartition de la population selon les informations sociodémographiques.

		Fumeurs	Non-fumeurs
Profession	Actif	76%	62%
	Chômeur	18%	26%
	Retraité	0%	7%
	Irrégulière	6%	5%
Etat civil	Marié(e)	36%	36%
	Célibataire	56%	61%
	Divorcé(e)	8%	0%
	Veuf(e)	0%	3%
Revenu	Bas	10%	10%
	Moyen	55%	48%
	Bon	35%	42%
Activité sportive	Oui	42%	51%
	Non	58%	49%
Niveau d'étude	Primaire	7.7%	1.3%
	CEM	32.2%	37.7%
	Lycée	12.1%	10.6%
	Université	48%	50.4%

Parmi les fumeurs, 76% étaient actifs professionnellement, 56% célibataires, 42% pratiquaient une activité sportive et 48% étaient universitaires.

II.3. Répartition des fumeurs selon les tranches d'âge :

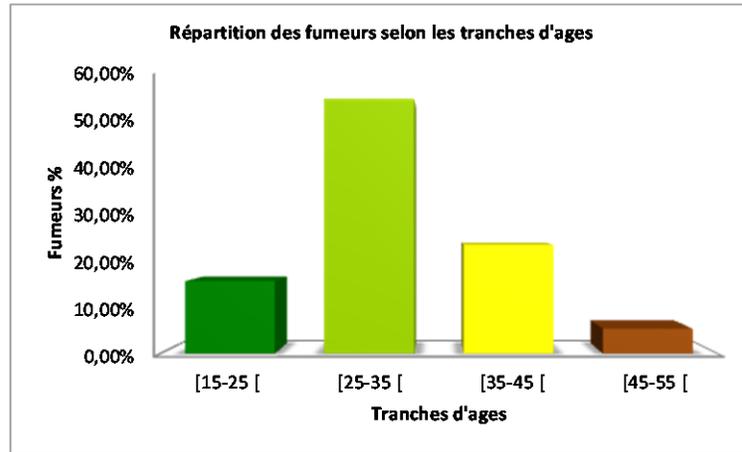


Figure 20 : Répartition des fumeurs selon les tranches d'âge.

La prévalence du tabagisme la plus élevée était chez les 25 à 35 ans (55,3%), et la moins élevée chez les 45 à 55ans (5,2 %). La moyenne d'âge des fumeurs était de $31 \pm 6,2$ ans.

II.4. Répartition des fumeurs selon l'âge d'initiation de tabagisme :

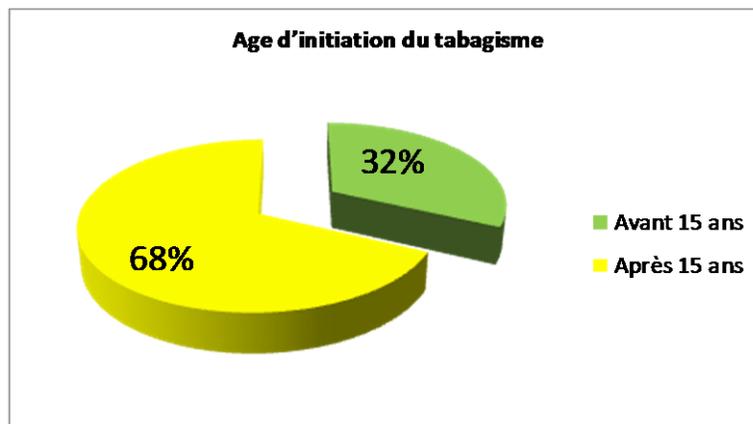


Figure 21 : Répartition des fumeurs selon l'âge de la première cigarette.

32% des fumeurs interrogés ont consommé leur première cigarette avant l'âge de 15 ans et 68% après cet âge, avec une moyenne de $16,2 \pm 2,5$ ans.

II.5. Répartition des fumeurs selon le type de tabac consommé :

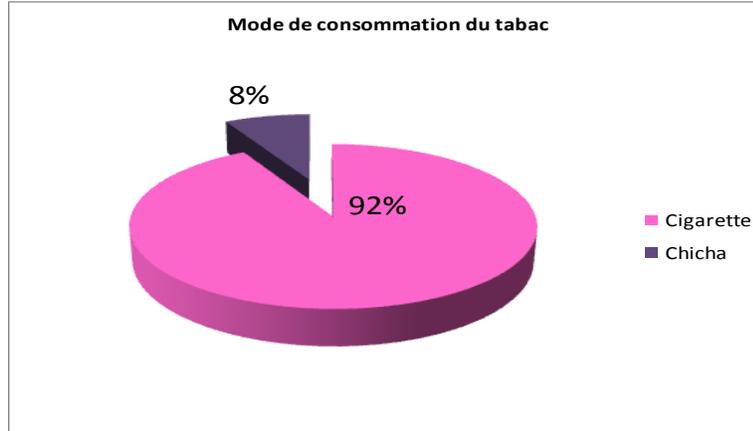


Figure 22 : Répartition des fumeurs selon le type de tabac consommé.

La majorité (92%) de notre population consommait des cigarettes, et 8% consommait la chicha.

II.6. Répartition des fumeurs selon le nombre de cigarettes consommées par jour :

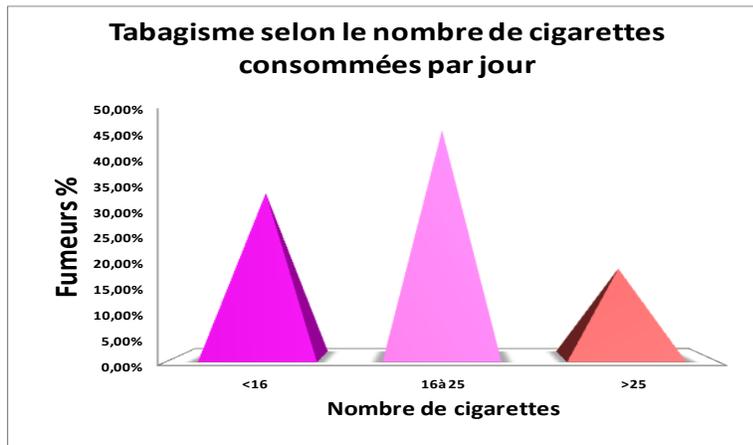


Figure 23 : Répartition des fumeurs selon le nombre de cigarettes consommées par jour.

Parmi les 38 fumeurs, 34,2% fumaient moins de 16 cigarettes par jour, 47,4% entre 16 et 25 et 18,4% fumeraient plus de 25 cigarettes par jour.

II.7. Répartition des fumeurs selon le nombre de paquets fumés par an :

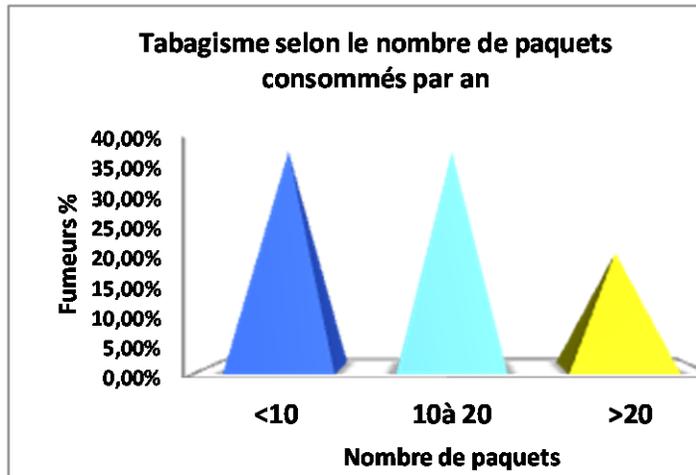


Figure 24 : Répartition des fumeurs selon le nombre de paquets fumés par an.

Parmi les 38 fumeurs, 39,5% fumaient moins de 10 paquets par an, 39,5% entre 10 et 20 paquets par an et 21% plus de 20 paquets par an.

II.8. Répartition des fumeurs selon les circonstances de début du tabagisme :

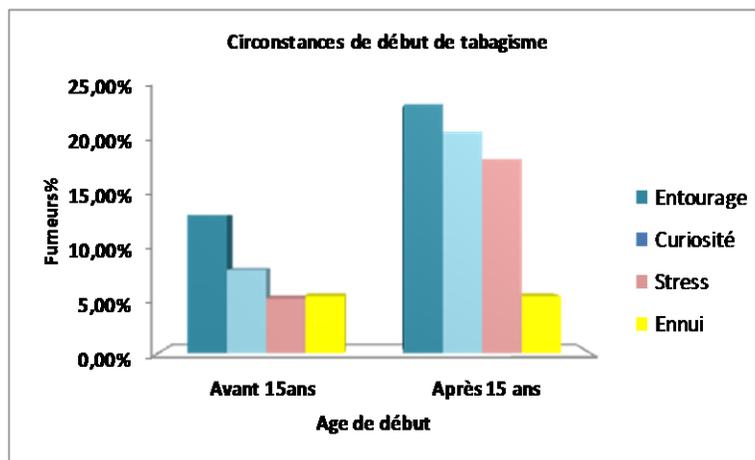


Figure 25 : Répartition des fumeurs selon les circonstances de début du tabagisme.

La cause la plus fréquente qui incite les jeunes à consommer le tabac était l'influence de l'entourage avec 36,7%.

II.9. Répartition des fumeurs selon leurs niveaux de dépendance :

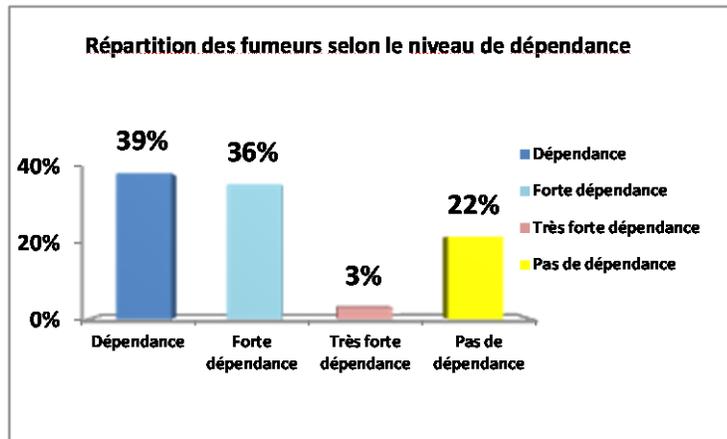


Figure 26 : Répartition des fumeurs selon leurs niveaux de dépendance.

Selon les résultats du test de FAGERSTRÖM, 39% des individus interrogés étaient dépendants à la nicotine, 36% étaient fortement dépendants, 22% avaient peu ou pas de dépendance et seulement 3% étaient fortement dépendants à la nicotine.

II.10. Répartition des fumeurs selon leurs pathologies :

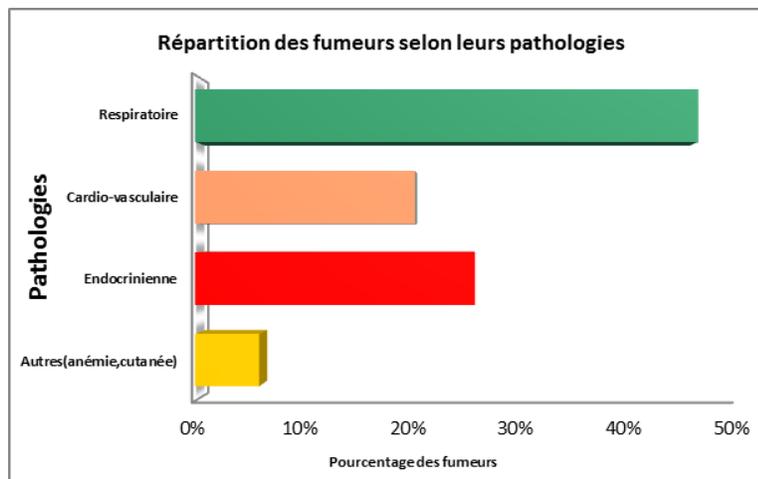


Figure 27 : Répartition des fumeurs selon leurs pathologies.

43,2% des fumeurs avaient des problèmes respiratoires, 13,6% endocriniens et 10,8% avaient des pathologies cardio-vasculaires.

II.11. Répartition des fumeurs selon leurs nombre de tentative d'arrêt de tabac:

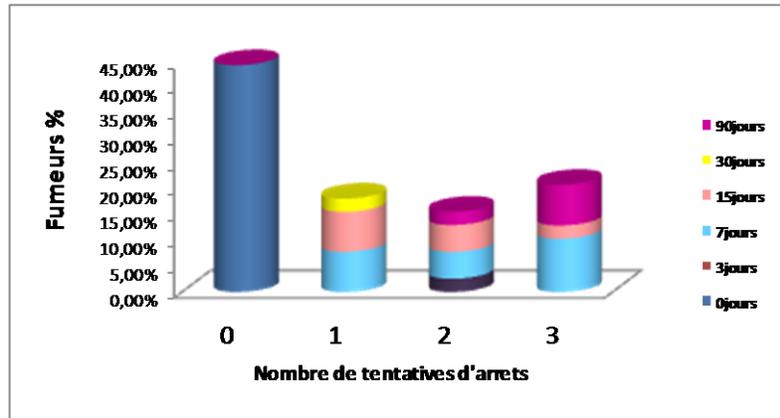


Figure 28 : Répartition des fumeurs selon leurs nombres de tentative d'arrêts de tabac.

44,7% de nos fumeurs n'ont jamais essayé d'arrêter de fumer, 55,3% ont au moins essayé une fois d'arrêter de fumeur avec des durée allant de 3 jours à 90 jours.

II.12. Résultats des mesures du monoxyde de carbone dans l'air expiré chez les fumeurs et les non-fumeurs :

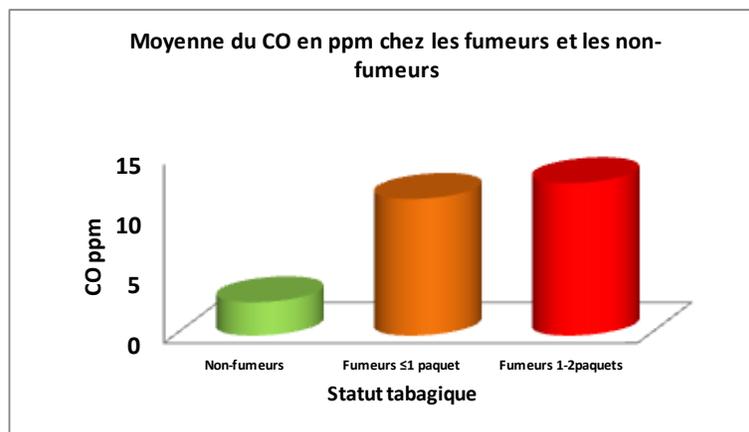


Figure 29 : Résultats des mesures du COE chez les fumeurs et les non-fumeurs.

La moyennes du CO chez les non-fumeurs était $2,8 \pm 1,4$ ppm, les fumeurs d'un paquet avait une moyenne de $11,5 \pm 2,56$ ppm, et ceux de un à deux paquet avait une moyenne de $12,83 \pm 2,1$ ppm.

II.13. Résultats des mesures de HBCO chez les fumeurs et les non-fumeurs :

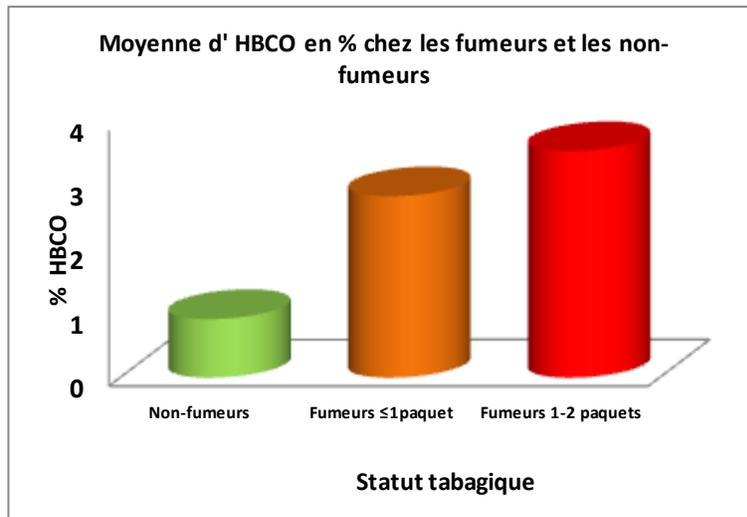


Figure 30 : Résultats des mesures de HBCO chez les fumeurs et les non-fumeurs.

La moyenne de l'HBCO chez les non-fumeurs était $0,92 \pm 1,017\%$ et $3,2 \pm 1,26\%$ chez les fumeurs avec $2,85 \pm 1,1\%$ (≤ 1 paquet) et $3,56 \pm 1,4\%$ (1-2 paquets).

II.14. Corrélation entre COE et nombre de cigarettes fumées par jour:

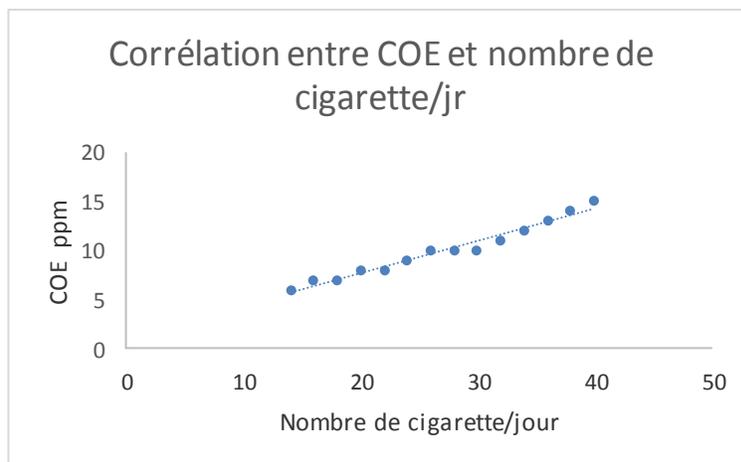


Figure 31 : Corrélation entre COE et nombre de cigarettes fumées par jour.

La corrélation entre le COE et le nombre de cigarettes fumées par jour était positive à partir de 10 cigarettes.

II.15. Corrélation entre HBCO et nombre de cigarettes fumées par jour:

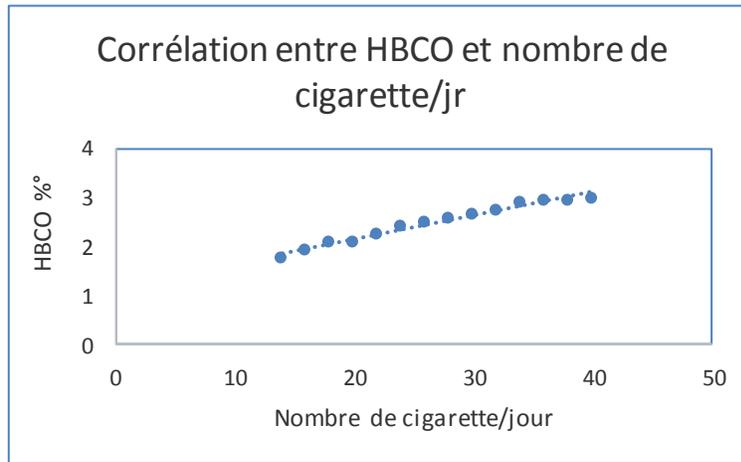


Figure 32 : Corrélation entre HBCO et nombre de cigarettes fumées par jour.

La corrélation entre l'HbCO et le nombre de cigarettes fumées par jour était positive à partir de 10 cigarettes.

II.16. Corrélation entre COE et HBCO chez les fumeurs de 1 paquet par jour:

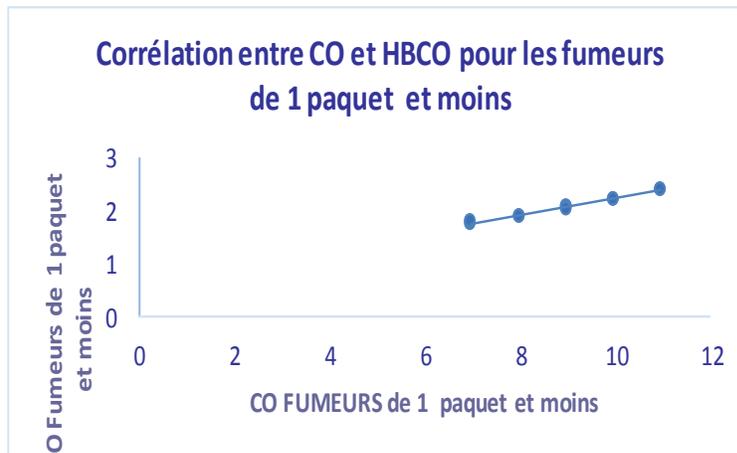


Figure 33 : Corrélation entre CO et HBCO pour les fumeurs de 1 paquet.

La corrélation entre le COE et l'HbCO chez les fumeurs de 1 paquet par jour était positive.

II.17. Corrélation entre COE et HBCO chez les fumeurs de 2 paquets par jour:

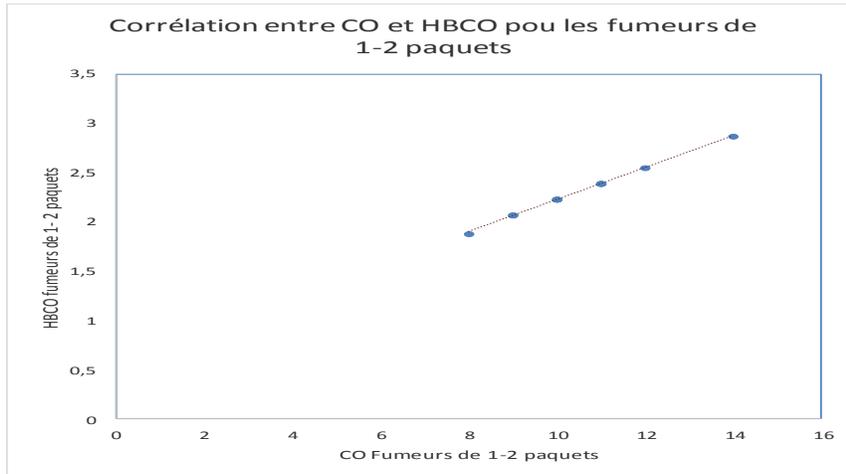


Figure 34 : Corrélation entre CO et HBCO pour les fumeurs de 2 paquets.

La corrélation entre le COE et l'HbCO chez les fumeurs de 1 paquet par jour était positive.

II.18. Moyennes des HDL chez les fumeurs et les non-fumeurs:

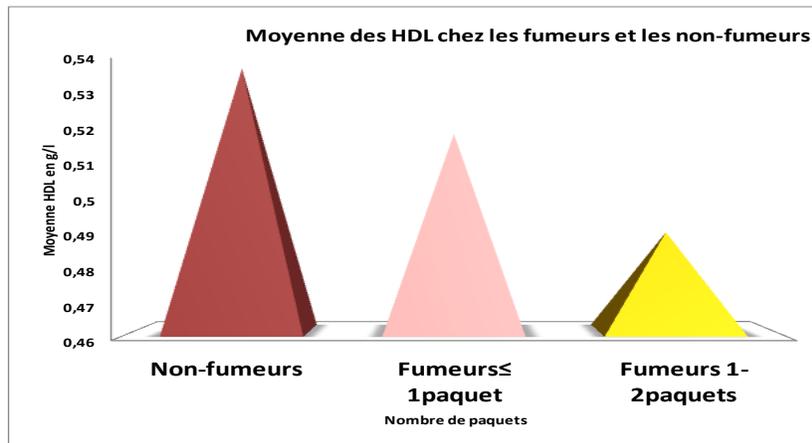


Figure 35 : Moyennes du HDL chez les fumeurs et les non-fumeurs.

La moyenne des HDL chez les non-fumeurs est de $0,54 \pm 0,13$ g/l, elle est de $0,52 \pm 0,12$ chez les fumeurs avec $0,52 \pm 0,15$ g/l (≤ 1 paquet) et $0,49 \pm 0,11$ g/l (1-2 paquets).

II.19. Moyennes des LDL chez les fumeurs et les non-fumeurs:

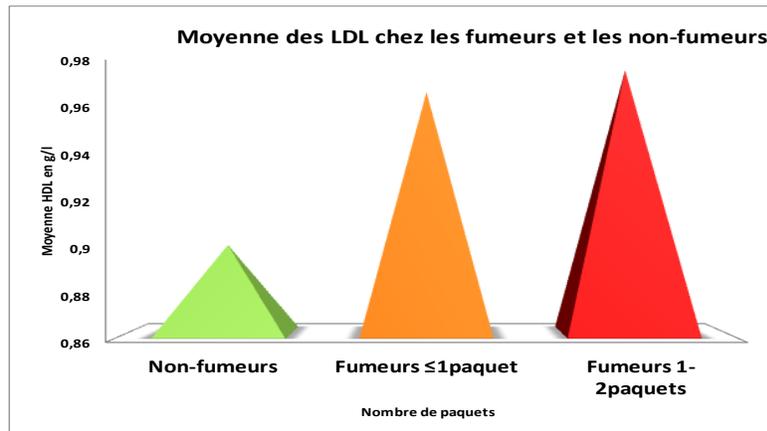


Figure 36 : Moyenne du LDL chez les fumeurs et les non-fumeurs.

La moyenne du LDL chez les non-fumeurs est de $0,90 \pm 0,23$ g/l, elle est de $0,98 \pm 0,23$ g/l chez les fumeurs avec $0,97 \pm 0,17$ g/l (≤ 1 paquet) et $0,98 \pm 0,22$ g/l (1-2 paquets).

II.20. Résultats des paramètres biochimiques et hématologiques chez les fumeurs et les non-fumeurs :

Tableau V : Résultats des paramètres biochimiques chez les fumeurs et les non-fumeurs.

	Fumeurs	Non-fumeurs
Cholestérol (g/L)	$1,65 \pm 0,39$	$1,5 \pm 0,39$
Triglycéride (g/L)	$1,08 \pm 0,56$	$0,91 \pm 0,48$
Glycémie (g/L)	$0,98 \pm 0,39$	$1,08 \pm 0,42$
Globules blanc($*10^3$) /uL	$6,26 \pm 1,64$	$6,26 \pm 1,60$
Globules rouges($*10^6$) /uL	$5,5 \pm 1,08$	$5,56 \pm 1,10$
Hémoglobine(g/dL)	$15,02 \pm 1,90$	$14,98 \pm 2,01$
Hématocrite	$49,01 \pm 15$	$49,01 \pm 14$

CHAPITRE III : DISCUSSION

Cette étude descriptive a été réalisée afin de déterminer le taux du COE chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. Elle a inclus 90 sujets dont 38 fumeurs d'où une prévalence de tabagisme de 42%, ce pourcentage est relativement élevé par rapport aux enquêtes réalisées sur des populations plus larges et pourrait être moins important en augmentant la taille de l'échantillon. En effet, les résultats d'une investigation réalisée par la caisse nationale des assurances sociales CNAS en juin 2017 ont montré une prévalence de 27,66% (2).

La consommation du tabac dans notre population était variable en fonction l'âge selon une relation inversement proportionnelle. Ainsi, nous avons constaté que sa prévalence est plus élevée dans la tranche d'âge de 25 à 34 ans, soit 55,3% et est moins élevée chez les plus jeunes de 15 à 24 ans (15,8 %) seulement, elle diminue progressivement avec l'âge pour atteindre 23,7% chez les sujets de 35 à 44 ans et 5,2% chez les ceux dont l'âge est de 45 à 55ans. Les mêmes observations ont été rapporté par la CNAS avec une prévalence de 27,6% chez les 25 à 34 ans (2) et par Bouchareb à Oran où la proportion des fumeurs avait diminuée fortement avec l'âge à partir de 55 ans et au-delà de 65 ans.

Les résultats d'études au Maroc ont montré que la tranche d'âge de 35 à 44 ans est la plus touchée avec une prévalence de 44,7% à Casa Blanca (442).

Plusieurs études dans le monde ont montré que le tabagisme chez les séniors est inférieur à celui des plus jeunes (183). L'eurobaromètre a indiqué une diminution à partir de l'âge de 30 ans et en particulier au-delà de 50 ans, ce qui pourrait être expliqué par le changement du statut familial, et chez les femmes cela est probablement lié, en partie, aux grossesses et à la présence d'enfants en bas âge au sein des foyers (443). D'ailleurs, le tabagisme concerne 56% des célibataires de notre population contre 36% des mariés. Des études marocaines ont montré aussi que les célibataires fument plus que les mariés (442).

Par rapport à la prédominance masculine des fumeurs dans notre étude, il est à signaler que la population algérienne fortement attachée aux traditions arabo-musulmanes, qui sont hostiles à la consommation du tabac par les femmes, la totalité de nos fumeurs étaient des hommes.

Cette majorité masculine a été prouvée dans plusieurs autres études algériennes qui révèlent que 98% des fumeurs sont des hommes dans un enquête réalisée dans la wilaya d'Oran (75) et que

parmi les 27,66% fumeurs recensés par l'étude de la CNAS, 25,8% sont de la gende masculine (2). Berrouiguet et al, ont trouvé une prévalence de tabagisme de 0,3% chez les femmes dans la wilaya de Tlemcen (183).

Contrairement au pays européens, cette tendance de minorité tabagique féminine s'observe dans plusieurs pays arabes et africains mais avec des pourcentages plus élevés que celui en Algérie (10% en Jordanie, 7% au Liban 3% en Tunisie et 3,3% au Maroc) ce qui pourrait être dû aux comportements socioculturels différents, à la liberté des femmes et à l'attitude générale vis-à-vis du tabac dans ces sociétés (444,446).

76% de nos fumeurs étaient actif professionnellement, 6% avaient un travail irrégulier et 18% étaient en chômage. Les résultats de l'enquête réalisée par la CNAS révèlent que le niveau de tabagisme est de loin plus élevé chez les actifs avec 53,7%, suivi par les catégories particulières avec un taux de 19,4%, les retraités avec 15,8% et les étudiants avec 11% (2).

De nombreuses études ont démontré que les personnes sans emploi fumeraient davantage comme celle rapporté par Fakhfakh et al en Tunisie (447). L'eurobaromètre établi un lien très fort entre la situation de chômage et le tabagisme (53,2%) (448). Notre étude n'a pas pu mettre en évidence cette théorie, selon nos résultats 18% seulement des chômeurs fument vs 26% des chômeurs non-fumeurs, cette discordance est sûrement due au faible nombre de sujets pris en compte dans notre étude.

Dans la présente étude, nous avons prouvé statistiquement que les individus faiblement instruits fument davantage que ceux dont le niveau d'instruction est élevé (52% des fumeurs ont un niveau élémentaire et 50% des non-fumeurs sont des universitaires avec $p=0,04$). Nos résultats concordent avec l'étude de la CNAS qui a démontré que 26,3% des fumeurs quotidiens ont un niveau d'éducation secondaire, tandis que les universitaires et ceux qui ont un niveau moyen ont une fréquence égale à 21% et le primaire représente 7,8% (2). De même qu'avec les études de Fakhfakh et al et de Kouasssi qui ont prouvé aussi que le tabagisme était plus répandu en milieu rural chez les hommes ayant le plus faible niveau d'études et appartenant aux classes sociales défavorisées (446, 447).

Ainsi, les personnes instruites, sont plus conscientes des conséquences du tabagisme et donc plus aptes à résister à son attrait et à répondre favorablement aux messages de sensibilisation anti-tabac (449).

On a constaté que 42% des fumeurs de notre étude pratiquaient une activité sportive régulière et avaient une bonne hygiène de vie vu qu'ils sont encore jeunes.

L'âge d'initiation au tabagisme dans notre population montre que 32 % des fumeurs ont débuté avant l'âge de 15 ans et 68% après cet âge avec une moyenne de $16,2 \pm 2,5$ ans. Ces résultats se situent dans la fourchette observée dans plusieurs études algériennes qui ont montré que 71,25% des fumeurs algériens débutent entre 10 et 19 ans (75). En 2017, la Tunisie, le Maroc, la France et l'eurobaromètre ont rapporté les moyennes d'âges de: $16,5 \pm 2,3$ ans, $17 \pm 1,8$ ans, $15,6 \pm 2,4$ ans et $17,6 \pm 2,1$ ans respectivement (445, 450).

Le tabagisme est un comportement qui s'acquiert à un âge de plus en plus jeune, il débute généralement avant l'âge de 18 ans, en raison de sa facilité d'accès, son prix très abordable, même pour les sans-emploi, et son expansion dans la société. Le début du tabagisme actif à l'âge adulte est rare. Sachant que les adolescents constituent une population très vulnérable et à haut risque de toxicomanie, il est important de les cibler, ainsi que les enfants, dans les campagnes de prévention et de sensibilisation (442).

Concernant les facteurs influençant le tabagisme, notre travail a souligné la part de responsabilité de l'entourage dans l'initiation de ce dernier chez les jeunes avec 36,84 %. En effet, la cause la plus fréquente déclarée par les fumeurs interrogées dans notre étude était l'influence de leur l'entourage (parents, amis, collègues,...) quel que soit l'âge du sujet. D'autres études ont abouti au même résultat (451).

La curiosité vient en deuxième position chez 28,95 %, suivi du stress (23,68%) et de l'ennui 10,53 % qui incitent les jeunes d'aujourd'hui à consommer du tabac, ces données ont été prouvées par plusieurs études (452,455).

Dans une étude tunisienne le stress a été classé comme premier facteur incitant l'initiation du tabagisme (55 %), suivi du plaisir à fumer. L'influence de l'entourage était en 3^{ème} position.

Nos fumeurs consommaient majoritairement des cigarettes (92%). Un faible pourcentage était noté pour les consommateurs de chicha (8%) par rapport aux données de la littérature. Ceci est peut-être dû à un échantillon faible dans notre étude. En effet, l'enquête de Bouchareb à Oran a démontré que 20% de la population fumait le narguilé (75). L'utilisation des cigarettes est majoritaire en raison d'une accessibilité et d'un usage facile pour le consommateur sans aucune nécessité de préparation préalable du dispositif comme la chicha et aussi du fait de la facilité d'utilisation des cigarettes et leur taille réduite, ce qui rend leur usage simple et pratique dans n'importe quel endroit et position corporelle. Ces résultats concordent avec ceux de Nedjari et Bennani qui indiquent que la cigarette industrielle reste le principal mode de consommation du tabac et le plus répandu dans plusieurs pays surtout chez les moins de 60ans. Au-delà de cet âge et dans certains pays, les séniors restent fidèles aux modes de consommation plus traditionnels comme les cigarettes roulées en Syrie, la chicha au Liban, le Snus en Suède et la chemma en Algérie (456).

Près de 50% de notre population consommait 16 à 25 cigarettes par jours, 34% fumaient moins de 16 cigarettes par jour et seulement 18% consommait plus de 25 cigarettes. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par l'enquête menée par la CNAS où 50,7% fument entre 10 et 20 cigarettes par jour et seulement 5,6% fument 31 cigarettes ou plus par jour (2).

Sachant qu'un paquet contient 20 cigarettes, on a déduit alors le nombre de paquets consommés par année : < 10 paquets pour 15 fumeurs (39,47 %), entre 10 et 20 paquets pour 15 autres fumeurs (39,47 %) et > 20 paquets pour 08 fumeurs (21,06 %).

Les fumeurs algériens consomment en moyenne 15,3 cigarettes par jour, ainsi ils fument beaucoup plus que les européens (13,5 cigarettes par jour) et les québécois (11 cigarettes par jour). L'évaluation du tabagisme chez les lycéens à Oran a montré une moyenne de 9 cigarettes par jours (457).

Durant les années 70 et 80, les algériens consommaient de plus en plus de tabac : 7,7% en 1978 et 17,7% en 1987. Cependant à partir des années 90, la prévalence était plus élevée mais elle varie peu en une décennie : 28,68% en 1997 et 27,66% en 2017(9).

Contrairement aux pays industrialisés où la prévalence a reculée de 6 point entre 2005 et 2015 dans l'union européenne en raison des taxes imposées sur les produits du tabac et des nombreux programmes de préventions méthodiques menés depuis de nombreuses années (15).

Comme l'Algérie, nombreux pays en voie de développement ont connu une augmentation de la consommation du tabac. En Egypte et au Kenya, la consommation de cigarettes augmenterait de 8% par an. L'Indonésie, le Bangladesh et les Philippines enregistrent respectivement 47 %, 38 % et 35 % d'hommes fumeurs sans aucun progrès entre 1990 à 2015. L'OMS prévoit une augmentation de près de 40% d'ici 2025 par rapport à 2015 en Afrique (87). Cela pourrait s'expliquer par une croissance démographique accrue par rapport aux pays développés (entre 1971 et 1998, le taux d'accroissement était de 2,8%), une insuffisance d'informations sur les réels dangers de tabac et une négligence de l'application des mesures de lutte contre le tabagisme (87).

Afin d'évaluer la dépendance au tabac, nous avons effectué le test de FAGERSTRÖM. Ses résultats ont montré que 20% des fumeurs sont peu ou pas dépendants, 39% sont dépendants, 36% présentent une forte dépendance et seulement 3% sont très fortement dépendants. Ces résultats concordent avec ceux obtenus par Bouchareb en Algérie (2015) et de Maatouk en Tunisie (458). La France rapporte un pourcentage de 47% des fumeurs dépendants, 14% fortement dépendants et 33% avec une dépendance moyenne (24).

On a remarqué que la durée du tabagisme et le nombre de cigarettes fumées par jour est variable : La moyenne d'années fumées chez les peu ou pas dépendants était $10,33 \pm 5,56$ ans, alors qu'elle est de $20,79 \pm 12,13$ ans chez les dépendants, on en déduit pour un $p=0,03$ qu'il existe une différence significative entre ces deux groupes. Le nombre d'années influence le niveau de dépendance, de même que le nombre de cigarettes fumées par jour. En effet, dans notre étude ceux qui fumaient plus de 16 cigarettes par jour étaient tous dépendants à la nicotine avec des intensités variables (dépendants, fortement dépendants et très fortement dépendants). Notre résultat concorde partiellement avec le rapport du Surgeon General des États-Unis, publié en 1994, qui indique que le processus de dépendance s'étale sur deux ou trois ans et, en général, un jeune doit avoir fumé au moins 100 cigarettes au cours de sa vie avant d'être dépendant (459).

Des études plus récentes suggèrent que la dépendance au tabac pourrait survenir beaucoup plus tôt, avant même l'usage quotidien et après quelques cigarettes seulement pour certains fumeurs (460). En réalité, le tabac ne réagit pas seulement avec la physiologie de l'individu mais aussi avec sa raison, ses états affectifs et son environnement social.

De plus le test d'évaluation de la dépendance à la nicotine de FAGERSTRÖM n'inclus guère dans ses questions le nombre d'années d'usage de tabac, les questions qui pèsent sur le score sont essentiellement en rapport avec le délai entre le réveil et la première cigarette et nombre de cigarettes par jour.

Aucun des fumeurs de notre étude n'a déclaré avoir des conduites addictives conjointement au tabagisme, Bouchareb a noté 4 cas de consommation de cannabis dans son enquête à Oran (75).

Cependant une poly-consommation de substances psycho-actives est fréquemment retrouvée surtout chez les jeunes, selon le baromètre français, 11,6% des jeunes de 20 à 24 ans consommaient du tabac et du cannabis, une association alcool-tabac était très répandue tout âge confondu. Les facteurs associés à ces pratiques étaient l'âge jeune, le sexe masculin, les situations de chômage tandis que l'inscription dans des études supérieures apparaissait plutôt être une situation éloignant les jeunes adultes des différentes formes de poly-consommation (461).

Environ 43% des fumeurs souffraient de maladies respiratoires, 13,6% avaient des pathologies endocriniennes (diabète, maladies thyroïdiennes), 10,8% avaient des problèmes cardiovasculaires et 32,4% se sont déclaré sains. Plusieurs études dans le monde ont incriminé le tabagisme comme facteur de risque des maladies respiratoires, cardiovasculaires et endocriniennes comme le diabète (180,182, 188, 209,211).

Notre étude s'est déroulée dans un espace-temps réduit, nous n'avons pas pu vérifier si le tabac était à l'origine de ces pathologies.

En analysant le sevrage et les tentatives d'arrêt dans notre population de fumeurs, on a noté que 17 fumeurs n'ont jamais essayer d'arrêter de fumer, ce qui représente environ 44,8% de la population, alors que 55,2% ont fait 1 à 3 tentatives d'arrêt avec des durées allant de 3 jours minimum jusqu'à 3 mois maximum et ce volontairement, sans recours aux médicaments ou à l'aide psychologique.

Des tentatives d'arrêt ont été retrouvées chez 75,5 %, 50% et 66% des étudiants tunisiens, marocains et algériens respectivement (462, 463). Hammond et al (2004) ont montré que beaucoup de fumeurs n'ont pas conscience des différentes méthodes efficaces de sevrage tabagique et qu'ils sous-estiment leurs effets (464). En Europe, les jeunes de 15 à 30 ans sont les moins nombreux à envisager l'arrêt du tabac (52,1% vs 60,2% des plus de 30 ans) et ils sont également les moins nombreux à avoir déjà essayé d'arrêter de fumer volontairement pendant au moins une semaine (61,7 % vs 73,0% des plus de 30 ans) (448).

Environ 35% de nos fumeurs ont exprimé leur souhait d'arrêter de fumer par peur des maladies engendrées par le tabac, 29% sont encouragés par leurs entourage et 15% à causes de complications de santé.

Le syndrome de sevrage qui vari d'une personne à une autre, rend l'arrêt du tabac de plus en plus difficile, ce dernier débute en quelques heures et est de plus en plus intense dans les 24 à 48 heures et dure environ quarte semaines voire plus, ce qui pousse le fumeur à céder à la cigarette. Durant les premières semaines d'obstination, les symptômes de manques se manifestent par un besoin urgent de fumer, agressivité, irritabilité, anxiété, déprime, insomnie, fatigue, manque d'énergie et une prise de poids (11).

Des données du Royaume-Uni et des Etats-Unis ont indiqué que seule une très faible proportion de fumeurs de cigarettes arrêtent de fumer chaque année pendant 1 an ou plus (465). Jarvis (1997) a estimé que les chances de réussite d'arrêt du tabac d'un fumeur britannique lors d'une tentative sans assistance, étaient comprises entre 0,5 et 3% (465). Les données du département de la santé et des services sociaux américains estiment que chaque année, seulement environ 3 à 5% des fumeurs américains réussissent à arrêter de fumer sans assistance. Ces statistiques américaines ont été confirmées par une analyse de la rechute parmi les fumeurs non traités (466).

Les jeunes sont de plus en plus conscients des conséquences néfastes du tabagisme sur la santé. 58% de nos fumeurs connaissent les dangers du tabagisme, et 64% ne savent pas réellement la composition du tabac.

Cette connaissance était nettement influencée par le niveau d'étude. Ce niveau de connaissance est proche de celui des fumeurs congolais, 63% d'entre eux disent être informés des réels dangers engendrés par le tabac mais la majorité ne connaît pas la composition de celui-ci.

Selon l'eurobaromètre, une grande majorité (93,3%) se sent «bien informés» sur le tabac, le niveau de crainte des maladies liées au tabagisme actif apparaît particulièrement bas parmi les fumeurs de 15 à 19 ans (seulement 40,7% déclarent craindre « pas mal» ou « beaucoup » les maladies liées au tabac), mais augmente rapidement pour atteindre 59,1% des 26 à 30 ans (448).

La mesure du monoxyde de carbone dans l'air expiré (COE) a été réalisée dans notre étude à l'aide d'un CO-Oxymètre (SmokerLyser®). Il s'agit d'une méthode simple, rapide et non invasive qui nous a permis de déterminer le statut tabagique de nos sujets. Nous avons noté pour chaque individu le délai entre la mesure du COE et la dernière cigarette fumée (30 minutes au minimum), c'est un élément important en raison de la demi-vie courte du CO.

Chez les fumeurs de ≤ 1 paquet par jour, nous avons noté une moyenne de COE de $11,5 \pm 2,65$ ppm et une saturation en HBCO de $2,85\% \pm 1,1$. En Europe ce taux atteint 16,5 ppm chez les fumeurs et 14,8 ppm chez les fumeuses (467).

En pratique tabacologique, un seuil (cut-off) de 8 ppm est retenu, il témoigne d'un tabagisme dans les heures précédant la mesure en dehors des certaines pathologies pouvant modifier les taux de COE : asthme, BCPO, anémie hémolytique, diabète type I ou type II (augmentations jusqu'à 8ppm).

Chez les fumeurs de 1 à 2 paquets, nous avons trouvé une moyenne de COE supérieure à la précédente et qui est égale à $12,83 \pm 2,1$ ppm avec une saturation en HBCO de $3,56\% \pm 1,4$.

Statistiquement, il n'existe pas une différence significative entre les fumeurs de moins 1 paquet et ceux fumant 1 à 2 paquets COE. Nous n'avons trouvé aucune étude sur la comparaison du taux de COE chez les fumeurs de différents stades. De plus, l'absence de différence significative pourrait être due au nombre de sujet limité dans notre étude.

Il est important de signaler que l'intervalle de temps entre la dernière cigarette et la mesure du COE avait une grande influence sur les résultats. En effet, certains fumeurs n'ayant pas fumé depuis des heures (toute la nuit) avaient des taux bas par rapport à ceux qui avaient fumé moins d'une heure avant la mesure. La plus part des mesures effectuée était dans la matinée ce qui peut représenter un biais d'interprétation des résultats. (COE moins d'une heure = $11,41 \pm 2,36$ ppm, COE plus de deux heures = $10,11 \pm 1,72$ ppm). Toutefois, cette différence n'était pas significative.

Les fumeurs de chicha de cette étude avaient des taux presque similaires à ceux des fumeurs des cigarettes industrielles ($\text{COE}=10,6\pm 2,79$ ppm et $\text{HbCO}=2,33\% \pm 0,47$). Notre résultat rejoint celui de nombreuses études qui ont révélé qu'il n'y avait pas de différence significative entre le taux de COE chez les fumeurs de cigarette et de chicha (83).

Des études ont montré qu'il existe une relation significative entre le taux de HbCO et la consommation journalière de tabac, ainsi on peut estimer qu'une consommation de 10 g/jour entraînera une HbCO moyenne de 3,7%, celle de 40 g/jour une HbCO de 9% (468, 32). La corrélation entre le COE et le HbCO est forte et linéaire. Dans notre étude, elle est positive entre COE et nombre de cigarette/jour et HbCO et nombre de cigarette/ jour à partir de 10 cigarettes

Il s'avère donc important d'utiliser le CO-Oxymètre en tabacologie et en toxicologie comme un examen de pratique courante et un test routinier afin de distinguer les fumeurs selon leur statut et donc leur prise en charge mais aussi pour les sensibiliser. Le fumeur peut lire directement et facilement le résultat sur l'appareil et se rendre compte de la gravité de sa situation et du degré de son imprégnation par le monoxyde de carbone qui est un excellent marqueur indirect du tabagisme et l'un des composés les plus toxiques du tabac puisque son action se traduit sur le transport, le transfert et l'utilisation de l'oxygène dans tous les tissus de l'organisme et par conséquent, les atteintes toxiques sont multiples et additionnelles principalement par hypoxie, anoxie et stress oxydant.

Chez les non-fumeurs de notre population, nous avons noté une moyenne de COE de $2,8\pm 1,4$ ppm et une moyenne HbCO de $0,92\% \pm 1,17$. Dans la littérature, un taux moyen inférieur à 1% est habituellement noté chez les non-fumeurs (295). Il existe alors une différence significative entre les fumeurs et les non fumeurs pour ces deux paramètres COE et HbCO avec un $p=0,04$ et $p=0,03$ respectivement.

Nos résultats collent parfaitement avec les valeurs seuils admises par plusieurs études : 3ppm pour Cropsey et al et 5ppm pour Low et al (469).

Dans les études sur le tabagisme, les seuils varient de 3ppm à 10ppm chez les non-fumeurs. Cette différence est due à certains éléments qui peuvent modifier le taux de CO en prenant en compte des populations plus larges chez qui on retrouve des sportifs de haut niveau où la clairance respiratoire du CO est accélérée ce qui explique les seuils bas. On y retrouve aussi des asthmatiques, des patients atteints de BCPO, d'anémies hémolytiques, de diabète type I ou II où on retrouve des augmentations jusqu'à 8ppm expliquant les seuils élevés (301, 470, 471).

En France et en Europe les taux moyens de CO chez les non-fumeurs sont de 2,7 ppm et 2,6 ppm respectivement (467). Ces valeurs peuvent s'expliquer par une production endogène de CO et par l'effet de la pollution urbaine (472).

Chez les non-fumeurs, des études ont montré que les femmes avaient un taux de COE légèrement plus bas que les hommes. Nous n'avons pas pu mettre en évidence cette théorie dans notre étude. Deller et al (472) ont noté une élimination du CO plus lente chez les hommes que chez les femmes. Ainsi qu'une masse musculaire moins importante chez ces dernières et donc une quantité moindre de myoglobine fixant le CO (472).

La fiche technique du CO-Oxymètre (SmokerLyser®), indique qu'un taux inférieur à 6 ppm (0,79% de HBCO) est attribué aux non-fumeurs et celui compris entre 7 et 10ppm (1,75% à 2,23% de HBCO) reflète un tabagisme léger, un tabagisme passif ou encore un non fumeur respirant une mauvaise qualité d'air. Selon la même source, un taux à partir de 11ppm indique qu'il s'agit d'un fumeur régulier ayant un taux élevé de HBCO (2,39% et plus). Ces résultats ne diffèrent pas des nôtres. La fiche technique ne dispose malheureusement pas de précisions concernant la relation entre ces paramètres et le nombre de paquets fumée par jour.

Les 42% des fumeurs ayant une activité sportive régulière avaient des taux de COE et des concentrations d'HbCO inférieures à celles des fumeurs qui ne pratiquaient pas de sport (COE=10,98±2,31 et HbCO=3,01±1,6 chez les pratiquants de sport, COE=11,10±2,33 et HbCO=3,1±1,6 chez les sédentaires), cette différence reste toutefois non significative.

Hawkins a étudié l'influence de l'activité physique sur les concentrations d'HbCO sériques et a conclu que les fumeurs ayant une profession avec une activité physique importante avaient des concentrations d'HbCO inférieures à celles des fumeurs ayant une profession avec activité physique moindre (employés de bureau) (441).

De même, Kam et al ont retrouvé des taux d'HbCO plus bas chez les fumeurs pratiquant régulièrement du jogging depuis trois ans que chez les fumeurs sédentaires (473).

Le tabagisme est reconnu depuis longtemps comme facteur d'altération des lipoprotéines plasmatiques. La nicotine aurait une influence sur l'augmentation du niveau des lipides dans le sang et donc du risque important des maladies cardiovasculaires, d'athérosclérose et de syndrome métabolique chez les fumeurs (474).

De nombreuses études ont observé des taux significativement plus élevés de cholestérol, de triglycérides et de LDL chez les fumeurs en comparaison avec les non-fumeurs (475,477). Dans notre étude ces taux étaient également élevés mais la différence n'était significative que pour le LDL ($p=0,04$) entre les fumeurs et les non-fumeurs avec des moyennes de LDL de $0,90\pm 0,23$ g/l chez les non-fumeurs, $0,97\pm 0,17$ g/l chez les fumeurs de ≤ 1 paquet et $0,98\pm 0,22$ g/l chez les fumeurs de 1 à 2 paquets et plus. Elle était non significative entre les deux groupes de fumeurs. Cette disparité pourrait s'expliquer par le fait que nous avons travaillé sur un faible nombre de fumeurs par rapport aux études citées où les échantillons des fumeurs dépassaient les 100 personnes.

L'étude de la corrélation entre le taux du COE et LDL chez les 3 groupes (non-fumeurs, fumeurs de ≤ 1 paquet et fumeurs de 1 à 2 paquets ne donne pas de différence significative.

Bien que la moyenne du taux de HDL chez nos fumeurs était inférieure à celle des non-fumeurs, la différence n'était pas significative. Il existe des études qui distinguent les fumeurs des non-fumeurs par des taux de HDL cholestérol plus bas (478, 479).

Certaines études établissent une relation entre le tabagisme et la perturbation de quelques paramètres hémobiotiques, tels que la formule leucocytaire (augmentation du nombre de globules blancs, de PNN, de monocytes et de lymphocytes), ainsi qu'une augmentation de l'hématocrite et de l'hémoglobine (425, 427). Nous n'avons pas pu observer ces constatations en raison d'un faible nombre de sujets inclus dans notre étude.

Limites de l'étude :

Durant la réalisation de cette étude, nous n'avons pas pu éliminer quelques biais. Les principales limites de cette étude étaient :

1/Un faible échantillon : durant cette étude descriptive étalée sur 6 mois, nous avons interrogé 90 sujets seulement dont 38 fumeurs. De plus, il est difficile de trouver un nombre élevé de fumeurs dans un même endroit.

2/Durée de l'étude : les enquêtes sur le tabagisme doivent être plus longues afin de pouvoir réaliser des tests statistiques et des corrélations sur un plus grand nombre de sujets.

3/Moment de prélèvement : les prélèvements de l'air expiré ont été réalisés le matin et à jeun, ce qui signifie après plusieurs heures de non consommation de cigarettes (durant la nuit) pour certains fumeurs

Perspectives :

Ce travail vise à créer une unité d'aide complémentaire au suivi des fumeurs et à élargir l'éventail de l'expertise toxicologique en prenant en charge :

-Les patients fumeurs du service de pneumologie CHU Tlemcen.

-Les fumeurs suivis dans le centre de désintoxication tabagique de Tlemcen.

CONCLUSION

Ce travail réalisé sur un échantillon au niveau du CHU Tlemcen avait pour objectif de connaître les habitudes tabagiques des fumeurs, de comparer leur taux de monoxyde de carbone dans l'air expiré (COE), de carboxyhémoglobine (HbCO) ainsi que le profil lipidique par rapport aux non-fumeurs.

Nous avons conclu que le tabagisme était plus fréquent chez les personnes professionnellement actives, faiblement instruites et qu'il débutait à l'âge de l'adolescence sous l'influence de l'entourage.

Le dosage du COE à l'aide d'un CO-Oxymètre (SmokerLyser®) nous a permis d'évaluer sa concentration présente dans l'organisme des fumeurs, de nous renseigner sur le degré de leur intoxication et savoir leur niveau d'imprégnation, de consommation et la sévérité de leur exposition chronique au CO du tabac. Elle constitue aussi un renseignement essentiel pour mettre en place une stratégie d'arrêt ou de sevrage.

En revanche, nous n'avons pas pu distinguer les fumeurs en fonction du nombre de cigarettes fumées par jour avec ce dosage puisqu'on n'a pas trouvé une différence significative pour les différents niveaux de consommation. Cette donnée n'existe pas dans les études antérieures utilisées comme référence. Pourtant ceux fumant 2 paquets et plus avaient un taux supérieur à ceux qui en fumaient moins. Il est donc nécessaire de travailler sur un échantillon plus large pour vérifier cette relation.

Néanmoins, cette mesure rapprochée de la quantité de cigarettes fumées (ou de toute autre forme de consommation de tabac fumé : pipe, cigare ou narguilé) a été très révélatrice des habitudes tabagiques chez les fumeurs mais pas du type de consommation étant donné la différence non significative entre les taux des consommateurs de cigarettes et de chicha.

Une diminution modérée du COE a été noté chez les personnes ayant une activité sportive régulière.

Compte tenu du seuil de délimiter les fumeurs des non-fumeurs établi par SmokerLyser® de 6 ppm et cité dans la littérature et qui est égal à 8 ppm. Ce dosage est utile pour le dépistage du tabagisme chez les adolescents par exemple à condition de vérifier les niveaux d'exposition à la pollution ou les expositions professionnelles chez d'autres populations.

Les paramètres lipidiques : le cholestérol total, le LDL et les triglycérides étaient plus élevés chez les fumeurs avec un taux de HDL plus bas par rapport aux non-fumeurs.

Finalement, fumer est toxique pour soi-même et pour les autres. En fumant 30 cigarettes par jour, le fumeur aurait un taux de COE équivalent ou supérieur à l'air respiré à la sortie d'un pot d'échappement d'un véhicule automobile.

Pour préserver sa santé, la seule solution valable est de retrouver sa liberté de ne plus fumer.

Nous espérons par ce modeste travail avoir attiré l'attention du public sur l'un des effets néfastes du tabac et nous souhaitons que cette étude soit poursuivie et complétée par d'autres recherches, à plus grande échelle, pour affiner les résultats trouvés.

Annexe 1 : Législation algérienne vis-à-vis du tabac (23).

Décret n° 2006-1386 du 15 novembre 2006 fixant les conditions d'application de l'interdiction de fumer dans les lieux affectés à un usage collectif

« Art. R. 3511-1. - L'interdiction de fumer dans les lieux affectés à un usage collectif mentionnée à l'article L. 3511-7 s'applique :

-1° Dans tous les lieux fermés et couverts qui accueillent du public ou qui constituent des lieux de travail

- 2° Dans les moyens de transport collectif ;

- 3° Dans les espaces non couverts des écoles, collèges et lycées publics et privés, ainsi que des établissements destinés à l'accueil, à la formation ou à l'hébergement des mineurs.

Annexe 2 : Législation française vis-à-vis du tabac (24).

JORF n°10 du 12 janvier 1991

LOI no 91-32 du 10 janvier 1991 relative à la lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme

TITRE Ier DISPOSITIONS RELATIVES A LA LUTTE CONTRE LE TABAGISME

<<Art. 2. - Toute propagande ou publicité, directe ou indirecte, en faveur du tabac ou des produits du tabac ainsi que toute distribution gratuite sont interdites.

<<Art. 16. - Il est interdit de fumer dans les lieux affectés à un usage collectif, notamment scolaire, et dans les moyens de transport collectif, sauf dans les emplacements expressément réservés aux fumeurs.

Annexe 3 : Législation européenne vis-à-vis du tabac (27).

1-DIRECTIVE 2001/37/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 juin 2001 relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres en matière de fabrication, de présentation et de vente des produits du tabac.

Article 3

Cigarettes: teneurs maximales en goudron, en nicotine et en monoxyde de carbone

1. À compter du 1er janvier 2004, les cigarettes mises en libre circulation, commercialisées ou fabriquées dans les États membres ne peuvent avoir des teneurs supérieures à:

- 10 mg par cigarette pour le goudron,
- 1 mg par cigarette pour la nicotine,
- 10 mg par cigarette pour le monoxyde de carbone

Annexe 4 : Programme PMOWER de l'OMS (125).



Agiissons maintenant!

Les moyens d'endiguer l'épidémie de tabagisme sont clairs et se trouvent à notre portée. Chaque pays peut sauver des vies en utilisant MPOWER comme élément clé d'une stratégie nationale de la Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac.

L'Organisation mondiale de la Santé aide les pays à mettre en pratique la Convention-cadre. A cette fin, l'OMS a élaboré MPOWER - six mesures de lutte antitabac dont la rentabilité et le pouvoir de sauver des vies sont avérés. Appliqués complètement, ces mesures pourraient réduire les maladies et les décès qui seraient causés de manière évitable par l'épidémie de tabagisme. Grâce à ces mesures, même les pays à faible revenu peuvent faire de grandes avancées dans la lutte contre l'épidémie de tabac et remplir leurs engagements vis-à-vis de la Convention-cadre de l'OMS.

Si l'on n'agit pas très rapidement, le tabac tuera un milliard de personnes au cours de ce siècle. En utilisant MPOWER, les responsables gouvernementaux et l'OMS peuvent promouvoir le bien commun et éviter des centaines de millions de morts prématurés.

Agiissons maintenant pour stopper l'épidémie de tabagisme



M onitor

Surveiller la consommation de tabac et les politiques de prévention

Des données sont nécessaires pour pouvoir appliquer et évaluer des politiques efficaces de lutte antitabac.

Ce n'est qu'en évaluant précisément l'épidémie de tabagisme et les interventions entreprises pour la contrôler que l'on pourra gérer et améliorer ces interventions.

Une bonne surveillance fournit aux décideurs les informations sur l'ampleur de l'épidémie dans un pays et permet d'adapter les politiques aux besoins des différents groupes.

Une diffusion efficace de l'information permet aux parties prenantes d'avoir une image plus claire de l'épidémie et fournit aux partenaires de la lutte contre le tabagisme des éléments extrêmement utiles pour défendre leurs propositions en faveur d'une politique plus ferme.



P rotect

Protéger la population contre la fumée du tabac

Tout le monde a le droit de respirer un air pur.

Il n'existe pas de niveau d'exposition à la fumée secondaire dénué de risques, celle-ci étant responsable de cardiopathies, de cancers et de nombreuses autres maladies. Même une brève exposition peut avoir de graves conséquences. La où elles sont appliquées, les lois non-fumeurs sont très appréciées de la population et elles ne nuisent pas à l'activité économique.

N'importe quel pays, quel que soit son niveau de revenu, peut appliquer avec efficacité des lois interdisant de fumer. Seule l'interdiction totale de fumer dans les lieux publics et sur les lieux de travail protège contre le tabagisme passif, aide le fumeur à arrêter de fumer et prévient le tabagisme chez les jeunes. Les directives pour l'application de l'article 8 de la Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac indiquent exactement aux pays comment protéger leur population de la fumée passive.



O ffer

Offrir une aide à ceux qui veulent arrêter le tabac

Les fumeurs, plus d'un milliard dans le monde, qui sont dépendants du tabac sont les victimes de l'épidémie de tabagisme.

Lorsqu'ils sont informés des risques de la consommation de tabac, la plupart veulent arrêter de fumer, mais peu reçoivent l'aide dont ils ont besoin.

Les systèmes de soins de santé ont au premier chef la responsabilité de traiter la dépendance à l'égard du tabac.

Les programmes devraient comporter des conseils sur le sevrage tabagique intégrés aux soins de santé primaires et facilement accessibles, ainsi que des lignes téléphoniques gratuites d'aide au sevrage, et l'accès à des médicaments à bas prix. Tous les agents de santé devraient militer en faveur de la lutte antitabac. Les gouvernements peuvent utiliser les recettes des taxes sur le tabac pour aider les fumeurs à s'affranchir de leur dépendance.

Six mesures antitabac peuvent permettre d'endiguer l'épidémie

M onitor Surveiller la consommation de tabac et les politiques de prévention

P rotect Protéger la population contre la fumée du tabac

O ffer Offrir aux aidés à ceux qui veulent arrêter le tabac

W ann Mettre en garde contre les enfants de tabagisme

E nforce Faire respecter l'interdiction de la publicité en faveur de tabac, de la promotion et du parrainage

F aise Augmenter les taxes sur le tabac



mpower

...lutter contre l'épidémie mondiale de tabagisme, promouvoir la Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac

Consultez notre site : www.who.int/tobacco/mpower

Organisation mondiale de la Santé

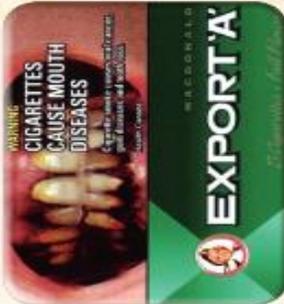


Le tabac est la cause de mortalité la plus évitable dans le monde d'aujourd'hui. Il tue plus de cinq millions de personnes par an – soit davantage que la tuberculose, le VIH/sida et le paludisme réunis. A moins de prendre des mesures immédiates, le tabac pourrait faire un milliard de morts au cours de ce siècle.

Mais chaque pays a le pouvoir d'enquêter la mortalité, la morbidité et les pertes économiques entraînées par le tabagisme en profitant de l'assistance technique que l'OMS leur fournit pour mettre en pratique la Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac.

Les six mesures MPOWER sont peu coûteuses. En outre, il est prouvé qu'elles fonctionnent. Grâce à elles, les pays peuvent protéger la santé de leur population et avancer à grands pas dans la mise en œuvre des engagements contractés en vertu de la Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac, qui, en tant que premier traité de santé publique de l'Organisation, continue le rôle vital de la législation internationale en matière de prévention des maladies et de promotion de la santé.

© Organisation mondiale de la Santé, 2013. Tous droits réservés.
Crédit photo : J. O. Salazar - F. G. Klein (top) - J. J. O. (top)



Waiti **Mettre en garde contre les méfaits du tabagisme**

Les consommateurs de tabac sont peu nombreux à mesurer pleinement les risques du tabagisme pour leur santé.

Les mises en garde figurant sur les emballages interpellent tous les consommateurs et ne contiennent rien à l'État. Comme l'indiquent les directives pour l'application de l'article 11 de la Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac, elles devraient apparaître sur les deux faces principales avant et arrière du paquet, être claires et de grande taille, et décrire précisément les maladies provoquées par le tabac.

Les illustrations sont plus percutantes que les mots seuls. Par ailleurs, les publicités contre le tabac peuvent en faire connaître les dangers.

L'utilisation d'images montrant les dégâts que peut provoquer la consommation de tabac peut être particulièrement efficace pour convaincre les fumeurs de cesser de fumer. Outre la publicité payante, on peut utiliser avec efficacité et à peu de frais les nouveaux médias pour faire passer des messages antitabac.



Einfoice **Faire respecter l'interdiction de la publicité en faveur du tabac, de la promotion et du parrainage**

L'industrie du tabac consacre chaque année dans le monde des dizaines de milliards de dollars à la publicité, à la promotion et au parrainage.

Comme le stipulent les directives relatives à l'article 13 de la Convention-cadre de l'OMS pour la lutte antitabac, une interdiction totale de la publicité, de la promotion et du parrainage directs et indirects peut réduire substantiellement la consommation de tabac et protéger la population, en particulier les jeunes, des tactiques de marketing de l'industrie.

Pour être efficaces, les interdictions doivent être complètes et s'appliquer à tous les types de commercialisation, sans quoi l'industrie se contentera de redéployer les ressources vers les méthodes de commercialisation non réglementées. L'industrie du tabac est vivement opposée à ces interdictions complètes car elles sont efficaces pour réduire la consommation de tabac.



Raise **Augmenter les taxes sur le tabac**

L'augmentation des taxes, et par conséquent des prix, est le moyen le plus efficace d'encourager les consommateurs de tabac à arrêter et de dissuader les enfants de commencer à fumer.

Les taxes sur les produits du tabac peu coûteux doivent être équivalentes à celles qui touchent les produits les plus chers, comme les cigarettes de marques supérieures, pour éviter la substitution d'un produit par un autre. Elles doivent être augmentées régulièrement pour tenir compte de l'inflation et du pouvoir d'achat du consommateur.

Les taxes sur le tabac sont en général bien acceptées par le public et permettent d'augmenter les recettes de l'État. L'allocation des recettes fiscales sur le tabac à la lutte antitabac et à d'autres programmes sanitaires et sociaux importants contribue à accroître la popularité.

mpower



Annexe 5 : Test de dépendance de Fagerström (480).

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

- a. Dans les 5 minutes (3)
- b. 6 - 30 minutes (2)
- c. 31 - 60 minutes (1)
- d. Plus de 60 minutes (0)

2. Trouvez-vous qu'il est difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ? (ex. : cinémas, bibliothèques)

- a. Oui (1)
- b. Non (0)

3. À quelle cigarette renoncerez-vous le plus difficilement ?

- a. À la première de la journée (1)
- b. À une autre (0)

4. Combien de cigarettes fumez-vous par jour, en moyenne ?

- a. 10 ou moins(0)
- b. 11 à 20 (1)
- c. 21 à 30 (2)
- d. 31 ou plus (3)

5. Fumez-vous à intervalles plus rapprochés durant les premières heures de la matinée que durant le reste de la journée ?

- a. Oui (1)
- b. Non (0)

6. Fumez-vous lorsque vous êtes malade au point de devoir rester au lit presque toute la journée ?

- a. Oui (1)
- b. Non (0)

Interprétation selon les auteurs :

- entre 0 et 2 : pas de dépendance ;
- entre 3 et 4 : dépendance faible ;
- entre 5 et 6 : dépendance moyenne ;
- entre 7 et 10 : dépendance forte ou très forte

Annexe 6



Etude sur le taux de monoxyde de carbone dans l'air expiré chez les fumeurs et les non-fumeurs au CHU Tlemcen.



INFORMATIONS SOCIODEMOGRAPHIQUES

Participant N°.....

Nom et prénom : Sexe : Homme Femme Age :ans

Numéro de téléphone : Taille : Poids :

Niveau d'étude : Primaire CEM Lycée Université Formation

Etat civil : Marié(e) Célibataire Divorcé(e) veuf (ve) N
d'enfants :

Profession : Actif Chômeur Retraité Irrégulière Stressante Non stressante

Nom de profession : Revenu : Bas Moyen Bon

Provenance: Urbain Rural Bon Salubre Près de source de pollution

Chauffage : Radiateur Resistance Poêle Autre Bon état Mauvais état

Aération Oui Non Chauffe-eau dans la salle de bain Ailleurs

Habitudes tabagiques

Statut : Fumeur Non-fumeur F. passif Ex-fumeur Arrêté depuis.....

Type de tabac: Cigarette Cigare Pipe E-cigarette Tabac à rouler Chicha
 T. à priser Blond Brun Avec filtre Sans filtre Goût.....

Fumez-vous d'une manière: Occasionnelle Régulière Quotidienne

Marque de cigarette Changement de marque: Oui Non

Pourquoi:..... Consommation Excessive Raisonnable Faible

Comment jugez-vous votre dépendance au tabac : Forte Moyenne Faible

Age de la 1^{ère} cigarette.....ans Vous fumez Seul Accompagné Devant un non-fumeur

Maison Au balcon Au travail Lieu publics Devant enfant Autre

Circonstances de début : Entourage Curiosité Stress Ennui Autre

Parent fumeur Oui Non **Enfant fumeur** Oui Non **Fumeurs /famille.....**

Ami fumeur Oui Non **Collègue fumeur** Oui Non

Prix du paquet de cigarette : Trop cher Approprié Pas assez cher

Où vous procurez-vous votre tabac:

.....

ATCD : Cardiaque Respiratoire Cancer Buccodent Cutané/ongle Diabète

Fracture os Anémie HTA Autre

Pathologie liée au tabac :

Traitements associés :

Addiction

Combien de cigarettes fumez-vous par jour ? > 25 16-25 < 16 (2-1-0)

Taux de nicotine de vos cigarettes (en mg) ? > 1,50, 8 à 1,5 < 0,8 (2-1-0)

Inhalez-vous la fumée ? Toujours Parfois Jamais (2-1-0)

Quand fumez-vous le plus ? Matin Après midi Soir Egalement (2-1-00)

A quel moment après le réveil fumez-vous votre 1^{ère} cigarette ? < 30 min (1) > 30 min (0)

Quelle cigarette vous paraît la plus indispensable ? La première (1) Une autre (0)

Trouvez-vous difficile de ne pas fumer dans les endroits interdits ? Oui (1) Non (0)

Fumez-vous même si une maladie vous oblige à rester au lit ? Oui (1) Non (0)

Niveau de dépendance : Peu ou pas 0 à 3 Dépendant 4 à 6 Forte 7 à 9 Très forte + 10

Que pensez-vous des campagnes de prévention Ennuyeux Utile Inutile Je ne sais pas

Etes-vous sensible à ces campagnes: Oui Non Peut être

Les textes sur les paquets ont un impact : Oui Non Peut être

Pensez-vous que les images sont plus efficaces: Oui Non Peut être

Etes-vous influencé par les publicités du tabac : Oui Non Peut être

Concernant l'interdiction de fumer dans les lieux publics, vous êtes: Pour Contre

Sevrage

Voulez-vous arrêter de fumer Oui Non Avez-vous essayé d'arrêter volontairement Oui Non

Pourquoi : Peur de maladie Complications Décès d'un proche à cause du tabac Entourage
 Economie Odeur gênante Autre

Combien de tentative d'arrêt : Durée de la tentative d'arrêt la plus longue :

Recours aux médicaments ? Oui Non Aide psychologique ? Oui Non

Souhaiteriez-vous être aidé: Oui Non Savez-vous où obtenir l'aide : Oui Non

Connaissez-vous réellement les dangers du tabac ? Oui Non Sa composition : Oui Non

Autres habitudes

Act. Sportive : Oui Non Régulière Occasionnelle Laquelle :

Addictions : Alcool Drogues Jeux Autre

Analyse toxicologique

Nombre de cigarettes fumées avant la mesure du CO :.....Délai de la dernière cigarette fumée :.....Min

CO air expiré..... Hbco.....

Bilan biochimique :

Cholestérol.....

HDL.....

LDL.....

Glycémie.....

Ferritine.....

Fer sérique.....

Bilan hemobiologique :

NFS

BIBLIOGRAPHIE

1. Organisation WH. Tabagisme. <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>. 2018.
2. CNAS. Endémologie du tabagisme en Algérie. JUIN 20017.
3. Emanuelle R. Impact du tabagisme des internes de médecine générale dans l'aide au sevrage tabagique : étude qualitative d'un examen clinique objectif et structuré Université Paris Diderot - Paris 7. 2014.
4. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ. 2004.
5. Stéphane A. Le dépistage et la prise en charge du tabagisme chez les adolescents en médecine générale. Académie d'Orléans-Tours université François - Rabelais. 2014.
6. Janah H, Elouazzani H, Souhi H, Naji-Amrani H, Zegmout A, Rhorfi IA, et al. Est-ce que le fumeur connaît les méfaits du tabac? The Pan African medical journal. 2014.
7. Fée ALA. Cours d'histoire naturelle pharmaceutique: ou Histoire des substances usitées dans la thérapeutique, les arts et l'économie domestique: Corby; 1828.
8. Brongers GA. Nicotiana Tabacum: The History of Tobacco and Tobacco Smoking in the Netherlands: H.J.W. Becht's Uitgeversmaatschappij; 1964.
9. Organisation WH, Santé OMDI. Rapport de L'OMS sur l'épidémie mondiale du tabagisme 2009. Site internet de l'OMS (En ligne). 2009.
10. Organisation WH. www.who.int/gender. 2010.
11. M.F.Haddad, S.T.MOUMNI. Tabagisme et sevrage tabagique. Role du pharmacien et situation en Algérie. Université de Lille 2 faculté des sciences pharmaceutiques et biologie Lille. 2011.
12. Ward KD, Eissenberg T, Rastam S, Asfar T, Mzayek F, Fouad MF, et al. The tobacco epidemic in Syria. Tob Control. 2006 Jun.
13. Gammoudi I, Khelil S, Dandana A, Jaidane Z, Chalghoum A, Noichri Y, et al. Étude des marqueurs du stress oxydatif chez les coronariens tabagiques tunisiens. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. 2010
14. Nejari C, Benjelloun MC, Berraho M, El Rhazi K, Tachfouti N, Elfakir S, et al. Prevalence and demographic factors of smoking in Morocco. International Journal of Public Health. 2009.
15. Berraho M, Serhier Z, Tachfouti N. Burden of smoking in Morocco rural areas. Eastern Mediterranean Health Journal. 2010.
16. Khatib A, Javid A, Iraqi G, Alzaabi A, Ben Kheder A, Koniski ML, et al. Smoking habits in the Middle East and North Africa: results of the BREATHE study. Respir Med. 2012 Dec.
17. Commission E. DG Health and food safety Public health tobacco Eurobarometers. 2017.
18. Tobacco T, Atlas. Cigarette use globally. 2017.
19. Current cigarette smoking among adults - United States, 2011. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 2012 Nov.
20. Centers for Disease Control and Prevention. www.cdc.gov. 2015.
21. Pesko MF, Roberts AMT. Adolescent Tobacco Use in Urban Versus Rural Areas of the United States: The Influence of Tobacco Control Policy Environments. Journal of Adolescent Health. 2017.
22. Journal Officiel, la République Algérienne, N°55. 8 Rajab 1422, 26 septembre 2001.
23. Journal Officiel, la République Algérienne, n°17. 19 Safar 1427; 19 mars 2006
24. Instruction ministérielle, N°10. Ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière. 04 Décembre 2014.
25. Réflexion. Quotidien national d'information. 11 novembre 2014.
26. DuBois GE. Le tabac et le tabagisme en France. Revue des Maladies Respiratoires. octobre 2008.

27. donnarel EM, Baumstarck-Barrau k, Barlesi f, Lehucher-Michel M-P. The ban on smoking in public places (Decree No. 2006-1386 of 15th November 2006): Impact over 12 months on smoking status of hospital nurses. *Revue des Maladies Respiratoires*. mars 2010.
28. Neuman M, Bitton A, Glantz S. Tobacco industry strategies for influencing European Community tobacco advertising legislation. *Lancet* (London, England). 2002.
29. Naett C, Joossens L. Steps towards a tobacco advertising ban in the European Community. *Tobacco Control*. 1992.
30. Neuman M, Bitton A, Glantz S. Tobacco industry strategies for influencing European Community tobacco advertising legislation. *The Lancet*. 2002.
31. Godfrey F. An overview of European Union tobacco control legislation. *Central European journal of public health*. 2000 May.
32. Organisation WH. <http://www.who.int/tobacco/mpower/flyer/fr/>.
33. Shiffman S, Pillitteri JL, Burton SL, Rohay JM, Gitchell JG. Smokers' Beliefs about "Light" and "Ultra Light" Cigarettes. *Tobacco Control*. 2001.
34. Canova D, Myers ML, Smith DE, Slade J. Changing the future of tobacco marketing by understanding the mistakes of the past: lessons from "Lights". *Tob Control*. 2001.
35. Lee PN, Garfinkel L. Mortality and type of cigarette smoked. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 1981.
36. Pipe A. "Light" and "Mild" Cigarettes: Let's end the confusion. *Now. Canadian Journal of Public Health / Revue Canadienne de Sante'e Publique*. 2005.
37. Kozlowski LT, Goldberg ME, Yost BA, White EL, Sweeney CT, Pillitteri JL. Smokers' misperceptions of light and ultra-light cigarettes may keep them smoking. *American Journal of Preventive Medicine*. 1998.
38. Kozlowski L, Pillitteri J. Beliefs about "Light" and "Ultra Light" cigarettes and efforts to change those beliefs: an overview of early efforts and published research. *Tobacco Control*. 2001.
39. Amato M, Frigerio B, Castelnovo S, Ravani A, Sansaro D, Tremoli E, et al. Effects of smoking regular or light cigarettes on brachial artery flow-mediated dilation. *Atherosclerosis*. 2013.
40. Bacsik Z, McGregor J, Mink J. FTIR analysis of gaseous compounds in the mainstream smoke of regular and light cigarettes. *Food and Chemical Toxicology*. 2007.
41. Herbert W. 'Light' Cigarettes: Deadly as Ever. *Science News*. 1982.
42. Stepney R. Would a medium-nicotine, low-tar cigarette be less hazardous to health? *British medical journal (Clinical research ed)*. 1981.
43. King B, Borland R, Abdul-Salaam S, Polzin G, Ashley D, Watson C, et al. Divergence between strength indicators in packaging and cigarette engineering: a case study of Marlboro varieties in Australia and the USA. *Tob Control*. 2010.
44. Ferris Wayne G, Connolly GN. Application, function, and effects of menthol in cigarettes: a survey of tobacco industry documents. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2004 .
45. Yerger VB. Menthol's potential effects on nicotine dependence: a tobacco industry perspective. *Tobacco Control*. 2011.
46. Pletcher MJ, Hulley BJ, Houston T, Kiefe CI, Benowitz N, Sidney S. Menthol cigarettes, smoking cessation, atherosclerosis, and pulmonary function: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Arch Intern Med*. 2006
47. Ciftci O, Caliskan M, Gullu H, Yildirim A, Muderrisoglu H. Mentholated cigarette smoking induced alterations in left and right ventricular functions in chronic smokers. *Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology*. 2008.

48. Ciftci O, Gullu H, Caliskan M, Topcu S, Erdogan D, Yildirim A, et al. Mentholated cigarette smoking and brachial artery, carotid artery, and aortic vascular function. *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*. 2009
49. Noel JK, Rees VW, Connolly GN. Electronic cigarettes: a new 'tobacco' industry? *Tobacco Control*. 2010.
50. Jennifer OL. E-cigarettes – Promise or peril? / La cigarette électronique – promesse ou péril? *Canadian Journal of Public Health / Revue Canadienne de Santé Publique*. 2014.
51. Andler R, Guignard R, Wilquin JL, Beck F, Richard JB, Nguyen-Thanh V. Electronic cigarette use in France in 2014. *Int J Public Health*. 2016 Mars.
52. RALOFF J. Health risks of e-cigarettes emerge. *Science News*. 2014.
53. Raloff J. Risks of e-cigarettes emerge: Vaping is better than smoking but not benign *Science News*. 3 juin 2014.
54. Copeland AL, Peltier MR, Waldo K. Perceived risk and benefits of e-cigarette use among college students. *Addictive behaviors*. 2017.
55. Furlow B. Are e-cigarettes and tobacco products losing their allure for US teenagers? *The Lancet Respiratory medicine*. 2017.
56. Rodenstein DO, Stanescu DC. Pattern of inhalation of tobacco smoke in pipe, cigarette, and never smokers. *The American review of respiratory disease*. 1985.
57. Castleden CM, Cole PV. INHALATION OF TOBACCO SMOKE BY PIPE AND CIGAR SMOKERS. *The Lancet*. 1973.
58. Wald NJ, Watt HC. Prospective study of effect of switching from cigarettes to pipes or cigars on mortality from three smoking related diseases. *BMJ : British Medical Journal*. 1997.
59. Brunnemann KD, Hoffmann D. Chemical studies on tobacco smoke. XXIV. A quantitative method for carbon monoxide and carbon dioxide in cigarette and cigar smoke. *Journal of chromatographic science*. 1974.
60. Goldman AL. Carboxyhemoglobin levels in primary and secondary cigar and pipe smokers. *Chest*. 1977.
61. Baker F, Ainsworth SR, Dye JT, Crammer C, Thun MJ, Hoffmann D, et al. Health risks associated with cigar smoking. *JAMA*. 2000.
62. Henningfield JE, Hariharan M, Kozlowski LT. Nicotine content and health risks of cigars. *JAMA*. 1996.
63. Appel BR, Guirguis G, Kim IS, Garbin O, Fracchia M, Flessel CP, et al. Benzene, benzo(a)pyrene, and lead in smoke from tobacco products other than cigarettes. *Am J Public Health*. 1990.
64. Boffetta P, Pershagen G, Jockel KH, Forastiere F, Gaborieau V, Heinrich J, et al. Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study from Europe. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999.
65. Rodriguez J, Jiang R, Johnson WC, MacKenzie BA, Smith LJ, Barr RG. The association of pipe and cigar use with cotinine levels, lung function, and airflow obstruction: a cross-sectional study. *Annals of internal medicine*. 2010.
66. Hickey N, Mulcahy R, Daly L, Graham I, O'Donoghue S, Kennedy C. Cigar and pipe smoking related to four year survival of coronary patients. *British heart journal*. 1983.
67. Darrall KG, Figgins JA. Roll-your-own smoke yields: theoretical and practical aspects. *Tobacco Control*. 1998.
68. Malson JL, Sims K, Murty R, Pickworth WB. Comparison of the nicotine content of tobacco used in bidis and conventional cigarettes. *Tobacco Control*. 2001.
69. Engeland A, Haldorsen T, Andersen A, Tretli S. The impact of smoking habits on lung cancer risk: 28 years' observation of 26,000 Norwegian men and women. *Cancer causes & control : CCC*. 1996.

70. Leatherdale ST, Kaiserman M, Ahmed R. The roll-your-own cigarette market in Canada: a cross-sectional exploratory study. *Tobacco Induced Diseases*. 2009.
71. Maziak W, Ward KD, Afifi Soweid RA, Eissenberg T. Tobacco smoking using a waterpipe: a re-emerging strain in a global epidemic. *Tobacco Control*. 2004.
72. Tamim H, Akkary G, El-Zein A, El-Roueiheb Z, El-Chemaly S. Exposure of pre-school children to passive cigarette and narghile smoke in Beirut. *European Journal of Public Health*. 2006.
73. Maziak W, Rastam S, Eissenberg T, Asfar T, Hammal F, Bachir ME, et al. Gender and smoking status-based analysis of views regarding waterpipe and cigarette smoking in Aleppo, Syria. *Preventive medicine*. 2004.
74. Khalil J, Heath RL, Nakkash RT, Afifi RA. The tobacco health nexus? Health messages in narghile advertisements. *Tobacco Control*. 2009.
75. Bouchareb A. Enquête et sondage sur le tabagisme lors d'une campagne de lutte anti-tabac tenue du 31 mai au 4 juin 2015 à Oran, Algérie. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2016.
76. Primack BA, Sidani J, Agarwal AA, Shadel WG, Donny EC, Eissenberg TE. Prevalence of and associations with waterpipe tobacco smoking among U.S. university students. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine*. 2008.
77. Barnett TE, Curbow BA, Weitz JR, Johnson TM, Smith-Simone SY. Water Pipe Tobacco Smoking Among Middle and High School Students. *American Journal of Public Health*. 2009.
78. Shihadeh A. Investigation of mainstream smoke aerosol of the argileh water pipe. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2003.
79. Maziak W, Rastam S, Ibrahim I, Ward KD, Shihadeh A, Eissenberg T. CO exposure, puff topography, and subjective effects in waterpipe tobacco smokers. *Nicotine & Tobacco Research*. 2009.
80. Sajid KM, Akhter M, Malik GQ. Carbon monoxide fractions in cigarette and hookah (hubble bubble) smoke. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 1993.
81. Nakkash R, Khalil J. Health warning labelling practices on narghile (shisha, hookah) waterpipe tobacco products and related accessories. *Tobacco Control*. 2010.
82. Shihadeh A, Saleh R. Polycyclic aromatic hydrocarbons, carbon monoxide, "tar", and nicotine in the mainstream smoke aerosol of the narghile water pipe. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2005.
83. Lopez JR, Somsamouth K, Mounivong B, Sinclair R, Singh PN. Carbon monoxide levels in water pipe smokers in rural Laos PDR. *Tobacco control*. 2012.
84. Monn C, Kindler P, Meile A, Brändli O. Ultrafine particle emissions from waterpipes. *Tobacco Control*. 2007.
85. Wolfram RM, Chehne F, Oguogho A, Sinzinger H. Narghile (water pipe) smoking influences platelet function and (iso-)eicosanoids. *Life sciences*. 2003.
86. Effat KG. Otoscopic appearances and tympanometric changes in narghile smokers. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2006.
87. Leon ME, Lugo A, Boffetta P, Gilmore A, Ross H, Schuz J, et al. Smokeless tobacco use in Sweden and other 17 European countries. *Eur J Public Health*. 2016 .
88. WHO. WHO STEPS from: WHO Report on the Global Tobacco Epidemic. *Demographic and Health Surveys*, 2011
89. Euromonitor, International. Country report: smokeless tobacco in Algeria. : <http://www.euromonitor.com>. August 2010.

90. Piano MR, Benowitz NL, Fitzgerald GA, Corbridge S, Heath J, Hahn E, et al. Impact of smokeless tobacco products on cardiovascular disease: implications for policy, prevention, and treatment: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010.
91. Peer N, Bradshaw D, Laubscher R, Steyn K. Trends in adult tobacco use from two South African Demographic and Health Surveys conducted in 1998 and 2003. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. 2009 .
92. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P. Nicotine Chemistry, Metabolism, Kinetics and Biomarkers. *Handbook of experimental pharmacology*. 2009.
93. Rodu B, Jansson C. Smokeless tobacco and oral cancer: a review of the risks and determinants. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists*. 2004.
94. Boffetta P, Aagnes B, Weiderpass E, Andersen A. Smokeless tobacco use and risk of cancer of the pancreas and other organs. *International journal of cancer*. 2005.
95. Benowitz NL, Porchet H, Sheiner L, Jacob P. Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: Comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1988.
96. Couch ET, Chaffee BW, Gansky SA, Walsh MM. The changing tobacco landscape: What dental professionals need to know. *Journal of the American Dental Association (1939)*. 2016.
97. Fowles J, Dybing E. Application of toxicological risk assessment principles to the chemical constituents of cigarette smoke. *Tob Control*. 2003.
98. Gonseth S, Cornuz J. Modification de la composition des cigarettes durant le XXe siècle : rôle de l'industrie du tabac et effet sur la dépendance tabagique. *Med suisse*. 2009.
99. Calafat AM, Polzin GM, Saylor J, Richter P, Ashley DL, Watson CH. Determination of tar, nicotine, and carbon monoxide yields in the mainstream smoke of selected international cigarettes. *Tobacco Control*. 2004.
100. Gourlain H, Galliot-Guilley M. Quels sont les marqueurs du tabagisme ? *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2005.
101. Schmeltz I, Hoffmann D. Nitrogen-containing compounds in tobacco and tobacco smoke. *Chemical Reviews*. 1977.
102. Perez-Ortuno R, Martinez-Sanchez JM, Fu M, Ballbe M, Quiros N, Fernandez E, et al. Assessment of tobacco specific nitrosamines (TSNAs) in oral fluid as biomarkers of cancer risk: A population-based study. *Environmental research*. 2016.
103. Wallace L, Pellizzari E, Hartwell TD, Perritt R, Ziegenfus R. Exposures to benzene and other volatile compounds from active and passive smoking. *Archives of environmental health*. 1987.
104. Beugniez A, Duquesne D, Fontaine B. Grossesse et tabac: Le point de vue du médecin du travail. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2005 2005/04/01;/34:292-7.
105. Houeto P, Hoffman JR, Got P, Dang Vu B, Baud FJ. Acetonitrile as a possible marker of current cigarette smoking. *Human & experimental toxicology*. 1997.
106. Chevalier C, Nguyen A. Composition et nocivité du tabac. *Actualités Pharmaceutiques*. 2016.
107. Willis DN, Liu B, Ha MA, Jordt S-E, Morris JB. Menthol attenuates respiratory irritation responses to multiple cigarette smoke irritants. *The FASEB Journal*. 2011.
108. Chevalier C, Nguyen A, Nougier I, Villéger P. Accompagner l'arrêt du tabac. *Actualités Pharmaceutiques*. 2015.
109. Bares CB, Dick DM, Kendler KS. Nicotine dependence, internalizing symptoms, mood variability and daily tobacco use among young adult smokers. *Addictive behaviors*. 2017.
110. Benowitz NL. Pharmacologic Aspects of Cigarette Smoking and Nicotine Addiction. *New England Journal of Medicine*. 1988.

111. Fagerström K, Eissenberg T. Dependence on Tobacco and Nicotine Products: A Case for Product-Specific Assessment. *Nicotine & Tobacco Research*. 2012.
112. mouhamed dh. Dosage de cotinine urinaire : interet pour l'evaluation du statut tabagique. institut superieur de biotechnologie en monastir tunis. 2006.
113. Rose JE, Mukhin AG, Lokitz SJ, Turkington TG, Herskovic J, Behm FM, et al. Kinetics of brain nicotine accumulation in dependent and nondependent smokers assessed with PET and cigarettes containing ¹¹C-nicotine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010.
114. Benowitz NL, Jacob P, 3rd, Fong I, Gupta S. Nicotine metabolic profile in man: comparison of cigarette smoking and transdermal nicotine. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1994.
115. Benowitz NL, Jacob P, 3rd. Metabolism of nicotine to cotinine studied by a dual stable isotope method. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1994 .
116. Benowitz NL. Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. *Epidemiologic reviews*. 1996.
117. Vainio PJ, Tuominen RK. Cotinine binding to nicotinic acetylcholine receptors in bovine chromaffin cell and rat brain membranes. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2001 .
118. Watkins SS, Koob GF, Markou A. Neural mechanisms underlying nicotine addiction: acute positive reinforcement and withdrawal. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2000 Feb;2(1):19-37. PubMed PMID: 11072438. Epub 2000/11/10. eng.
119. Dempsey D, Jacob P, Benowitz NL. Accelerated Metabolism of Nicotine and Cotinine in Pregnant Smokers. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002.
120. Hoffmann DHI. THE CHANGING CIGARETTE, 1950-1995. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 1997.
121. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. *BMJ*. 2004.
122. Aboura R. le stress oxydant en toxicologie Evaluation du stress oxydant chez les fumeurs chroniques. universite d'Alger faculté de médecine laboratoire de toxicologie. 2007.
123. Slama K. Global perspective on tobacco control. Part I. The global state of the tobacco epidemic. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2008 .
124. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Pruss-Ustun A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet (London, England)*. 2011.
125. World, Health, Organization. Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008. The MPOWER Package. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Genova; . 2008.
126. Le Faou AL, Scemama O. Épidémiologie du tabagisme. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2005.
127. Gu D, Kelly TN, Wu X, Chen J, Samet JM, Huang J-f, et al. Mortality Attributable to Smoking in China. *New England Journal of Medicine*. 2009.
128. Ezzati M, Henley SJ, Thun MJ, Lopez AD. Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality. *Circulation*. 2005.
129. Banks E, Joshy G, Weber MF, Liu B, Grenfell R, Egger S, et al. Tobacco smoking and all-cause mortality in a large Australian cohort study: findings from a mature epidemic with current low smoking prevalence. *BMC Medicine*. 2015
130. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS medicine*. 2006.

131. The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta GA2014.
132. Gupta B, Bray F, Kumar N, Johnson NW. Associations between oral hygiene habits, diet, tobacco and alcohol and risk of oral cancer: A case-control study from India. *Cancer epidemiology*. 2017.
133. Austoker J, Sanders D, Fowler G. Smoking and cancer: smoking cessation. *BMJ : British Medical Journal*. 1994.
134. Atlas du cancer, American Cancer Society. 2006.
135. Ouret, Wahiba, Chebbah, Nawel, khaldi, Karima. Essai d'estimation des coûts directs médicaux du cancer des poumons imputables au tabagisme dans la willaya de Bejaïa. université de Béjaïa. 2013.
136. Stewart, BW, Wild, CP. World cancer report 2014. Lyon (France). : International agency for Research on Cancer/World Health Organization;. 2014:p630.
137. Bialous SA, Sarna L. Lung Cancer and Tobacco. *Nursing Clinics*.52(1):53-63.
138. Tahraoui A. *journal EL WATAN*. 21/06/2015.
139. Proctor RN. The history of the discovery of the cigarette–lung cancer link: evidentiary traditions, corporate denial, global toll. *Tobacco Control*. 2012.
140. Hill C, Jouglu E, Beck F. Le point sur l'épidémie de cancer du poumon dû au tabagisme. Numéro thématique Journée mondiale sans tabac, 31 mai 2010.
141. Peto R. Influence of dose and duration of smoking on lung cancer rates. IARC scientific publications. 1986.
142. Dobson Amato KA, Hyland A, Reed R, Mahoney MC, Marshall J, Giovino G, et al. Tobacco Cessation May Improve Lung Cancer Patient Survival. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2015.
143. Crispo A, Brennan P, Jöckel KH, Schaffrath-Rosario A, Wichmann HE, Nyberg F, et al. The cumulative risk of lung cancer among current, ex- and never-smokers in European men. *British Journal of Cancer*. 2004.
144. Doll R, Hill AB. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking; a second report on the mortality of British doctors. *British medical journal*. 1956.
145. Williams RR, Horm JW. Association of cancer sites with tobacco and alcohol consumption and socioeconomic status of patients: interview study from the Third National Cancer Survey. *Journal of the National Cancer Institute*. 1977.
146. International, Agency, Research, Cancer. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. 1986.
147. Critchley JA, Unal B. Health effects associated with smokeless tobacco: a systematic review. *Thorax*. 2003.
148. Perie S, Meyers M, Mazzaschi O, De Crouy Chanel O, Baujat B, Lacau St Guily J. [Epidemiology and anatomy of head and neck cancers]. *Bulletin du cancer*. 2014.
149. Aupérin A, Hill C. [Epidemiology of head and neck carcinomas]. *Cancer Radiother*. 2005.
150. kamel Bm. *Cancer du larynx université Abou baker belkaid Tlemcen*. 2010.
151. Souhila G, Lotfi B. UNIVERSITE A MIRA DE BEJAIA Faculté de Médecine CHU KHELIL AMRANE DE BEJAIA. 2016.
152. Tuyns AJ, Esteve J, Raymond L, Berrino F, Benhamou E, Blanchet F, et al. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *International journal of cancer*. 1988.
153. Wynder EL, Bross IJ, Day E. A study of environmental factors in cancer of the larynx. *Cancer*. 1956.

154. Castellsague X, Munoz N, De Stefani E, Victora CG, Castelletto R, Rolon PA, et al. Independent and joint effects of tobacco smoking and alcohol drinking on the risk of esophageal cancer in men and women. *International journal of cancer*. 1999.
155. Franceschi S, Levi F, La Vecchia C, Conti E, Dal Maso L, Barzan L, et al. Comparison of the effect of smoking and alcohol drinking between oral and pharyngeal cancer. *International journal of cancer*. 1999.
156. Mack TM, Yu MC, Hanisch R, Henderson BE. Pancreas Cancer and Smoking, Beverage Consumption, and Past Medical History. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1986.
157. Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN, Schiffman M, Lillemoe KD, Schoenberg JB, et al. Cigarette Smoking and Pancreas Cancer: a Case—Control Study Based on Direct Interviews. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1994.
158. Silverman DT. Risk factors for pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. *Teratogenesis, carcinogenesis, and mutagenesis*. 2001.
159. Hemelt M, Yamamoto H, Cheng KK, Zeegers MP. The effect of smoking on the male excess of bladder cancer: a meta-analysis and geographical analyses. *International journal of cancer*. 2009.
160. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011.
161. Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Cancer*. 2004.
162. Yagyu K, Kikuchi S, Obata Y, Lin Y, Ishibashi T, Kurosawa M, et al. Cigarette smoking, alcohol drinking and the risk of gallbladder cancer death: a prospective cohort study in Japan. *International journal of cancer*. 2008.
163. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *International journal of cancer*. 2005.
164. Mathers CD, Lopez AD, Murray CJL. The Burden of Disease and Mortality by Condition: Data, Methods, and Results for 2001. In: Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL, editors. *Global Burden of Disease and Risk Factors*. Washington DC: The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank Group.; 2006.
165. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet (London, England)*. 1997.
166. Apostol GG, Jacobs DR, Jr., Tsai AW, Crow RS, Williams OD, Townsend MC, et al. Early life factors contribute to the decrease in lung function between ages 18 and 40: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002 .
167. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *The American review of respiratory disease*. 1977.
168. Stang P, Lydick E, Silberman C, Kempel A, Keating ET. The prevalence of COPD: using smoking rates to estimate disease frequency in the general population. *Chest*. 2000.
169. o S, A.-L. LF. Épidémiologie du tabagisme. *Revue des Maladies Respiratoires*. Décembre 2005.
170. Khelafi R, Aissanou A, Tarsift S, Skander F. Épidémiologie de la bronchopneumopathie chronique obstructive dans la wilaya d'Alger. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2011.
171. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, et al. 50-Year Trends in Smoking-Related Mortality in the United States. *The New England journal of medicine*. 2013.
172. Troisi RJ, Speizer FE, Rosner B, Trichopoulos D, Willett WC. Cigarette smoking and incidence of chronic bronchitis and asthma in women. *Chest*. 1995.
173. Almirall J, Bolibar I, Balanzo X, Gonzalez CA. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study. *The European respiratory journal*. 1999 .

174. Zalacain R, Sobradillo V, Amilibia J, Barron J, Achotegui V, Pijoan JI, et al. Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal*. 1999.
175. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *The New England journal of medicine*. 2000.
176. Straus WL, Plouffe JF, File TM, Jr., Lipman HB, Hackman BH, Salstrom SJ, et al. Risk factors for domestic acquisition of legionnaires disease. Ohio legionnaires Disease Group. *Arch Intern Med*. 1996.
177. Bertrand D. Le tabagisme passif. FRANCE Direction générale de la santé. 2001;La Documentation française.
178. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Effect of gender on hospital admissions for asthma and prevalence of self-reported asthma: a prospective study based on a sample of the general population. Copenhagen City Heart Study Group. *Thorax*. 1997.
179. Piipari R, Jaakkola JJ, Jaakkola N, Jaakkola MS. Smoking and asthma in adults. *The European respiratory journal*. 2004.
180. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Lafferty J, Fraser I, Spears M, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006.
181. Polosa R, Knoke JD, Russo C, Piccillo G, Caponnetto P, Sarva M, et al. Cigarette smoking is associated with a greater risk of incident asthma in allergic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008.
182. Livingston E, Thomson NC, Chalmers GW. Impact of smoking on asthma therapy: a critical review of clinical evidence. *Drugs*. 2005.
183. Yahia-Berrouguet A, Benyoucef M, Meguenni K, Brouri M. Enquête sur la prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires à Tlemcen (Algérie). *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2011.
184. Kannel WB, Shurtleff D. The Framingham Study. Cigarettes and the development of intermittent claudication. *Geriatrics*. 1973.
185. Kannel WB, Doyle JT, McNamara PM, Quickenton P, Gordon T. Precursors of sudden coronary death. Factors related to the incidence of sudden death. *Circulation*. 1975 .
186. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*. 2001 .
187. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 1994.
188. Parish S, Collins R, Peto R, Youngman L, Barton J, Jayne K, et al. Cigarette smoking, tar yields, and non-fatal myocardial infarction: 14,000 cases and 32,000 controls in the United Kingdom. The International Studies of Infarct Survival (ISIS) Collaborators. *BMJ*. 1995.
189. Watanabe I. Smoking and risk of atrial fibrillation. *Journal of cardiology*. 2018.
190. Igari K, Inoue Y, Iwai T. The Epidemiologic and Clinical Findings of Patients with Buerger Disease. *Annals of Vascular Surgery*. 2016.
191. Zalokar JB, Richard JL, Claude JR. Leukocyte Count, Smoking, and Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 1981.
192. Law MR, Wald NJ. Environmental tobacco smoke and ischemic heart disease. *Progress in cardiovascular diseases*. 2003.
193. Sepaniak S, T.Forges, Monnier-Barbarino P. Quelles sont les conséquences du tabagisme sur la grossesse et l'accouchement ? - Conséquences du tabac sur la fertilité masculine. *journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*. 10/04/2008.

194. Jenkins TG, James ER, Alonso DF, Hoidal JR, Murphy PJ, Hotaling JM, et al. Cigarette smoking significantly alters sperm DNA methylation patterns. *Andrology*. 2017.
195. Zhang JP, Meng QY, Wang Q, Zhang LJ, Mao YL, Sun ZX. Effect of smoking on semen quality of infertile men in Shandong, China. *Asian journal of andrology*. 2000.
196. Vine MF. Smoking and male reproduction: a review. *International journal of andrology*. 1996.
197. Kunzle R, Mueller MD, Hanggi W, Birkhauser MH, Drescher H, Bersinger NA. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertility and sterility*. 2003.
198. Rubes J, Lowe X, Moore D, 2nd, Perreault S, Slott V, Evenson D, et al. Smoking cigarettes is associated with increased sperm disomy in teenage men. *Fertility and sterility*. 1998.
199. Bertelsen JB, Hegedus L. Cigarette smoking and the thyroid. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 1994.
200. Belin RM, Astor BC, Powe NR, Ladenson PW. Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004.
201. Zivaljevic V, Vlajinac H, Marinkovic J, Paunovic I, Diklic A, Dzodic R. Cigarette smoking as a risk factor for cancer of the thyroid in women. *Tumori*. 2004.
202. Abrous N, Aubin HJ, Berlin I, Junien C, Kaminsk M. Tabac : comprendre la dépendance pour agir. Institut national de la santé et de la recherche médicale(INSERM). 2004.
203. Lasser K, Boyd J, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA*. 2000.
204. de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophrenia research*. 2005.
205. Dervaux A, Laqueille X. [Smoking and schizophrenia: epidemiological and clinical features]. *L'Encephale*. 2008 .
206. Kumari V, Postma P. Nicotine use in schizophrenia: the self medication hypotheses. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2005.
207. Daniell HW. Smoker's wrinkles. A study in the epidemiology of "crow's feet". *Annals of internal medicine*. 1971.
208. Ernster VL, Grady D, Miike R, Black D, Selby J, Kerlikowske K. Facial wrinkling in men and women, by smoking status. *American Journal of Public Health*. 1995.
209. Will JC, Galuska DA, Ford ES, Mokdad A, Calle EE. Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *International journal of epidemiology*. 2001.
210. Ardron M, MacFarlane IA, Robinson C, van Heyningen C, Calverley PM. Anti-smoking advice for young diabetic smokers: is it a waste of breath? *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1988.
211. Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Smoking as a modifiable risk factor for type 2 diabetes in middle-aged men. *Diabetes care*. 2001.
212. Chalghoum A, Noichri Y, Karkouch I, Dandana A, Baudin B, Jeridi G, et al. Metabolic interactions between hyperhomocysteinemia and endothelin-1 among Tunisian patients with acute coronary diseases. *Biological Research*. 2015.
213. Favier A. Stress oxydant et pathologies humaines. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2006.
214. Favier A. Le stress oxydant : intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur. *Annales de Biologie Clinique*. 1997.
215. Ramonatxo C. Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydantes ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires2006. 165-77 p.

216. Gammoudi I, Khelil S, Dandana A, Jaidane Z, Chalghoum A, Noichri Y, et al. Étude des marqueurs du stress oxydatif chez les coronariens tabagiques tunisiens. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2010.
217. Lykkesfeldt J, Viscovich M, Poulsen HE. Plasma malondialdehyde is induced by smoking: a study with balanced antioxidant profiles. *The British journal of nutrition*. 2004 .
218. Bosdure E, Dubus JC. Les effets du tabac chez l'enfant. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2006.
219. Dubus JC, Millet V, Mely L. Le tabac et l'enfant. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 1997.
220. Zhang D-D, Cao J, Dong Z, Li J-X, Li G, Ma A-J, et al. Prevalence of active and passive tobacco smoking among Beijing residents in 2011. *Chronic Diseases and Translational Medicine*. 2016.
221. Coultas DB. Passive smoking and risk of adult asthma and COPD: an update. *Thorax*. 1998.
222. Trédaniel J, Savinelli F, Vignot S, Bousquet G, Le Maignan C, Misset JL. Conséquences du tabagisme passif chez l'adulte. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2006.
223. Doll R, Hill AB. Study of the Aetiology of Carcinoma of the Lung. *British medical journal*. 1952.
224. Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L, MacMahon B. Lung cancer and passive smoking. *International journal of cancer*. 1981.
225. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ*. 1997.
226. Judson Wells A. An estimate of adult mortality in the United States from passive smoking. *Environment International*. 1988.
227. Kristensen TS. Cardiovascular diseases and the work environment: A critical review of the epidemiologic literature on chemical factors. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1989.
228. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease--a meta-analysis of epidemiologic studies. *The New England journal of medicine*. 1999.
229. Whincup PH, Gilg JA, Emberson JR, Jarvis MJ, Feyerabend C, Bryant A, et al. Passive smoking and risk of coronary heart disease and stroke: prospective study with cotinine measurement. *BMJ*. 20040.
230. Wells AJ. Lung cancer from passive smoking at work. *Am J Public Health*. 1998 .
231. Metsios GS, Flouris AD, Jamurtas AZ, Carrillo AE, Kouretas D, Germanis AE, et al. A brief exposure to moderate passive smoke increases metabolism and thyroid hormone secretion. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007.
232. Rushton L. Health impact of environmental tobacco smoke in the home. *Reviews on environmental health*. 2004.
233. Anuntaseree W, Mo-suwan L, Ma-a-lee A, Choprapawon C. Prevalence and associated factors of passive smoking in Thai infants. *Preventive medicine*. 2008.
234. Crone MR, Hirasong RA, Burgmeijer RJ. Prevalence of passive smoking in infancy in The Netherlands. *Patient education and counseling*. 2000.
235. Kaneita Y, Yokoyama E, Miyake T, Harano S, Asai T, Tsutsui T, et al. Epidemiological study on passive smoking among Japanese infants and smoking behavior of their respective parents: A nationwide cross-sectional survey. *Preventive medicine*. 2006.
236. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 1. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax*. 1997.
237. Trosini-Desert V, Germaud P, Dautzenberg B. Exposition à la fumée du tabac et risque infectieux bactérien. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2004.
238. Aligne CA, Stoddard JJ. Tobacco and children. An economic evaluation of the medical effects of parental smoking. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 1997.

239. Lawrence EK, Renny U, Sue EW. Effect of Allergy Testing to Tobacco Leaf on Passive Smoke Exposure in a Pediatric Pulmonary/Allergy Practice. *Clinical Pediatrics*. 2000.
240. Boffetta P, Tredaniel J, Greco A. Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: A meta-analysis. *Environmental health perspectives*. 2000.
241. Hill C. Trends in tobacco smoking and consequences on health in France. *Preventive medicine*. 1998.
242. Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, Markovic N, Shaw LM, Day NL, et al. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *The New England journal of medicine*. 1999.
243. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Job-Spira N. [Tobacco and ectopic pregnancy. Arguments in favor of a causal relation]. *Revue d'épidémiologie et de sante publique*. 1998.
244. McGregor JA, French JI, Witkin S. Infection and prematurity: evidence-based approaches. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 1996.
245. French JI, McGregor JA. The pathobiology of premature rupture of membranes. *Seminars in perinatology*. 1996.
246. Shiono PH, Klebanoff MA, Rhoads GG. Smoking and drinking during pregnancy. Their effects on preterm birth. *JAMA*. 1986.
247. Klonoff-Cohen H, Edelstein S, Schneider Lefkowitz E, P Srinivasan I, Kaegi D, Chun Chang J, et al. The Effect of Passive Smoking and Tobacco Exposure through Breast Milk on Sudden Infant Death Syndrome 1995.
248. Shah NR, Bracken MB. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000.
249. Bolumar F, Olsen J, Boldsen J. Smoking reduces fecundity: a European multicenter study on infertility and subfecundity. The European Study Group on Infertility and Subfecundity. *American journal of epidemiology*. 1996.
250. Habib P. Quelles sont les conséquences du tabagisme sur la grossesse et l'accouchement ? *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2005 .
251. Depret-Mosser S, Mathieu-Nolf M, Puech F. Quelles sont les mesures de santé publique susceptibles de réduire l'exposition anténatale au tabac et d'améliorer les indicateurs de qualité des soins périnataux ? : Le point de vue du gynécologue-obstétricien. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2005.
252. Stoebner-Delbarre A, Letourmy F. Conduite à tenir pour aider les femmes enceintes à arrêter de fumer : rôles des professionnels de santé. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2005.
253. Lassen K, Oei TPS. Effects of maternal cigarette smoking during pregnancy on long-term physical and cognitive parameters of child development. *Addictive behaviors*. 1998.
254. Collet M, Beillard C. Conséquences du tabagisme sur le développement fœtal et le risque de retard de croissance intra-utérin ou de mort fœtale in utero. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2005.
255. Obel C, Henriksen TB, Hedegaard M, Secher NJ, Ostergaard J. Smoking during pregnancy and babbling abilities of the 8-month-old infant. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 1998 Jan.
256. Joseph KS, Young DC, Dodds L, O'Connell CM, Allen VM, Chandra S, et al. Changes in maternal characteristics and obstetric practice and recent increases in primary cesarean delivery. *Obstetrics & Gynecology*. 2003.
257. Aveyard P, West R. Managing smoking cessation. *BMJ : British Medical Journal*. 2007.
258. Curry SJ, Emery S, Sporer AK, Mermelstein R, Flay BR, Berbaum M, et al. A National Survey of Tobacco Cessation Programs for Youths. *American Journal of Public Health*. 2007.

259. Pineiro B, Lopez-Duran A, Del Rio EF, Martinez U, Brandon TH, Becona E. Motivation to quit as a predictor of smoking cessation and abstinence maintenance among treated Spanish smokers. *Addictive behaviors*. 2016 Feb.
260. Heckman CJ, Egleston BL, Hofmann MT. Efficacy of Motivational Interviewing for Smoking Cessation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Tobacco control*. 2010.
261. West R. Assessment of dependence and motivation to stop smoking. *BMJ : British Medical Journal*. 2004.
262. Hausherr Y, Quinto C, Grize L, Schindler C, Probst-Hensch N. Smoking cessation in workplace settings: quit rates and determinants in a group behaviour therapy programme. *Swiss medical weekly*. 2017 Sep.
263. Bolliger CT, Zellweger J-P, Danielsson T, van Biljon X, Robidou A, Westin Å, et al. Smoking reduction with oral nicotine inhalers: double blind, randomised clinical trial of efficacy and safety. *BMJ : British Medical Journal*. 2000.
264. May S, West R. Do social support interventions (“buddy systems”) aid smoking cessation? A review. *Tobacco Control*. 2000.
265. Molyneux A. Nicotine replacement therapy. *BMJ : British Medical Journal*. 2004.
266. Jones EE, Jarman KL, Goldstein AO. Providing Nicotine Replacement Therapy in Focus Groups. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2017.
267. Fossati R, Apolone G, Negri E, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of bupropion for smoking cessation in primary care. *Archives of Internal Medicine*. 2007.
268. Wilkes S. The use of bupropion SR in cigarette smoking cessation. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2008.
269. Walker N, Gainforth H, Kiparoglou V, Robinson H, van Woerden H, West R. Factors moderating the relative effectiveness of varenicline and nicotine replacement therapy in clients using smoking cessation services. *Addiction (Abingdon, England)*. 2017 Aug.
270. Faure S, Babin M, Velé H, Dubé G, Samson M, Goujeau B, et al. La prise en charge de la dépendance au tabac. *Actualités Pharmaceutiques*. 2014 .
271. Larramendy C, Divine C, Asnafi-Farhang S, Lagrue G. [Usefulness of biological markers in evaluation of smoking]. *Pathologie-biologie*. 2004 Apr.
272. Roussel G, Roche D, Momas I, Brahimi N, Callais F, Lequang NT, et al. Usefulness of markers in managing tobacco withdrawal. *Pathologie-biologie*. 1997 Jun.
273. Byrd GD, Chang KM, Greene JM, deBethizy JD. Evidence for urinary excretion of glucuronide conjugates of nicotine, cotinine, and trans-3'-hydroxycotinine in smokers. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 1992 Mar.
274. Ueda K, Kawachi I, Nakamura M, Nogami H, Shirokawa N, Masui S, et al. Cigarette nicotine yields and nicotine intake among Japanese male workers. *Tobacco Control*. 2002.
275. Jarvis MJ, Russell MA, Benowitz NL, Feyerabend C. Elimination of cotinine from body fluids: implications for noninvasive measurement of tobacco smoke exposure. *American Journal of Public Health*. 1988.
276. Wall MA, Johnson J, Jacob P, Benowitz NL. Cotinine in the serum, saliva, and urine of nonsmokers, passive smokers, and active smokers. *American Journal of Public Health*. 1988.
277. Kyerematen GA, Vesell ES. Metabolism of nicotine. *Drug metabolism reviews*. 1991.
278. Pirkle JL, Flegal KM, Bernert JT, Brody DJ, Etzel RA, Maurer KR. Exposure of the US population to environmental tobacco smoke: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1991.
279. Perriot J, Underner M, Peiffer G, Le Houezec J, Samalin L, Schmitt A, et al. Le sevrage tabagique des « fumeurs difficiles ». *Revue des Maladies Respiratoires*. 2012.

280. Larramendy C, Diviné C, Asnafi-Farhang S, Lagrue G. Intérêt des différents marqueurs biologiques dans l'évaluation du tabagisme. *Pathologie Biologie*. 2004.
281. Bruckert E, Jacob N, Lamaire L, Truffert J, Percheron F, de Gennes JL. Relationship between smoking status and serum lipids in a hyperlipidemic population and analysis of possible confounding factors. *Clinical chemistry*. 1992 Sep.
282. Biochemical verification of tobacco use and cessation. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2002 May.
283. Haufroid V, Lison D. Urinary cotinine as a tobacco-smoke exposure index: a minireview. *International archives of occupational and environmental health*. 1998 May.
284. Machacek DA, Jiang NS. Quantification of cotinine in plasma and saliva by liquid chromatography. *Clinical chemistry*. 1986 Jun.
285. Barlow RD, Stone RB, Wald NJ, Puhakainen EV. The direct barbituric acid assay for nicotine metabolites in urine: a simple colorimetric test for the routine assessment of smoking status and cigarette smoke intake. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 1987 May.
286. Langone JJ, Gjika HB, Van Vunakis H. Nicotine and its metabolites. *Radioimmunoassays for nicotine and cotinine. Biochemistry*. 1973 Nov.
287. Godin J, Hellier G. Méthode de dosage de la nicotine et de la cotinine dans l'urine par chromatographie liquide à haute performance. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. 1989.
288. Turner M, Esaw M, Clark RJ. Carbon monoxide poisoning treated with hyperbaric oxygen: metabolic acidosis as a predictor of treatment requirements. *Journal of accident & emergency medicine*. 1999 Mar.
289. Pach J, Hubalewska-Hola A, Szybinski Z, Pach D. New possibilities in scintigraphy detection of carbon monoxide cardiotoxicity. *Przegląd lekarski*. 2001.
290. Stern FB, Halperin WE, Hornung RW, Ringenburg VL, McCammon CS. Heart disease mortality among bridge and tunnel officers exposed to carbon monoxide. *American journal of epidemiology*. 1988 Dec.
291. G L, C M, S C, P D. Une cause nouvelle de faux positifs dans l'utilisation des analyseurs de CO dans l'air expiré. *La Presse Médicale*. 2002.
292. Hampson NB. Carboxyhemoglobin elevation due to hemolytic anemia. *The Journal of emergency medicine*. 2007 Jul.
293. McNeill AD, Owen LA, Belcher M, Sutherland G, Fleming S. Abstinence from smoking and expired-air carbon monoxide levels: lactose intolerance as a possible source of error. *Am J Public Health*. 1990 Sep.
294. Horvath I, Loukides S, Wodehouse T, Kharitonov SA, Cole PJ, Barnes PJ. Increased levels of exhaled carbon monoxide in bronchiectasis: a new marker of oxidative stress. *Thorax*. 1998 Oct.
295. DM D, GA M. *Assessment of addictive behaviors (Hardcover)*. . New York: The Guilford Press; . 1988.
296. Castleden CM, Cole PV. Carboxyhaemoglobin Levels of Smokers and Non-Smokers Working in the City of London. *British Journal of Industrial Medicine*. 1975.
297. Fagerstr, xf, m KO, Hughes JR, Rasmussen T, Callas PW. Randomised trial investigating effect of a novel nicotine delivery device (Eclipse) and a nicotine oral inhaler on smoking behaviour, nicotine and carbon monoxide exposure, and motivation to quit. *Tobacco Control*. 2000.
298. Scherer G. Carboxyhemoglobin and thiocyanate as biomarkers of exposure to carbon monoxide and hydrogen cyanide in tobacco smoke. *Experimental and toxicologic pathology : official journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie*. 2006 Nov.
299. Jarvis MJ, Belcher M, Vesey C, Hutchison DC. Low cost carbon monoxide monitors in smoking assessment. *Thorax*. 1986.

300. Guyatt AR, Kirkham AJ, Mariner DC, Cumming G. Is alveolar carbon monoxide an unreliable index of carboxyhaemoglobin changes during smoking in man? *Clinical science (London, England : 1979)*. 1979.
301. Zayasu K, Sekizawa K, Okinaga S, Yamaya M, Ohrui T, Sasaki H. Increased carbon monoxide in exhaled air of asthmatic patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997 Oct.
302. Beard RR, Wertheim GA. Behavioral impairment associated with small doses of carbon monoxide. *American journal of public health and the nation's health*. 1967 Nov.
303. Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Analysis of expired air for oxidation products. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002 Dec.
304. Jones RH, Ellicott MF, Cadigan JB, Gaensler EA. The relationship between alveolar and blood carbon monoxide concentrations during breathholding; simple estimation of COHb saturation. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1958 Apr.
305. Cropsey KL, Eldridge GD, Weaver MF, Villalobos GC, Stitzer ML. Expired carbon monoxide levels in self-reported smokers and nonsmokers in prison. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2006 Oct.
306. Fazlzadeh M, Rostami R, Hazrati S, Rastgu A. Concentrations of carbon monoxide in indoor and outdoor air of Ghalyun cafes. *Atmospheric Pollution Research*. 2015.
307. Perriot J. La conduite de l'aide au sevrage tabagique. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2006.
308. Jarvis MJ, Russell MA, Saloojee Y. Expired air carbon monoxide: a simple breath test of tobacco smoke intake. *British medical journal*. 1980.
309. Guzman JA. Carbon monoxide poisoning. *Critical care clinics*. 2012 Oct.
310. Fitz-Gerald MJ, Patrick G. Longitudinal quantitative EEG findings after acute carbon monoxide exposure: two case studies. *Clinical EEG (electroencephalography)*. 1991 Oct.
311. Groman E, Riemerth A, Bernhard G, Appeltauer G, Schuster B, Veitsmeier I. Can carbon monoxide analysers be fuelled by alcohol intake? *Tobacco Control*. 2006.
312. Jarvis MJ, Tunstall-Pedoe H, Feyerabend C, Vesey C, Saloojee Y. Comparison of tests used to distinguish smokers from nonsmokers. *American Journal of Public Health*. 1987.
313. Sillett RW, Wilson MB, Malcolm RE, Ball KP. Deception among smokers. *British medical journal*. 1978 Oct.
314. Wald NJ, Idle M, Boreham J, Bailey A. Carbon monoxide in breath in relation to smoking and carboxyhaemoglobin levels. *Thorax*. 1981 May.
315. Géronimi JL. Le monoxyde de carbone: formation, mesure, toxicité, pollution urbaine, principales causes d'intoxication oxycarbonée: Ed. Tec & Doc; 2000.
316. Aitken CK, Fry TRL, Farrell L, Pellegrini B. Smokers of illicit tobacco report significantly worse health than other smokers. *Nicotine & Tobacco Research*. 2009.
317. Müller ALH, Müller CC, Antes FG, Barin JS, Dressler VL, Flores EMM, et al. Determination of Bromide, Chloride, and Fluoride in Cigarette Tobacco by Ion Chromatography after Microwave-Induced Combustion. *Analytical Letters*. 2012.
318. Merriman D, Chernick H. Using Littered Pack Data to Estimate Cigarette Tax Avoidance in NYC2011.
319. Duran A, Tuzen M, Soylak M. Trace metal concentrations in cigarette brands commonly available in Turkey: Relation with human health2012.
320. Assemblée, nationale. « Les effets des métaux lourds sur l'environnement et la santé » rapport n° 2979. rapport n° 261 du Sénat. 2000-2001.
321. médicale Indlsedr. Plomb dans l'environnement : Quels risques pour la santé ? (Inserm). 1999.
322. Taylor RJ. Nutrition to Fight Lead Poisoning. 2010.
323. Wong Peter KK, Christie Jemma J, Wark John D. The effects of smoking on bone health. *Clinical Science*. 2007.
324. Lavoie P.M. Lead poisoning from « lead-free » paint, J.A.M.C., . 2004.

325. Hugelmeyer CD, Moorhead JC, Horenblas L, Bayer MJ. Fatal lead encephalopathy following foreign body ingestion: case report. *The Journal of emergency medicine*. 1988 Sep.
326. Hu H, Watanabe H, Payton M, Korrick S, Rotnitzky A. The relationship between bone lead and hemoglobin. *JAMA*. 1994 Nov .
327. Krieger GR, Sullivan JB. *Clinical environmental health and toxic exposures*. Philadelphia, Pa. [u.a.]: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
328. Gaitens JM, Dixon SL, Jacobs DE, Nagaraja J, Strauss W, Wilson JW, et al. Exposure of U.S. Children to Residential Dust Lead, 1999–2004: I. Housing and Demographic Factors. *Environmental health perspectives*. 2009.
329. Juberg DR, Kleiman CF, Kwon SC. Position Paper of the American Council on Science and Health: Lead and Human Health. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 1997.
330. Froehlich TE, Lanphear BP, Auinger P, Hornung R, Epstein JN, Braun J, et al. Association of tobacco and lead exposures with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2009 Dec.
331. Wong O, Harris F. Cancer mortality study of employees at lead battery plants and lead smelters, 1947–1995. *American Journal of Industrial Medicine*. 2000.
332. Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E, Muntner P, Silbergeld E, Jaar B, et al. Blood cadmium and lead and chronic kidney disease in US adults: a joint analysis. *American journal of epidemiology*. 2009 Nov.
333. Kuo HW, Wang CS, Lai JS. Semen quality in workers with long-term lead exposure: a preliminary study in Taiwan. *The Science of the total environment*. 1997 Oct.
334. Cappuyens V, Rudy S, Vandamme A, Niclaes M. Environmental impact of the former Pb-Zn mining and smelting in East Belgium 2005.
335. Sterckeman T, Douay F, Proix N, Fourrier H. Vertical distribution of Cd, Pb and Zn in soils near smelters in the North of France. *Environmental Pollution*. 2000.
336. Dulski TR. *A Manual for the Chemical Analysis of Metals: ASTM*; 1996.
337. Barregård L, Svalander C, Schütz A, Westberg G, Sällsten G, Blohmé I, et al. Cadmium, mercury, and lead in kidney cortex of the general Swedish population: a study of biopsies from living kidney donors. *Environmental health perspectives*. 1999.
338. Drasch G, Wanghofer E, Roeder G. Are blood, urine, hair, and muscle valid bio-monitoring parameters for the internal burden of men with the heavy metals mercury, lead and cadmium? *Trace Elem Electrolytes*. 1997.
339. Weiner JA, Nylander M. The relationship between mercury concentration in human organs and different predictor variables. *The Science of the total environment*. 1993 Sep.
340. Galić N, Prpić-Mehičić G, Prester L, Krnić I, Blanuša M, Erceg D. Elimination of mercury from amalgam in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2001.
341. Friberg L, Mottet NK. Accumulation of methylmercury and inorganic mercury in the brain. *Biological trace element research*. 1989 Jul-Sep.
342. Gerstner HB, Huff JE. Clinical toxicology of mercury. *J Toxicol Environ Health*. 1977 Jan.
343. Kerper LE, Ballatori N, Clarkson TW. Methylmercury transport across the blood-brain barrier by an amino acid carrier. *The American journal of physiology*. 1992 May.
344. Environmental, Health, Criteria, Monographs, (EHCs). *Methylmercury*. n°101, 1990.
345. Waalkes MP, Fox DA, States JC, Patierno SR, McCabe MJ, Jr. Metals and disorders of cell accumulation: modulation of apoptosis and cell proliferation. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2000 Aug.
346. Lin SC, Singh K, Lin SC. Association between body levels of trace metals and glaucoma prevalence. *JAMA ophthalmology*. 2015 Oct.

347. Ehrenstein C, Shu P, Wickenheiser EB, Hirner AV, Dolfen M, Emons H, et al. Methyl mercury uptake and associations with the induction of chromosomal aberrations in Chinese hamster ovary (CHO) cells. *Chemico-biological interactions*. 2002 Oct.
348. Plotkin S, Gerber JS, Offit PA. Vaccines and Autism: A Tale of Shifting Hypotheses. *Clinical Infectious Diseases*. 2009.
349. Andujar P. Le mercure. pour le Diplôme Inter-Universitaire (DIU) de Toxicologie Médicale. 2009-2010.
350. Kim C-Y, Nakai K, Kameo S, Kurokawa N, Liu Z-M, Satoh H. Protective Effect of Melatonin on Methylmercury-Induced Mortality in Mice. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2000.
351. Waalkes MP, Fox DA, States JC, Patierno SR, McCabe JMJ. Metals and Disorders of Cell Accumulation: Modulation of Apoptosis and Cell Proliferation. *Toxicological Sciences*. 2000.
352. Piikivi L, Hanninen H, Martelin T, Mantere P. Psychological performance and long-term exposure to mercury vapors. *Scand J Work Environ Health*. 1984 Feb.
353. Björkman L, Lundekvam BF, Lægreid T, Bertelsen BI, Morild I, Lilleng P, et al. Mercury in human brain, blood, muscle and toenails in relation to exposure: an autopsy study. *Environmental Health*. 2007.
354. Akiyama M, Oshima H, Nakamura M. Genotoxicity of mercury used in chromosome aberration tests. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA*. 2001 Aug.
355. Via CS, Nguyen P, Niculescu F, Papadimitriou J, Hoover D, Silbergeld EK. Low-dose exposure to inorganic mercury accelerates disease and mortality in acquired murine lupus. *Environmental health perspectives*. 2003 Aug.
356. Heyer NJ, Echeverria D, Bittner JAC, Farin FM, Garabedian CC, Woods JS. Chronic Low-Level Mercury Exposure, BDNF Polymorphism, and Associations with Self-Reported Symptoms and Mood. *Toxicological Sciences*. 2004.
357. Echeverria D, Woods JS, Heyer NJ, Rohlman DS, Farin FM, Bittner AC, et al. Chronic low-level mercury exposure, BDNF polymorphism, and associations with cognitive and motor function. *Neurotoxicology and Teratology*. 2005.
358. Roels H, Gennart J-P, Lauwerys R, Buchet J-P, Malchaire J, Bernard A. Surveillance of workers exposed to mercury vapour: Validation of a previously proposed biological threshold limit value for mercury concentration in urine. *American Journal of Industrial Medicine*. 1985.
359. Mehra R, Juneja M. Fingernails as biological indices of metal exposure. *Journal of Biosciences*. 2005.
360. World, Health, organiaation WH. Methylmercury. *Environmental Health Criteria* 101. Genève 1990.
361. Jarup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vahter M. Health effects of cadmium exposure--a review of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health*. 1998.
362. Godt J, Scheidig F, Grosse-Siestrup C, Esche V, Brandenburg P, Reich A, et al. The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health. *Journal of occupational medicine and toxicology (London, England)*. 2006 Sep.
363. Paksy K, Gati I, Naray M, Rajczy K. Lead accumulation in human ovarian follicular fluid, and in vitro effect of lead on progesterone production by cultured human ovarian granulosa cells. *Journal of toxicology and environmental health Part A*. 2001 Mar.
364. Zenzes MT, Krishnan S, Krishnan B, Zhang H, Casper RF. Cadmium accumulation in follicular fluid of women in in vitro fertilization-embryo transfer is higher in smokers. *Fertility and sterility*. 1995 Sep.
365. Park S-Y, Gomes C, Oh S-D, Soh J. Cadmium up-regulates transcription of the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) gene through phosphorylated CREB rather than SF-1 in K28 cells. 2015.
366. CSHPF. Plomb, cadmium et mercure dans l'alimentation : évaluation et gestion du risque. *Technique et Documentation*. 1996.

367. Priya PN, Pillai A, Gupta S. Effect of simultaneous exposure to lead and cadmium on gonadotropin binding and steroidogenesis on granulosa cells: an in vitro study. *Indian journal of experimental biology*. 2004 Feb.
368. Pollack AZ, Schisterman EF, Goldman LR, Mumford SL, Albert PS, Jones RL, et al. Cadmium, Lead, and Mercury in Relation to Reproductive Hormones and Anovulation in Premenopausal Women. *Environmental health perspectives*. 2011.
369. Stohs SJ, Bagchi D, Hassoun E, Bagchi M. Oxidative mechanisms in the toxicity of chromium and cadmium ions. *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology : official organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer*. 2000.
370. Nair AR, Degheselle O, Smeets K, Van Kerkhove E, Cuypers A. Cadmium-Induced Pathologies: Where Is the Oxidative Balance Lost (or Not)? *International journal of molecular sciences*. 2013 Mar.
371. Canada c. Cadmium. 2014.
372. Canada. s. Instructions for combining multiple cycle of Canadians Health measure survey (CHMS). *Data statistic Canada Ottawa*. 2015.
373. Claudio SR, Gollucke AP, Yamamura H, Morais DR, Bataglion GA, Eberlin MN, et al. Purple carrot extract protects against cadmium intoxication in multiple organs of rats: Genotoxicity, oxidative stress and tissue morphology analyses. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*. 2016 Jan.
374. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet (London, England)*. 2010 Jan.
375. Zhang S, Jin Y, Zeng Z, Liu Z, Fu Z. Subchronic Exposure of Mice to Cadmium Perturbs Their Hepatic Energy Metabolism and Gut Microbiome. *Chemical research in toxicology*. 2015 Oct.
376. Thevenod F, Lee WK. Cadmium and cellular signaling cascades: interactions between cell death and survival pathways. *Archives of toxicology*. 2013 Oct.
377. Lauwerys RR. *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelle*. Paris: Elsevier Masson; 2007.
378. Forsberg K, Van den Borre A, Henry NW, Zeigler JP. Quick selection guide to chemical protective clothing 2014.
379. Eller PM, Cassinelli ME, National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Physical Sciences and Engineering. *NIOSH Manual of analytical methods*. Cincinnati, Ohio; Washington, D.C.: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Physical Sciences and Engineering ; For sale by the Supt. of Docs., U.S. G.P.O.; 1994.
380. OSHA. Arsenic, Cadmium, Cobalt, Copper, Lead, and Nickel (Open vessel microwave digestion / ICP-MS analysis. In : *OSHA Sampling and Analytical Methods*. 2005.
381. Kirk-Othmer *Encyclopedia of Chemical Technology*: Wiley; 2004.
382. Benzène. *European Union Risk Assessment Report*. European Chemicals Bureau. (esisjrceceuropaeu). 2003.
383. CITEPA. *Observations et statistiques de l'environnement*. 2010.
384. Threshold. limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. *ACGIH* ; 2001.
385. Valentine JL, Lee SS, Seaton MJ, Asgharian B, Farris G, Corton JC, et al. Reduction of benzene metabolism and toxicity in mice that lack CYP2E1 expression. *Toxicology and applied pharmacology*. 1996 Nov.
386. Stephanie RO, Sharon W, Chou CHSJ, Hana RP, Yee-Wan S, Phillip MA, et al. Agency for Toxic Substances and Disease Registry's 1997 priority list of hazardous substances. Latent effects—

carcinogenesis, neurotoxicology, and developmental deficits in humans and animals. Toxicology and Industrial Health. 1999.

387. Grant WM. Toxicology of the Eye: Drugs, Chemicals, Plants, Venoms: Thomas; 1974.
388. Ciranni R, Barale R, Adler ID. Dose-related clastogenic effects induced by benzene in bone marrow cells and in differentiating spermatogonia of Swiss CD1 mice. *Mutagenesis*. 1991.
389. A-P W, al. Une revue de littérature récente sur la toxicologie du benzène. Bruxelles : European Chemical Industry Ecotoxicology & Toxicology Centre, . décembre 1964 .
390. R G. Hydrocarbures aromatiques. In : Bismuth Cet al Toxicologie clinique Paris : Flammarion Médecine-sciences. 2000.
391. NormandJ-c, BergeretA, G P. Benzèn. Encyclopédie médico-chirurgicale, Toxicologie, Pathologie professionnelle. 1997.
392. R T. Compte rendu et résolutions finales du « Workshop » international sur la toxicologie du benzène. Arch Mal Prof. 1977.
393. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology: Wiley; 2004.
394. Yin S-N, Hayes RB, Linet MS, Li G-L, Dosemeci M, Travis LB, et al. A cohort study of cancer among benzene-exposed workers in China: Overall results. *American Journal of Industrial Medicine*. 1996.
395. Verschueren K. Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, Four Volume Set, Print and CD Set: Wiley; 2009.
396. Ungvary G, Tatrai E. On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats and rabbits. *Archives of toxicology Supplement = Archiv fur Toxikologie Supplement*. 1985.
397. Snyder CA, Sellakumar AR, James DJ, Albert RE. The carcinogenicity of discontinuous inhaled benzene exposures in CD-1 and C57Bl/6 mice. *Archives of toxicology*. 1988.
398. Snyder CA, Goldstein BD, Sellakumar AR, Bromberg I, Laskin S, Albert RE. The inhalation toxicology of benzene: Incidence of hematopoietic neoplasms and hematotoxicity; *Toxicology and applied pharmacology*. 1980.
399. INRS. Hydrocarbures aromatiques. Fiche 012. In : MétroPol. Métrologie des polluants. . www.inrs.fr/metropol/. 2009.
400. Strucker I, Mandereau L, Aubert-Berleur MP, Deplan F, Paris A, Richard A, et al. Occupational paternal exposure to benzene and risk of spontaneous abortion. *Occupational and environmental medicine*. 1994 Jul.
401. Yin SN, Li GL, Tain FD, Fu ZI, Jin C, Chen YJ, et al. A retrospective cohort study of leukemia and other cancers in benzene workers. *Environmental health perspectives*. 1989.
402. Mewis J, Leuven KU. Hazardous chemicals desk reference. N. I. Sax, and R. J. Lewis, Sr., Van Nostrand Reinhold, New York, 1987.
403. Kenkyusho KGS. Toxic and hazardous industrial chemicals safety manual for handling and disposal with toxicity and hazard data: International Technical Information Institute; 1984.
404. Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. Volume 2E: Toxicology, Fourth Edition (Clayton, George D.; Clayton, Florence E.). *Journal of Chemical Education*. 1995.
405. Wolf MA, Rowe VK, McCollister DD, Hollingsworth RL, Oyen F. Toxicological studies of certain alkylated benzenes and benzene; experiments on laboratory animals. *AMA archives of industrial health*. 1956 Oct.
406. Tsai SP, Wen CP, Weiss NS, Wong O, McClellan WA, Gibson RL. Retrospective mortality and medical surveillance studies of workers in benzene areas of refineries. *Journal of occupational medicine : official publication of the Industrial Medical Association*. 1983 Sep.
407. Junge B. Changes in serum thiocyanate concentration on stopping smoking. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1985 Jul.
408. Pré J, Vassy R. Urine thiocyanate:creatinine ratio as a reliable indicator of cigarette smoking. *Clinica Chimica Acta*. 1991.

409. Densen PM, Davidow B, Bass HE, Jones EW. A chemical test for smoking exposure. *Archives of environmental health*. 1967 Jun.
410. Jacob N, Lamaire L, Bellini M. Measurement of urinary tobacco markers in a smoking-cessation program. *Clinical chemistry*. 1991 Sep.
411. Galanti LM. Specificity of salivary thiocyanate as marker of cigarette smoking is not affected by alimentary sources. *Clinical chemistry*. 1997 Jan.
412. Obrist D, Moosmüller H, Schürmann R, Chen LWA, Kreidenweis SM. Particulate-Phase and Gaseous Elemental Mercury Emissions During Biomass Combustion: Controlling Factors and Correlation with Particulate Matter Emissions. *Environmental Science & Technology*. 2008.
413. Galazyn-Sidorczuk M, Brzoska MM, Moniuszko-Jakoniuk J. Estimation of Polish cigarettes contamination with cadmium and lead, and exposure to these metals via smoking. *Environmental monitoring and assessment*. 2008 Feb.
414. Fowles J, Dybing E. Application of toxicological risk assessment principles to the chemical constituents of cigarette smoke. *Tobacco Control*. 2003.
415. Connor RJ, Li Q, Stephens WE, Hammond D, Elton-Marshall T, Cummings KM, et al. Cigarettes sold in China: design, emissions and metals. *Tobacco Control*. 2010.
416. Ferreccio C, Yuan Y, Calle J, Benitez H, Parra RL, Acevedo J, et al. Arsenic, tobacco smoke, and occupation: associations of multiple agents with lung and bladder cancer. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2013 Nov.
417. Pershagen G, Wall S, Taube A, Linnman L. On the interaction between occupational arsenic exposure and smoking and its relationship to lung cancer. *Scand J Work Environ Health*. 1981 Dec.
418. Arain MB, Kazi TG, Baig JA, Jamali MK, Afridi HI, Jalbani N, et al. Respiratory effects in people exposed to arsenic via the drinking water and tobacco smoking in southern part of Pakistan. *The Science of the total environment*. 2009 Oct.
419. Lindberg A-L, Sohel N, Rahman M, Persson LÅ, Vahter M. Impact of Smoking and Chewing Tobacco on Arsenic-Induced Skin Lesions. *Environmental health perspectives*. 2010.
420. Hammond D, O'Connor RJ. Constituents in tobacco and smoke emissions from Canadian cigarettes. *Tobacco Control*. 2008.
421. Pedersen E, Høgetveit AC, Andersen A. Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *International journal of cancer*. 1973.
422. Kannel WB, Anderson K, Wilson PF. White blood cell count and cardiovascular disease: Insights from the framingham study. *JAMA*. 1992.
423. Weber C, Erl W, Weber K, Weber PC. Increased Adhesiveness of Isolated Monocytes to Endothelium Is Prevented by Vitamin C Intake in Smokers. *Circulation*. 1996.
424. Inal B, Hacibekiroglu T, Cavus B, Musaoglu Z, Demir H, Karadag B. Effects of smoking on healthy young men's hematologic parameters. *Northern Clinics of Istanbul*. 2014.
425. Van Tiel ED, Peeters PHM, Smit HA, Nagelkerke NJD, Van Loon AJM, Grobbee DE, et al. Quitting Smoking May Restore Hematological Characteristics within Five Years. *Annals of Epidemiology*.
426. Parry H, Cohen S, Schlarb JE, Tyrrell DA, Fisher A, Russell MA, et al. Smoking, alcohol consumption, and leukocyte counts. *American journal of clinical pathology*. 1997 Jan.
427. Helman N, Rubenstein LS. The effects of age, sex, and smoking on erythrocytes and leukocytes. *American journal of clinical pathology*. 1975 Jan.
428. Mustard JF, Murphy EA. Effect of smoking on blood coagulation and platelet survival in man. *British medical journal*. 1963 Mar.
429. Smith FB, Lee AJ, Rumley A, Fowkes FG, Lowe GD. Tissue-plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor and risk of peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*. 1995 May.

430. Lee KW, Lip GH. Effects of lifestyle on hemostasis, fibrinolysis, and platelet reactivity: A systematic review. *Archives of Internal Medicine*. 2003.
431. Hausteil KO, Krause J, Hausteil H, Rasmussen T, Cort N. Changes in hemorheological and biochemical parameters following short-term and long-term smoking cessation induced by nicotine replacement therapy (NRT). *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2004 Feb.
432. Mabrouk H, Mechria H, Mechri A, Azizi I, Neffati F, Douki W, et al. Paraonase 1 activity and lipid profile in schizophrenic patients. *Asian Journal of Psychiatry*.
433. Meenakshisundaram R, Rajendiran C, Thirumalaikolundusubramanian P. Lipid and lipoprotein profiles among middle aged male smokers: a study from southern India. *Tobacco Induced Diseases*. 2010.
434. Ranjit P, Babu Pothineni R, Guntuku G. Estimation of lipid profile and assessment of cardiovascular risk in smokers by using new atherogenic indices 2015.
435. Rastogi R, Shrivastava SS, Mehrotra TN, Singh VS, Gupta MK. Lipid profile in smokers. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 1989 Dec;37.
436. Nishio E, Watanabe Y. Cigarette smoke extract inhibits plasma paraonase activity by modification of the enzyme's free thiols. *Biochemical and biophysical research communications*. 1997 Jul.
437. Rieger PH. *Electron spin resonance : analysis and interpretation*. Cambridge: RSC Publ.; 2007.
438. Hida H, Coudray C, Mongournet C, Favier A. Improved enzymatic assay for plasma hydroperoxides, inactivation of interfering enzymes. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1994.
439. Shen C-c, Wertelecki W, Driggers WJ, LeDoux SP, Wilson GL. Repair of mitochondrial DNA damage induced by bleomycin in human cells. *Mutation Research/DNA Repair*. 1995.
440. <https://www.bedfont.com/shop/smokerlyzer/pico>.
441. Hawkins LH. Blood carbon monoxide levels as a function of daily cigarette consumption and physical activity. *British Journal of Industrial Medicine*. 1976.
442. S O. *Tabagisme chez le personnel hospitalier de l'hôpital Sidi Othmane de Casablanca*. . Thèse Médecine Casablanca 2006.
443. Pierre Arwidson, Christophe Léon, Nathalie Lydié, Jean-Louis Wilquin, Guilber P. *Évolutions récentes de la consommation de tabac en France*. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé, Saint-Denis. 2004.
444. World, Health, organiaation WH. *Regional Office for eastern mediterranean*. 2010.
445. Nejari C, Benjelloun MC, Berraho M, El Rhazi K, Tachfouti N, Elfakir S, et al. Prevalence and demographic factors of smoking in Morocco. *Int J Public Health*. 2009.
446. Kouassi B, Kpebo OD, Horo K, N'Gom A, Gode C, Ahui B, et al. [Smoking and educational status in Africans]. *Rev Mal Respir*. 2010 Mar.
447. Ben Ayoub W, Djoufelkit K, Stoebner-Delbarre A, Fakhfakh R, Mansour Ben A, Ben Ayed F, et al. La consultation d'aide au sevrage tabagique de l'institut de cancérologie Salah-Azeiz de Tunis : résultats à un an. *Revue d'epidemiologie et de sante publique*. 2008.
448. Eurobaromètre. *tabagisme en Europe*. INPESpublic Francefr. 2010.
449. Curtin F, Morabia A, Bernstein M. Smoking Behavior in a Swiss Urban Population: The Role of Gender and Education. *Preventive medicine*. 1997.
450. Gilhodes J, Belot A, Bouvier A-M, Remontet L, Delafosse P, Ligier K, et al. Incidence of major smoking-related cancers: Trends among adults aged 20–44 in France from 1982 to 2012.
451. J. Barendregt J, W. N. Looman C, Brønnum-Hansen H. *Comparaison de l'intensité du tabagisme par cohorte au Danemark et aux Pays-Bas* 2018.
452. Hastier N, Quinque K, Bonnel AS, Leménager S, Le Roux P. *Tabac et adolescence: Enquête sur les motivations et les connaissances des effets du tabac*. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2006.
453. *GLOBAL YOUTH TOBACCO SURVEY ALGERIA*. 2007.

454. Serhier Z, Othmani Mb, Housbane S, Lembachar I, Moumaris M. Tabagisme aux collèges publics de Casablanca. Santé Public. 2012.
455. M.GARTITMOHAMMED. TABAGISMECHEZLESETUDIANTS ENMEDECINED'OUJDA. UNIVERSITESIDIMOHAMMEDBENABDELLAH FACULTEDEMEDECINEETDEPHARMACIE. 1985.
456. J-F. Tessier, C. Nejjari, Bennani-Othmani† M. Le tabagisme dans les pays méditerranéens : Europe, Maghreb, Moyen-Orient. Données d'une enquête coopérative. Faculté de Médecine de Casablanca, Maroc. 1999.
457. Bouhadda M, Gueza N, Rouabhi I, Terfani D, Lellou S. Profil du tabagisme chez les lycéens lors d'une campagne de sensibilisation à Oran. Revue des Maladies Respiratoires. 2017.
458. f.Maatouk MB, W .May. Le tabagisme chez les étudiants en médecine dentaire à Monastir Tunisie. 2013.
459. Health, COOSA. Smoking and Tobacco Use. Surgeon General's Reports on Smoking and Tobacco Use. 1994.
460. O'Loughlin J, Paradis G, Kim W, DiFranza J, Meshefedjian G, McMillan-Davey E, et al. Genetically decreased and the risk of tobacco dependence: a prospective study of novice smokers. Tobacco Control. 2004.
461. Beck F, Legleye S, Spilka S. Polyconsommation de substances psychoactives (alcool, tabac et cannabis) dans la population générale française en 2005. La Presse Médicale. 2008.
462. Khefacha Aissa S, Said Latiri H, Ben Rejeb M, Chebil D, Dhidah L. Comportements tabagiques chez les étudiants infirmiers de Sousse, Tunisie : étude préliminaire. Revue des Maladies Respiratoires. 2014.
463. Djamel M, Fethi M, Belaïd H, Toufik R, Hocine G, Salaheddine K. Enquête sur le tabagisme chez les étudiants de la faculté de médecine.
464. Hammond D, McDonald PW, Fong GT, Borland R. Do smokers know how to quit? Knowledge and perceived effectiveness of cessation assistance as predictors of cessation behaviour. Addiction (Abingdon, England). 2004 Aug.
465. Services UDoHaH. Reducing Tobacco Use: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services. . 2000.
466. Hughes J. Four beliefs that may impede progress in the treatment of smoking. Tobacco Control. 1999.
467. Pearce MS, Hayes L. Self-reported smoking status and exhaled carbon monoxide: results from two population-based epidemiologic studies in the North of England. Chest. 2005 Sep.
468. Vanuxem D, Guillot C, Novakovitch G, Grimaud C. [Tobacco consumption and carboxyhemoglobin levels in blood donors]. Respiration; international review of thoracic diseases. 1983.
469. Low EC, Ong MC, Tan M. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit in the military setting. Singapore medical journal. 2004 Dec.
470. Paredi P, Biernacki W, Invernizzi G, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled carbon monoxide levels elevated in diabetes and correlated with glucose concentration in blood: a new test for monitoring the disease? Chest. 1999 Oct.
471. Réka G, Ildikó H. Exhaled carbon monoxide in airway diseases: from research findings to clinical relevance. Journal of Breath Research. 2010.
472. Zavorsky GS, Tesler J, Rucker J, Fedorko L, Duffin J, Fisher JA. Rates of carbon monoxide elimination in males and females. Physiological Reports. 2014.
473. Kam JK. Carboxyhemoglobin levels between jogging and non-jogging smokers. Experientia. 1980 Dec 15;36(12):1397-8. PubMed PMID: 7202648. Epub 1980/12/15. eng.
474. Rao Ch S, Subash Y E. The Effect of Chronic Tobacco Smoking and Chewing on the Lipid Profile. Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR. 2013.

475. Stamford BA, Matter S, Fell RD, Sady S, Papanek P, Cresanta M. Cigarette smoking, exercise and high density lipoprotein cholesterol. *Atherosclerosis*. 1984 Jul.
476. Arslan E, Yakar T, Yavaşoğlu I. The effect of smoking on mean platelet volume and lipid profile in young male subjects 2009.
477. Garrison RJ, Kannel WB, Feinleib M, Castelli WP, McNamara PM, Padgett SJ. Cigarette smoking and HDL cholesterol: the Framingham offspring study. *Atherosclerosis*. 1978 May.
478. de Parscau L, Fielding CJ. Abnormal plasma cholesterol metabolism in cigarette smokers. *Metabolism: clinical and experimental*. 1986 Nov.
479. Khurana M, Sharma D, Khandelwal PD. Lipid profile in smokers and tobacco chewers--a comparative study. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2000 Sep.
480. Fagerström K, Russ C, Yu C-R, Yunis C, Foulds J. The Fagerström Test for Nicotine Dependence as a Predictor of Smoking Abstinence: A Pooled Analysis of Varenicline Clinical Trial Data. *Nicotine & Tobacco Research*. 2012.

Résumé :

Le tabagisme est une source de monoxyde de carbone (CO) toxique directement responsable de la diminution des capacités physiques et des pathologies cardiovasculaires. L'objectif de cette étude transversale descriptive menée d'Octobre 2017 à Mars 2018 était de décrire le taux de monoxyde de carbone dans l'air expiré (COE), les paramètres biochimiques et hématologiques chez les fumeurs actifs par rapport aux non-fumeurs au CHU Tlemcen. **Résultats :** parmi les 90 sujets inclus, 38 étaient fumeurs actifs (42%) avec une moyenne d'âges de $30,44 \pm 8,37$ ans. Chez les fumeurs de ≤ 1 paquet/jour, le taux de COE = $11,5 \pm 2,65$ ppm et d'HbCO = $2,85 \pm 1,1\%$. Chez les fumeurs de 1 à 2 paquets/jour, COE = $12,83 \pm 2,1$ ppm et HbCO = $3,56 \pm 1,4\%$ ce qui était significativement plus élevé que chez les non-fumeurs (COE $2,8 \pm 1,4$ ppm et HbCO = $0,92 \pm 1,17\%$). Chez les fumeurs, le COE et l'HbCO étaient corrélés entre eux et avec le nombre de cigarettes fumées par jour. Le taux de LDL était $0,97 \pm 0,17$ g/l chez les fumeurs de ≤ 1 paquet/jour et de $0,98 \pm 0,22$ g/l chez les fumeurs de 1-2 paquets/jour et significativement plus élevé que chez les non-fumeurs ($0,90 \pm 0,23$ g/l). **Conclusion :** le tabagisme génère des effets néfastes sur l'organisme en augmentant le taux de CO qui remplace l'oxygène et conduit à des anomalies cardiovasculaires et lipidiques.

Mots clés : Tabagisme, Monoxyde de carbone, Carboxyhémoglobine, air expiré.

Abstract :

Smoking is a source of carbon monoxide causes (CO) a toxic directly responsible for the decrease in physical abilities and cardiovascular diseases. The objective of this cross-sectional study carried out from October 2017 to March 2018 was to describe the level of expired air carbon monoxide (COE), biochemical and hemobiologic parameters in smokers vs non-smokers. **Results:** among 90 persons includes, 38 were smokers (42%) with age average of 30.44 ± 8.37 years. Smokers of \leq pack per day had a COE = 11.5 ± 2.65 ppm and a HbCO = $2.85 \pm 1.1\%$. Those smoking 1 to 2 packs had a COE = 12.83 ± 2.1 ppm and a HbCO = $3.56 \pm 1.4\%$, significantly higher comparing to non-smokers (COE 2.8 ± 1.4 ppm) and (HbCO $0.92 \pm 1.17\%$). COE HbCO were correlated with the number of cigarettes smoked per day. The LDL rate in smokers ≤ 1 pack per day = 0.97 ± 0.17 g / l, for smokers 1-2 packs per day = 0.98 ± 0.22 g / l and significantly higher than non-smokers (0.90 ± 0.23 g / l). **Conclusion:** smoking causes harmful effects on the body by increasing the rate of CO witch replace oxygen and lead to cardiovascular and lipid anomalies.

Key words: Smoking, Carbon monoxide, Carboxyhemoglobin, air expired.

ملخص

يعتبر التدخين مصدرا لأول اكسيد الكربون السام والمسؤول عن تراجع الكفاءات الجسدية والامراض القلبية والشريانية. الهدف من هذه الدراسة الوصفية المقطعية التي جرت من اكتوبر 2017 الى مارس 2018 هو تقييم كمية اول اكسيد الكربون في الهواء المطروحة، الكربوكسيهيموغلوبين والمعدلات البيوكيماوية والدموية عند المدخنين وغير المدخنين المتواجدين بالمستشفى الجامعي بتلمسان. **النتائج** من بين 90 شخص، 38 كانوا مدخنين (42%) بمعدل سنوي 30.44 ± 8.37 سنة. نسبة اول اكسيد الكربون والكربوكسيهيموغلوبين لدى مدخنين علبة واحدة او اقل من السجائر كان 11.5 ± 2.65 جزء في المليون و $2.85 \pm 1.1\%$ على التوالي، و 12.83 ± 2.1 جزء في المليون، $3.56 \pm 1.4\%$ لدى مدخني علبتين مع فارق اعلى تأثيرا بالنسبة لغير المدخنين (2.8 ± 1.4 جزء في المليون، $0.92 \pm 1.17\%$). نسب اول اكسيد الكربون والكربوكسيهيموغلوبين كانت متوازية مع عدد السجائر المستهلكة يوميا لدى المدخنين. الكولسترول كان 0.97 ± 0.17 غ/ل ادى مدخني علبة واحدة او اقل، و 0.98 ± 0.22 غ/ل ادى مدخني علبتين واعلى بالمقارنة مع غير المدخنين 0.90 ± 0.23 غ/ل. **الخلاصة** التدخين يسبب تأثيرات سلبية على الجسم وذلك بزيادة كمية اول اكسيد الكربون الذي يحتل مكان الاكسجين ويؤدي الى اضطرابات في عمل القلب والشرايين والدهون

الكلمات الرئيسية: التدخين، اول اكسيد الكربون، الكربوكسيهيموغلوبين، الهواء المطروح