



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE

LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine

جامعة الإخوة منتوري

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم : الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزيئية

Département : Biochimie et Biologie Moléculaire et Cellulaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Alimentaires

Spécialité : Biochimie de la Nutrition

N° d'ordre :.....

Série :.....

Intitulé :

**LE TABAC COMMERCIALISE EN ALGERIE : *ENQUETE
ETHNOBOTANIQUE, APPROVISIONNEMENT, CONTROLE ET
ANALYSE***

Rédigé et soutenu par :

- **BOUKKEBOUS Rayenne fatima zohra**
- **SABOUNI Kaoutar**

Membre de jury :

Présidente du jury : Mme.TENIOU Soumia (MAA - UFM Constantine1).

Rapporteur : M .DALIA Farid (MCB- Université Salah Boubnider Constantine 3).

Examinatrice :MME. MAAMMERI Zineb (MCA - UFM Constantine1).

Année universitaire

2019/2020



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE

LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine

جامعة الإخوة منتوري

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم : الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزيئية

Département : Biochimie et Biologie Moléculaire et Cellulaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Alimentaires

Spécialité : Biochimie de la Nutrition

N° d'ordre :.....

Série :.....

Intitulé :

LE TABAC COMMERCIALISE EN ALGERIE : *ENQUETE*
ETHNOBOTANIQUE, APPROVISIONNEMENT, CONTROLE ET
ANALYSE

Rédigé et soutenu par :

- **BOUKKEBOUS Rayenne fatima zohra**
- **SABOUNI Kaoutar**

Membre de jury :

Présidente du jury : Mme.TENIOU Soumia (MAA - UFM Constantine1).

Rapporteur : M .DALIA Farid (MCB- Université Salah Boubnider Constantine 3).

Examinatrice : MME. MAAMMERI Zineb (MCA - UFM Constantine1).

Année universitaire

2019/2020

Remerciements

*Avant toute chose nous rendons grâce à **ALLAH** le tout puissant de nous avoir accordé la force et les moyens afin de pouvoir réaliser ce travail .*

Pour tous les membres du jury

Au souci performatif qui ont eu à lire et à critiquer ce travail

Pour l'affiner et lui donner la possibilité d'être utile et profitable.

*Nous tenons à exprimer nos profonds remerciements à notre encadrant **Docteur DALIA Farid** qui nous a proposé le sujet de ce mémoire ,sans oublier sa patience ,sa disponibilité et son dynamisme .Ce travail est le fruit de ses conseils qui ont alimenté nos réflexions .*

*Nos sincères remerciements s'adressent à **Mme MAAMMERI Zineb** pour son soutien moral et son aide .*

*Nos vifs remerciements à **Mme TENIOU Soumia** d'avoir accepter d'être parmi les jury pour évaluer ce travail .*

*C'est avec un grand plaisir que nous remercions tout les responsables et les enseignants du département de Biochimie et Biologie moléculaire de l'université **des Frères Mentouri Constantine 1** pour leur dévouement et leur assistance tout au long de nos études universitaires.*

*Nous exprimons toute notre gratitude et nos vifs remerciements à l'ensemble du personnel **du laboratoire de pharmacognosie de l'université de Constantine 3** pour l'accueil et l'intégration qu'ils nous ont offert.*

Enfin nous remercions toutes les enseignants qui nous guident durant notre parcours académique .

Dédicace

*A l'homme de ma vie, mon idole et la lumière qu'éclaire mon chemin ,à toi mon
cher papa .*

*A la femme qui a sacrifié tous ses rêves pour qu'elle s'occupe de ses enfants ,de
les éduquer ,à toi ma mère la personne qui m'a pris que le vrai bonheur est de
voir ses petits sur le bon chemin .*

*A la mémoire de mon grand père Mohammed et mes grandes mères Zaineb et
Massouada qu'Allah vous recueille dans ces vastes Paradies .*

*A mon cher grand père Bouaziz qu'Allah te garde pour nous et te donne la
santé.*

*A mon bras droit, celui qui m'a dit un jour la biologie c'est ta passion pour
quoi chercher une autre spécialité ? à toi Samy*

*A ma sœur Bouchera qui ne cesse jamais de m'encourager, à toi ma petite
sœurette Zaineb et mon petit Acheraf ,à mon beau frère nadjib .*

A mon ange , ma boule de sucre ,ma nièce Sidrat elmountaha .

A toi baby Racim ,le chouchou de la famille .

A ma famille, mes tantes, mes oncles et mes cousines.

*A mes chères amies :Riyane et Ibtisseem,Soumeia,Hanaa et Takwa ,Roa etSana,
Nesrine et Lamis ,Wafa et Meriem et mes collègues : Nibel , Soumia,Narimene .*

Mille merci d'être là avec moi, merci pour votre soutien morale.

*Un grand merci pour mon frère Youcef pour son encouragement, à Baha qui
n'empêche pas de m'aider.*

*A ma binôme Rayenne qui partage avec moi cette expérience par toutes ces
obstacles et ces bonnes moments.*

A les membres de tanwin club et membres de 1001 santé.

*A moi meme **Kaoutar!!!***

Dedication

I dedicate this end of studies project,

*For my precious angels my parents « **Omar** » and « **Zoubida** »,
I'm so grateful for everything that both of you have done for me over the years,
for giving me the warmth and strength to carry on and never give up on my
dreams.*

*I'm so blessed to have you, You are both the light of my life that makes me who
I'm today, there are not enough words that i say to describe just how important
you are . I hope you will be proud of me because « YOUR HAPPINESS IS MY
HAPPINESS». Thank you for your love , dear mom and dad .*

*For my precious and caring big brothers « **Raouf** » and « **Moumen** », For
providing your little sister with big bundles of advice.*

*To my kind and dear sister-in-law « **Manel** » and the cuteset fairy « **Sirine** »
for becoming one of our family bringing joy for us*

*For my all big family , especially my aunt « **Ouarda** » and pretty cousin
«**Ibtissem** » for supporting me in every step and listening to me , sharing my
happiest and saddest moments .*

*For my best friends that let me feel so much like myself when i'm with and for
all the people that i love and love me back .*

ALLAH bless you all

Rayenne

Dicton :

*« Tout est poison et rien n'est poison,
c'est la dose qui fait le poison »*

-Paracelse.

TABLE DES MATIERES

Remerciement.....	
Dédicace.....	
Table de abrégations.....	
Table de figures.....	
Table de tableaux.....	
Introduction.....	1

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : Plantes médicinales et plantes toxiques

I .1. Plantes médicinale	3
I.1.1 .Les plantes médicinales	3
I.1.1.1 .Les principes actifs des plantes médicinales.....	3
I.1.2.La phytothérapie	5
A. La phytothérapie traditionnelle.....	5
B. La phytothérapie clinique individualisée.....	6
I.I.3. L’aromathérapie	6
I .2 .Les plantes toxiques	7
I .2.1 .Définitions	7
A. Un toxique	7
B. Plante toxique.....	7
C. La pharmacognosie.....	8
I .2.2.Cause de toxicité de plantes.....	9
I .2.3.Raison de toxicité des plantes	9
I.2.4.Niveaux de toxicité.....	10
I.2.5.Classifications des plantes toxiques.....	10
A .Selon la partie toxique	10
B .Classification selon la toxicité	10
C .Classification selon les principes actifs	11
I.2.6.Répartition botanique et géographique des plantes toxiques	13

CHAPITRE II : PRESENTATION MONOGRAPHIQUE DE

Nicotiana tabacum .L

II.1. Tabac <i>Nicotiana Tabacum</i> .L	14
II.1.1. Historique de la plante.....	14
II.1.2. Utilisation traditionnelle du tabac.....	14
II.1.3. Position systématique et taxonomie	15
II.2. Description botanique	15
II.3. Origine géographique et aire de répartition de la plante	17
II.4.Production et récolte	18
II.5. La partie utilisée « la drogue »	18
II.5.1. Nature de la drogue.....	18
II.5.2. Caractères botanique.....	18

II.6. Composition chimique	19
II.7. Propriétés pharmacologique	20
A. activité insecticide	20
B. Activité antibactérienne et antimicrobienne	21
C. Activité anthelminthique.....	21
D. Activité sur le système nerveux centrale	22
E. Activité anti-Alzheimer.....	22
II.8.Composition du tabac	23
II.9. Les différents types de tabacs	24
II.9.1.Les formes de tabacs	24
II.9.2.Forme de consommation du tabac	25
II.9.2.1. Tabac fumé	26
II.9.2.2. Tabac non fumé	27

CHAPITRE III : ALCALOIDES ET NICOTINE

III.1.Les alcaloïdes	28
III.1.1.Définition	28
III.1.2 . Structure biochimique	28
III.1.3.Classification biochimique	28
III.1.4.Propriétés physico-chimiques des alcaloïdes	29
A .Solubilité.....	29
B. Basicité	30
C. Facteurs d'instabilité.....	30
III.1.5. Le rôle des alcaloïdes	30
III.1.6. Détection des alcaloïdes	30
III.1.7.Extraction des alcaloïdes	31
III.1 .8. Purification et caractérisation	31
III.1.9. Les techniques de dosage des alcaloïdes	32
A. Dosage pondéral.....	32
B. Dosage volumétrique	32
III.1.10. Action pharmacologique	33
III.2. La nicotine	34
III.2.1. Définition	34
III.2.2 . Structure biochimique	34
III.2.3.La biosynthèse de nicotine	34
III.2.4. Propriétés physiques	35
III.2.5. Propriétés chimiques	35
III.2.6. La toxicité	36
III.2.6.1. Fiche toxique	36
III.2.6.2.Les doses toxiques	37
III.2.7.La pharmacocinétique de la nicotine	37
III.2.8. La pharmacodynamie de la nicotine	39
III.3.La dépendance tabagique	40
III.3.1.Les récepteurs nicotiniques	40
III.3.1.1.Définition	40
III.3.1.2.Structure	40
III.3.1.3.Mode d'action de la nicotine sur les récepteurs nicotiniques.....	41
III.3.2. La tolérance	42

III.4. Les marqueurs d'exposition au tabagisme	42
A. Les marqueurs non spécifiques	42
B. Les marqueurs spécifiques	44
III.5. Les méthodes de dosages	44
A. La méthode colorimétrique	44
B. Les méthodes chromatographiques	45
C. Les méthodes immunologiques	46

CHAPITRE IV : TABACOMANIE ET MALADIES ASSOCIEES

IV.1. Les types de tabagisme	47
A. Le tabagisme actif.....	47
B. Le tabagisme passif.....	47
IV.2. L'addiction au tabac	47
IV.3. Les maladies respiratoires	48
IV.3.1. Asthme	49
IV.3.2. Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	50
IV.4. Les cancers	50
IV.4.1. Cancer du poumon	51
IV.4.2. Cancer colorectal	51
IV.4.3. Cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS)	52
IV.4.4. Cancer de la peau.....	52
IV.5. les maladies cardiovasculaires	53
IV.5.1. Athérosclérose.....	53
IV.5.2. Accident vasculaire cérébral AVC.....	53
IV.5.3. Hypertension artérielle	54
IV.5.4. La maladie coronarienne	54
IV.6. Tabac et diabète	55
IV.7. Tabac et fertilité sexuelle	55
IV.8. Tabac et grossesse	56
IV.8.1 . Grossesse extra-utérine	56
IV.8.2 . Les fausses couches et accouchements prématurés	56
IV.8.3 . Les risques du tabac pour le fœtus	56
IV.8.4 . La mort subite du nourrisson	57
IV.9 .Déficiency immunitaire	57
IV.10. Perte de l'acuité visuelle	57
IV.11 . Perte de l'acuité auditive	58
IV.12. Tabacs et odorat	58
IV.13. Tabacs et goût	59
IV.14. Tabacs et oligo-éléments	59

PARTIE EXPERIMENTALE	61
-----------------------------------	-----------

Conclusion générale	69
----------------------------------	-----------

Références bibliographiques	71
--	-----------

Résumés

Table d'abréviation :

	%	Pourcentage.
	ACH	Acétylcholine .
	ADN	L'acide désoxyribonucléique.
ANSM		L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé .
	AVC	Accident vasculaire cérébral .
	BPCO	La broncho-pneumopathie chronique obstructive.
	C18	Une chaîne de 18 atomes de carbone .
	Ca +2	alcium.
	CCM	Chromatographie sur couche mince.
	CO	Le monoxyde de carbone.
	CPG	La chromatographie en phase gazeuse
	EIA	Enzymoimmunoassay ou dosage immuno-enzymatique .
ELISA		Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay ou dosage d'immuno- absorption par enzyme liée.
	HbCO	La carboxyhémoglobine.
HDL		High density lipoprotein ou les lipoprotéines de haute densité.
	HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance.
	HTA	Hypertension artérielle.
LDL		Low density lipoprotein ou les lipoprotéines de basse densité .
	MeOH	Le méthanol .
	ml	millilitres .
	nAChRs	Les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine .
	ng	nano gramme .
	OMS	Organisation mondiale de santé .

ORL	Oto-rhino-laryngologie .
pMAB	Para- diméthylaminobenzaldéhyde .
Ppm	La partie par million ; 10^{-6} .
RIA	Radioimmunoassay ou dosage radio-immunologique.
RP-HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance en phase inverse.
SNC	Système nerveux centrale.
UV	Ultra violet .

Table de figures :

N°	Titre	Page
01	Quelques plantes médicinales.	05
02	Quelques gommés.	06
03	Exemple de tanins.	06
04	Quelques plantes toxiques.	09
05	Quelques structures des Alcaloïdes.	13
06	Exemple d'hétérosides.	14
07	Quelques structures de Terpènes.	14
08	Dessin de Nicotiana tabacum L .	18
09	Nicotiana Tabcum L .	19
10	Culture du tabac dans le monde.	20
11	Production de tabac dans le monde par pays 2017 .	20
12	Acides organiques présents dans la plante .	23
13	Acides phénoliques chlorogéniques.	23

14	Principaux constituants de la fumée de cigarette.	27
15	Distribution de tabac, convertie en tonnes, aux buralistes en janvier 2018	28
16	Structure de la nicotine, conine, mescaline	34
17	Structure de la nicotine.	39
18	La biosynthèse de nicotine .	40
18	La biosynthèse de nicotine .	40
19	Les métabolites primaires de la nicotine.	44
20	Les récepteurs nicotiniques en absence /présence d'acétylcholine.	46

Table de tableaux :

N°	Titre	Page
01	Position systématique et taxonomie de Nicotiana tabacum Classification de (Cronquist (1981)).	18
02	Description morphologique du plante .	19
03	Les principaux alcaloïdes présents dans la feuille de tabac.	22
04	Étiquetage selon le règlement (CE) N° 12 1.	41
05	Les normes de taux de thiocyanates	48

INTRODUCTION
GENERALE

La phytothérapie et l'utilisation des plantes médicinales est aussi vieille que l'humanité elle-même. Selon les statistiques de l'OMS, 80% de la population mondiale dépend de la médecine traditionnelle pour se soigner de différentes maladies.

Grace au prix abordable et la disponibilité de la plus part des plantes médicinales, les peuples préfèrent ce mode de traitement traditionnel hérité par les ancêtres malgré le manque d'informations sur les plantes et ses constituants ; ce qui encourage les chercheurs de traduire le savoir-faire populaire au savoir scientifique (**Lahsissene. H, 2009**). Bien que avec le progrès de la chimie, des classes importantes de substances naturelles pharmacologiquement actives ont été découvertes telles que les alcaloïdes, les glycosides et les polyphénols.

Les plantes médicinales ne sont pas toujours en faite thérapeutiques, elles peuvent être toxiques et même mortelles.

Malgré les potentialités médicinales de *Nicotiana tabacum* qui sont connues partout dans le monde tel que la prévention contre la fatigue et la purge des voies nasales ; Elle est classée comme une plante extrêmement toxique en raison de sa teneur élevée en alcaloïdes nicotiniques.

Les feuilles séchées représentent la partie de la plante utilisée dans la préparation du tabac manufacturé grâce à sa richesse en nicotine. Cette partie de la plante est généralement consommée en fumigation.

Le tabac contient la nicotine ; un alcaloïde stimulant hautement addictif. Cette dernière agit directement sur le système nerveux en déclenchant une dépendance chez les consommateurs juste après l'administration de quelques cigarettes (**Novotny et Zhao, 1999**).

Le tabagisme nuit à presque tous les organes du corps humain en provoquant de nombreuses maladies et déprime fréquemment la santé des fumeurs ; Il peut provoquer une augmentation de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, du flux sanguin vers le cœur et un rétrécissement des artères et autres maladies cardiovasculaires ; des maladies respiratoires ainsi que le cancer.

La conception et la réalisation de notre travail s'inscrit dans le cadre de développer la recherche en Algérie en raison du manque d'études sur le contrôle et l'analyse du tabac

commercialisé en Algérie (importé ou de production local) ; en effet, cette étude est amené à fin de contrôler et vérifier si la teneur en nicotine mentionnée sur le conditionnement externe répond aux normes référentielles.

Pour cela, une étude de recherche a été initiée par le lancement d'une enquête ethnobotanique qui vise de cibler les principaux marques commerciaux du tabac les plus consommées en Algérie entre importées et de production locale.

Et afin d'atteindre les objectifs de ce travail ; Ce manuscrit est structuré en 4 chapitres :

- **Chapitre 01** : Qui nous renseigne sur les plantes médicinales, la phytothérapie, les plantes toxiques ainsi que les principales substances naturelles bioactifs.
- **Chapitre 02** : Consacré au traitement monographique de la plante étudiée ; ses caractères botaniques, physicochimiques ainsi que ses propriétés biologiques.
- **Chapitre 03** : Cette section nous donne un aperçu bibliographique générale sur les alcaloïdes a visé la nicotine.
- **Chapitre 04** : Ce dernier volet du manuscrit nous informe sur les aspects pharmacotoxicologiques de la tabacomanie ainsi que les principales pathologies associées.

Ce travail du mémoire présente aussi à sa fin un référentiel de ressources bibliographiques, des annexes ainsi qu'un résumé du mémoire.

Partie I :

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 01
APERCU GENERALE ;
PLANTES MEDICINALES ET
PLANTES TOXIQUES

I .1. Plantes médicinales :

I .1.1. Les plantes médicinales:

Selon l'organisation mondiale de la santé « OMS » : « les plantes médicinales sont toutes les plantes qui contiennent une ou deux substances pouvant être utilisées à des fins thérapeutiques ou qui sont des précurseurs dans la synthèse de drogues utiles ».

On utilise la plante entière ou une partie de la plante selon la localisation des extraits actifs (Jean. B, 2009).

Les préparations peuvent être obtenues par macération, infusion, décoction, ou sous forme de teinture, poudre totale, extrait.....etc (Mohammedie. Z, 2013).

Les plantes médicinales peuvent être des espèces cultivées mais dans la plupart des cas des espèces sauvages (Mohammedie. Z, 2013).



La verveine citronnelle



Le thym

Figure 01: Quelques plantes médicinales.

Source : <https://www.plantes-et-sante.fr/>

I .1.1.1. Les principes actifs des plantes médicinales :

Les principes actifs sont des substances chimiques contenues dans les plantes médicinales agissant d'une façon isolée ou en association « synergique » pour une action thérapeutique, l'ensemble des molécules actives dans la plante donne ce qu'on appelle le totum (Verbois. S, 2015).

Une plante médicinale peut contenir des centaines, voire des milliers de principes actifs différents (Verbois. S, 2015).

Parmi ces principes actifs

A. Les gommages :

Les gommages sont des composés chimiques proviennent de polysaccharides hydrophiles et solubles dans l'eau, les gommages provenant de la métamorphose d'une partie fluide de la paroi des cellules végétales (Azemard, 2014).

La fonction des gommages est de limiter les pertes en eau du végétal (Azemard, 2014).

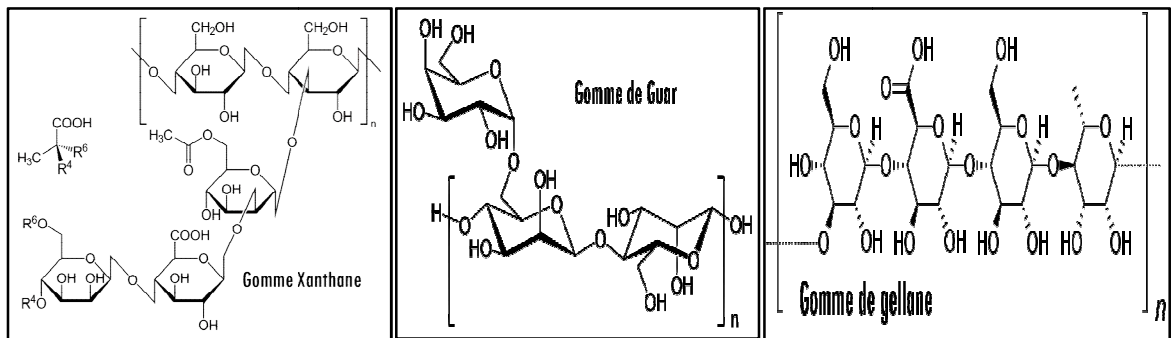


Figure 02 : Quelques gommages.

Source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

B. Les principes amers :

Ce sont des composées naturelles très diverses, qu'ont en commun une certaine saveur particulière qui a une action stimulante sur la production de suc gastrique, favorisant la digestion (absinthe, artichaut, cardon, chicorée, pissenlit) (Delille. L, 2007).

C. Le tanin :

C'est une substance amorphe contenue dans nombreux végétaux ; elle est employée dans la fabrication de cuir car elle rend les peaux imputrescibles (Ozcan .T et al, 2014).

Elle possède, en outre, des propriétés antiseptiques mais également antibiotiques, astringentes, anti-inflammatoires, anti- diarrhéiques, hémostatiques et vasoconstrictrices (diminution du calibre des vaisseaux sanguins) (Ozcan .T et al, 2014).

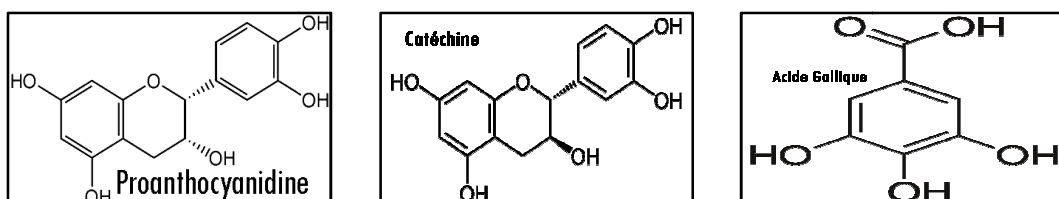


Figure 03 : Exemple de tanins.

Source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

D. Les huiles essentielles :

Selon l'ANSM : « une huile essentielle (HE) est un produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale bien définie ».

Le mélange de molécules est à l'intérieur du groupe de tanins, parmi les HE les plus connues le bêta carotène précurseur de la vitamine A, vitamine E et K, ce sont des substances hydrosolubles et contiennent des propriétés biologiques essentielles.

E. Les alcaloïdes :

Composés organiques azotés et basiques, ils sont exclusivement d'origine végétale, tous les alcaloïdes ont une action physiologique intense, médicamenteuse ou toxique, on cite : la morphine, la nicotine, la caféine, la quinine. On dénombre à ce jour plus de 5500 alcaloïdes, aux propriétés pharmacologiques souvent importantes qui présentent un intérêt exceptionnel pour les chercheurs (**R, Merghem, 2009**).

I.1.2.La phytothérapie :

Le mot phytothérapie provient de 2 mots grecs qui signifient essentiellement « soigner avec les plantes ».

La phytothérapie peut donc se définir comme étant une discipline allopathique destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes ou de préparations à base de plantes (**Wichtl. M et Anton. R, 2003**), qu'elles soient consommées ou utilisées en voie externe.

Elle désigne la médecine basée sur les extraits de plantes et les principes actifs naturels.

On distingue deux types de phytothérapie :

A . La phytothérapie traditionnelle :

La phytothérapie traditionnelle est connue depuis l'Antiquité par nos ancêtres, elle se base sur l'utilisation de plantes selon leurs vertus découvertes empiriquement par l'observation et l'expérience .D'autre coté cette médecine relève du concept philosophique voire de l'idiologie pour certaines, on prend l'exemple de la médecine orientale chinoise et l'Ayurveda. (**Jortie. S, 2015**).

Cette phytothérapie est partout dans le monde, dans chaque maison et surtout dans chaque cuisine. On utilise certaines plantes pour but de prophylaxie et d'autres pour se soigner.

B . La phytothérapie clinique individualisée :

Depuis une vingtaine d'années, grâce à la pharmacognosie et la biologie pharmaceutique les découvertes empiriques se traduisent par une démarche scientifique prouvée qui cherche des extraits actifs dans les plantes, les extraits actifs identifiés sont standardisés et ils ont utilisé pour la fabrication des phyto-médicaments (**Bellakhdar. J, 1997**).

La phytothérapie clinique est une démarche médicale thérapeutique hiérarchique qui prend en compte le malade avant sa maladie ; avant de prescrire le traitement il faut d'abord une analyse globale sur le patient, elle essaye de trouver une efficacité optimale pour traiter le malade en choisissant des principes actifs bio-disponibles, connus et synergiques (**Lorrain. E, 2019**).

I.3.L'aromathérapie :

L'aromathérapie vient du mot grec « aromatherapeia » dont la préfixe "aroma" signifie odeur, arôme et le suffixe "therapeia" qui veut dire soin et cure.

C'est une branche de la phytothérapie, elle utilise les extraits aromatiques de la plante (essences ou huiles essentielles) dans des pratiques médicales thérapeutiques sous plusieurs formes : crèmes, lotions, gélules. Une attention particulière doit être portée sur le rapport bénéfice/risque de sa pratique (**Teuscher et al ,2005**).

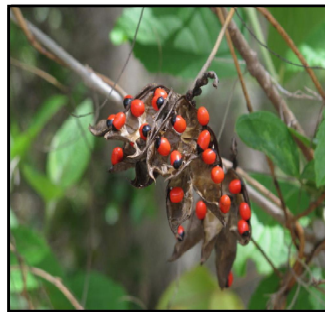
I.2 .Les plantes toxiques :

Toute plante considérée comme médicinale est susceptible d'être toxique dans une certaine mesure, car les propriétés qui en font un remède créent très souvent de mauvaises réactions si on les consomme en très grande quantité ou sous forme concentrée. D'ailleurs, il est difficile de penser à une seule plante toxique qui n'a pas d'usage médicinal quelconque! (**George. E, 2012**).

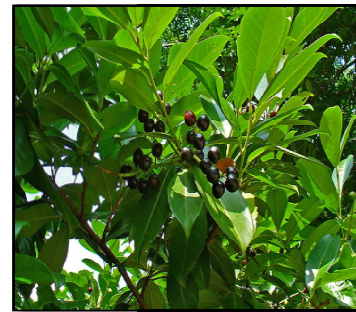
Par plante toxique, on entend toutes plantes qui entraînent des inconvénients, voire des risques allant jusqu'à la mort, pour les humains et les animaux qui les ingèrent, les touchent ou tout simplement les côtoient (e.g. plantes allergènes) (**George. E, 2012**).



Camerisier noir
Faiblement toxique



Jéquirity
Hautement toxique



Laurier cerise
Hautement toxique

Figure 04: Quelques plantes toxiques.

Source : <https://www.plantes-et-sante.fr/>

I.2.1 Définition :

A . Un toxique : (du grec toxikon = poison) est une substance étrangère à l'organisme vivant et capable de perturber son fonctionnement normal (**Généstal. M et al, 2009**).

B . Plante toxique : Une plante est considérée comme toxique, lorsqu'elle contient une ou plusieurs substances nuisibles pour l'homme ou pour les animaux, celles qui causent de graves problèmes, voire la mort, si une petite quantité de sa tige, feuilles, graines, fruits et racines est ingérée. Certains d'autres plantes sont normalement inoffensives, mais elles peuvent devenir toxiques si leur préparation est pris en excès à fortes doses ou pendant une longue période. Elle dépend des personnes, des organes consommés (ou touchés) et de leur âge physiologique (**Khajja et al, 2011**).

Les plantes vénéneuses peuvent provoquer une irritation ou une gêne superficielle par

contact avec la peau ou une intoxication grave lors de l'ingestion (**Ndhlala et al, 2013**).

Cette définition doit tenir compte des remarques suivantes :

- Le lieu de culture de la plante et le moment de sa cueillette, ont une influence sur sa concentration en principes actifs et donc sur sa toxicité (**Ministère de la santé, 2016**) .
- Le principe actif d'une plante toxique peut être réparti dans toute la plante ou préférentiellement dans une ou plusieurs de ses parties : la racine, les baies, ou les feuilles (**Ministère de la santé, 2016**).
- La notion de dose est déterminante, certaines plantes utilisées à visée thérapeutique peuvent, à fortes doses, présenter une menace pour la santé de l'homme. (**Ministère de la santé, 2016**).

L'effet toxique des plantes est basé sur leurs constituants chimiques qui sont classés en alcaloïdes, glycosides, protéines, oxalates, anti-vitamines, tanins etc. Ils agissent en modifiant des mécanismes spécifiques impliquant des enzymes, des récepteurs et même du matériel génétique à cellules et tissus particuliers. (**Chandra. S et al, 2012**)

L'effet toxique peut être modifié lors de l'ADME (absorption, distribution, métabolisme, élimination) du toxique ou bien à travers son mécanisme d'action .il arrive que toutes les parties d'une plante ne soient pas aussi dangereuses, certaines substances toxiques peuvent être neutralisées sous l'effet de la cuisson ou du séchage ou, au contraire, mâcher ou broyer la plante peut libérer les substances toxiques.

De plus, les principes toxiques à haute dose ont souvent un intérêt médicinal à faible dose (**Charlier. C, 2000**).

C . La pharmacognosie :

La pharmacognosie vient du grec « gnosis » signifiant connaissance et « pharmakon » qui se traduit par drogue, venin, poison .

La pharmacognosie c'est une science multidisciplinaire a été découverte depuis 1815 inclus toutes les disciplines scientifiques et pharmaceutiques. Elle s'intéresse à l'étude de la composition et les effets des principes actifs contenus dans les matières premières d'origine naturelle c'est -à-dire obtenues à partir des végétaux, des animaux ou par fermentation des micro-organismes (**Bruneton. J et Barton, 1989**).

I.2.2.Cause de toxicité des plantes :

La toxicité des plantes peut se causer par :

A. La toxicité intrinsèque des constituants : sont des mélanges complexes de molécules diverses pourvues des effets toxiques, telles les hétérosides cardiotoniques, certains alcaloïdes, les coumarines.

Ces constituants bioactives peuvent, à un certain degré de concentration présenter une toxicité intrinsèque.

B. Les altérations : la toxicité peut être causée par la présence de composants chimiques médicamenteuses ou des végétaux qui altèrent chimiquement les préparations à base de plantes

C. Les contaminations : la présence des contaminants toxiques, tels que les pesticides et les métaux lourds ainsi que des pollens, des champignons microscopiques et des moisissures dans les produits à base de plantes médicinales peuvent causer des réactions allergiques et/ou toxiques.

D. L'identification imprécise des composants : Le non ou mal identification des effets toxiques des constituants d'une plante peut rendre toxique une préparation à base de plantes **(Zekkour. M, 2008).**

I.2.3-Raison de toxicité des plantes :

Les plantes sont toxiques ou ont d'autres caractéristiques désagréables, principalement parce qu'elles ne peuvent pas se déplacer pour éviter les prédateurs (herbivores). Les plantes ont développé une panoplie d'armes (comme des épines, des poils) et un arsenal chimique mortel (métabolites secondaires) pour éloigner les herbivores tout en restant fermement enracinés. Ainsi, les plantes «essaient intentionnellement de nous faire du mal». De plus, les plantes causent également involontairement de grandes souffrances humaines (c'est-à-dire le rhume des foins) lorsqu'elles libèrent leur pollen, ce qui est également une conséquence directe de leur mode de vie non mobile. **(Saupe. Stephen G., 2005).**

1.2.4. Niveaux de toxicité :

A. Toxicité majeure: ces plantes peuvent provoquer des maladies graves ou la mort(Dauvin E, 2009).

B. Toxicité mineure: l'ingestion peut provoquer des maladies mineures telles que des vomissements ou de la diarrhée (Dauvin E, 2009).

C. Oxalates: le jus ou la sève de ces plantes contient des cristaux d'oxalate, qui peuvent provoquer des irritations cutanées ou des affections plus graves comme un gonflement de la gorge, des difficultés respiratoires et des douleurs à l'estomac(Dauvin E, 2009).

D. Dermate: ces plantes peuvent provoquer une éruption cutanée ou une irritation (Dauvin E, 2009).

1.2.5. Classification des plantes toxiques :

A. selon la partie toxique :

- Plantes toxiques par toutes leurs parties (exemple : le colchique).
- Plantes toxiques par leur rhizome, bulbe, tubercule (exemple : le chardon à glu).
- Plantes toxiques par leurs feuilles, tiges (exemple : la grande ciguë).
- Plantes toxiques par leurs écorces (exemple : If).
- Plantes toxiques par leurs fruits/baies (exemple : douce-amère).
- Plantes toxiques par leurs fruits secs (exemple : ricin).

B. Classification selon la toxicité :

- **Plantes faiblement toxiques** : l'ingestion de +10 baies pourrait être responsable de troubles digestifs mineurs isolés. Exemples : Aubépine, pommier d'amour.
- **Plantes moyennement toxiques** : l'ingestion en faible quantité pourrait être responsable de troubles digestifs banals, isolés, inconstants. Au-delà de 10 baies = symptomatologie extradigestive .Exemple : amande amère, laurier-cerise,Muguet.
- **Plantes fortement toxiques** : elles peuvent entraîner une intoxication sévère. L'ingestion nécessite toujours une hospitalisation. Exemple : chardon à glu, Aconit, Colchique (Bensakhria .A, 2018).

C. Classification selon les principes actifs :

Le ou les principes actifs d'une plante sont les composants naturellement présents dans cette plante ; ils lui confèrent son activité thérapeutique ou toxique. Ces composants sont souvent en quantité extrêmement faible : ils représentent quelques pourcents, à peine du poids total de celle-ci, mais ce sont eux, qui en sont l'élément essentiel (**Estelle. D, 2009**).

Les végétaux élaborent des métabolites de deux ordres : les métabolites primaires et secondaires.

- **Des métabolites primaires** constitués par des éléments nutritifs au double sens du terme, c'est-à-dire pour la croissance de la plante elle-même, mais aussi pour l'homme qui les utilise quotidiennement. Il s'agit des protéines, des lipides, des glucides mais aussi des vitamines. En dehors des lectines et de quelques protéines très toxiques, ces substances ne sont guère en cause, dans les phénomènes d'intoxication. (**Alison. A et al, 2008**).
- **Des métabolites secondaires** extrêmement variés, sous l'ongle à la fois de leurs structures moléculaires et donc de leurs impacts biologiques. C'est dans ce creuset que se présentent la plupart des poisons végétaux. (**Alison. A et al, 2008**).

Ces substances toxiques peuvent être réparties dans toutes les plantes ou préférentiellement dans un organe, les plus dangereuses sont surtout les alcaloïdes, les hétérosides cardiotoniques, les terpénoïdes des huiles essentielles et plus secondairement, les quinones, les saponosides, et les oxalates de calcium (**Alison. A et al, 2008**).

a. Alcaloïdes :

Les alcaloïdes sont des composés azotés, complexes, à caractère basique, présentant généralement une intense activité pharmacologique. Ce sont des substances toxiques et parfois à faibles doses, dotées d'une action spécifique (**Max .W, Robert. A, 2003**).

Selon leur structure moléculaire, on peut diviser les alcaloïdes en plusieurs groupes :

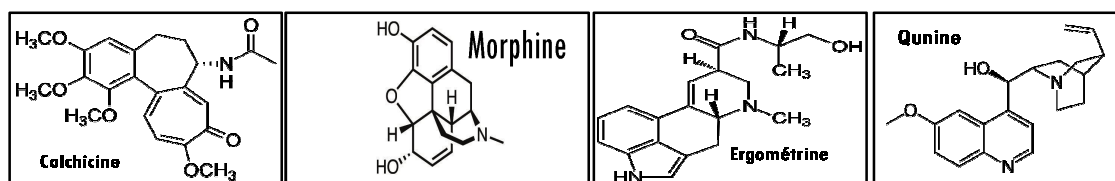


Figure 05 : Quelques structures des Alcaloïdes.

Source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

b. Hétérosides :

Les hétérosides se composent de deux parties. L'une contient un sucre (le glucose par exemple), est le plus souvent inactive, tout en exerçant un effet favorable sur l'absorption et la distribution dans le corps. L'effet thérapeutique est déterminé par la seconde partie, la plus active, nommée aglycone (ou génine) qui est souvent toxique. (Lamnaouer D., 2002).

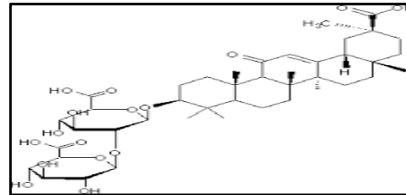


Figure 06 : Exemple d'hétérosides (MAHJOUR et al ,2001).

c. Terpènes des huiles essentielles :

Les terpènes sont des hydrocarbures basiques, odorants, volatils, contenus dans les huiles essentielles de certains végétaux.

Leur action bactéricide et phytocide prononcée est utilisée en usage interne, pour traiter les infections de l'appareil digestif (Achillée, Millefeuille, Acore odorant, Angélique, Fenouil), les infections des reins, de la vessie et des voies urinaires (Genévrier, Persil). Elles agissent contre les fermentations et les inflammations, et sont en outre diurétiques et antispasmodiques. (Lamnaouer. D, 2002)

En usage externe, on les utilise en pommades, compresses et bains pour leurs propriétés fongicides, bactéricides et antiseptiques, dans le traitement des dermites rebelles et dermatoses chroniques (Petite Camomille, Sauge, Romarin). Elles sont également importantes dans les cosmétiques médicaux (Lamnaouer. D., 2002).

À forte concentration, elles peuvent devenir toxiques, certaines peuvent provoquer des convulsions, agresser les muqueuses gastriques ou sont irritantes pour la peau.

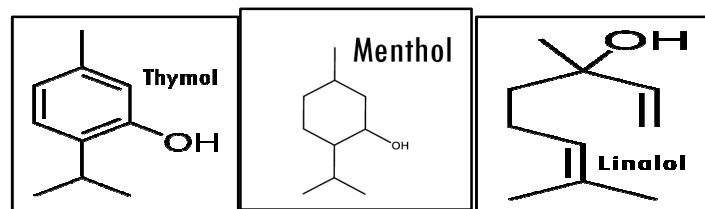


Figure 07 : Quelques structures de Terpènes.

Source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

d. Protéines :

Les protéines toxiques se rencontrent dans certains groupes végétaux comme les Euphorbiacées ou les Fabacées. On les désigne sous le nom de lectines et elles s'accumulent préférentiellement dans les graines (par exemple la ricine du Ricin, *Ricinus communis*), qui sont largement utilisées, pour la production de l'huile de Ricin (**Boumediou. A et Addoun. S, 2017**).

e. Oxalates de calcium :

Les oxalates sont des sels instables de l'acide oxalique qui est très toxique. Les oxalates de calcium sont présents avec l'acide oxalique dans les feuilles de la Rhubarbe par exemple. Même à petites doses, les oxalates peuvent causer une intense sensation de brûlure dans la bouche et dans la gorge, une enflure et une crise d'étouffements (**O'Neil. M J et al., 2001**).

Cependant, à fortes doses, les oxalates peuvent causer de sérieux troubles digestifs, des difficultés respiratoires, des convulsions, un coma voire la mort. Il est possible de se rétablir après un grave empoisonnement aux oxalates, mais la victime peut souffrir de dommages permanents au niveau du foie et des reins (calculs rénaux) (**O'Neil. M J et al., 2001**).

f. Les saponines :

Les saponines sont des glucosides qui ont la caractéristique de produire une mousse, la racine des plantes contenant cette toxine était utilisée originalement pour faire du savon. L'empoisonnement provoquerait la perte d'appétit, l'apathie chez l'animal, des pertes de poids, des gastro-entérites et des diarrhées (**Rahbé. Y et al ,1988**).

Les graines de saponaire (e.g. *Saponaria vaccaria*) renferment de la saponine et peuvent entraîner une intoxication des bovins si elles sont présentes en trop grande quantité dans les grains servis aux animaux (**Rahbé. Y et al ,1988**).

1.2.6. Répartition botanique et géographique des plantes toxiques :

Les espèces toxiques sont géographiquement dispersées et réparties dans des familles de plantes très diverses et se rencontrent à l'état sauvage dans différents lieux : bois et forêts (Actée), champs et marécages (Ciguë), pentes rocailleuses (Hellébore), endroits secs et incultes, en bordure de route (Douce-amère), sur les vieux murs (Chélidoine), ou même épiphyte (Gui). Certaines sont cultivées et sont présentées dans les jardins et parcs (Oreille d'éléphant) (**Touati .A, 1985**).

CHAPITRE 02
PRESENTATION
MONOGRAPHIQUE DE
NICOTIANA TABACUM .L

II.1. Tabac « *Nicotiana Tabacum L.* » :

II.1.1 . Historique de la plante :

Nicotiana Tabacum a été une plante très précieuse chez les Amérindiennes, utilisée pour des usages thérapeutiques ,au cours de rituels religieux et sociaux ,mais inconnue dehors de l'Amérique .

Dés l'arrivée de Christophe Colomb à San Salvador en Octobre 1492 ,il rencontre des Indiens qui brûlent le tabac (nommé « petun ») avec des morceaux de charbon et en aspirent la fumée odorante. D'autres fument des calumets, chiquent ou respirent une sorte de poudre de feuilles séchées, c'est le premier contacte entre les européens et le tabac et là ou l'usage de plante gagna le monde entier (**Robert . J. C. ,1967**)..

En 1520, la plante s'installe en Espagne et Portugal et les gens l'utilisent beaucoup grâce à ses vertus médicales, en 1556 l'explorateur géographe français André Thevet introduit le tabac en France après son retour du Brésil (**Robert . J. C. ,1967**).

En 1560 , l'ambassadeur de France au Portugal Jean Nicot (la plante prends son nom grâce à ses travaux sur la plante) décrit la plante et envoie aux reines de France Catherine de Médicis la poudre de plante pour traiter les troubles migraineux de son fils, La prise de tabac devint alors très à la mode à la cour de France et l'Europe. L'usage du tabac, fumé, prisé ou chiqué par toutes les couches de la société européenne . Dès le milieu du dix-septième siècle, le tabac était cultivé sur pratiquement toute la planète (**Gately, 2002**).

En 1868, la plante *Nicotiana Tabacum* est considérée comme une plante toxique et entièrement mortelle à cause des composés alcaloïdes « la nicotine » (**Wennig, 2009**) .

II.1.2. Utilisation traditionnelle du tabac :

Le point commun d'utilisation traditionnelle du tabac dans le monde est l'utilisation dans les rituels spirituels et religieux .

Grâce à ses vertus, *Nicotiana tabacum* a été utilisé dans le monde entier comme étant un antispasmodique, un diurétique , un émétique , un expectorant, sédatif et contre la nausée et les problèmes de peau et d'autres maladies (**Binorkar et Jani, 2012**).

En Amérique du sud, la plante a eu un large spectre d'utilisation , exemple : L' extrait de *Nicotiana tabacum* mélangé avec des herbs aromatiques sont utilisés en Argentine pour traiter les maux d'estomacs pour bébés (**Martinez et Lujan,2011**).

Avant la guerre civile, les européens utilisent la plante contre la gale, le prurigo, les teignes, dartres et poux. En Asie, dans l'ayurveda : médecine traditionnelle non conventionnelle en Inde la plante dite « tamakhu » a été considéré comme une plante miracle qui guérit tout (Shaligram et Nighantubhushanam, et *al.*, 2004) .

II.1.3. Position systématique et taxonomie :

Tableau 01: Position systématique et taxonomie de *Nicotiana tabacum* Classification de (Cronquist (1981))

Règne :	<u>Plantae</u>
Division :	<u>Magnoliophyta</u>
Classe :	<u>Magnoliopsida</u>
Sous-classe :	<u>Magnoliidae</u>
Ordre :	<u>Solanales</u>
Famille :	<u>Solanaceae</u>
Genre :	<u>Nicotiana</u>
Espèce :	<u>Nicotiana tabacum</u>



Figure 08 : Dessin de *Nicotiana tabacum* L. (Esser et Peter, 1910)

II.2. Description botanique:

Les Solanacées sont une famille des plantes dicotylédones qui comprend une centaine genre pour environ 2700 espèces, elles sont des plantes herbacées, des sous-arbrisseaux, des arbustes, des arbres ou des lianes qui peuvent être annuelles, bisannuelles ou pérennes .

Le genre *Nicotiana* comprend plus de 70 espèces aux activités biologiques variables et la plupart sont originaires d'Amérique (Knapp et *al.*, 2004)

Nicotiana tabacum L. est une plante annuelle de 1 à 3 m de hauteur, d'un vert franc, à tige cylindrique, rameuse, simple ou peu ramifiée (Linné, 1778) .

Tableau 02 : Description morphologique du plante
(Garon.D et Guéguen.J, 2014).



Figure 09: *Nicotiana glauca*
L.

(Jacob Bigelow, 1817) .

➤ **Appareil végétatif :**

Les feuilles : Les feuilles sont grandes, particulièrement les plus basses atteignant 60 centimètres de longueur, elles sont molles et douces au toucher. Elles sont sessiles ou très courtement pédicellées, disposées de façon alterne et de forme elliptique à lancéolée. Leur contour est entier et leur nervation pennée saillant sur 6 cm à 7 cm de long, de couleur verte pale, elles sont visqueuses comme la tige et exhalent une odeur légèrement acre et narcotique due à la nicotine

La tige : De 8 à 19 décimètres, cylindriques, rameuses simples ou peu ramifiées, collants, recouverts de poils, visqueuse pourvus de glandes sécrétant une substance appelée nicotine.

➤ **Appareil reproducteur :**

Les Fruits : Les fruits sont des capsules ovales-oblongues, biloculaires, papyracées, s'ouvrant au sommet par 2 valves et renfermant de nombreuses graines.

Les fleurs : Les fleurs roses et paniculées possèdent un long tube évasé en entonnoir, plissé, surplombant largement le calice velu, accrescent en forme de cloche et une gorge bombée. Le bord de la corolle est pourvu de 5 lobes triangulaires écartés.

II.3. Origine géographique et aire de répartition de la plante :



Figure 10 : Culture du tabac dans le monde.

Source : <http://www.tabac.org>

Nicotiana Tabacum L. est une plante originaire d'Amérique centrale, cultivée d'abord par « Les Mayas » : Les amérindiens

Vers les 17^e siècles, la culture du tabac devient universelle (Ross.H et al , 2011).

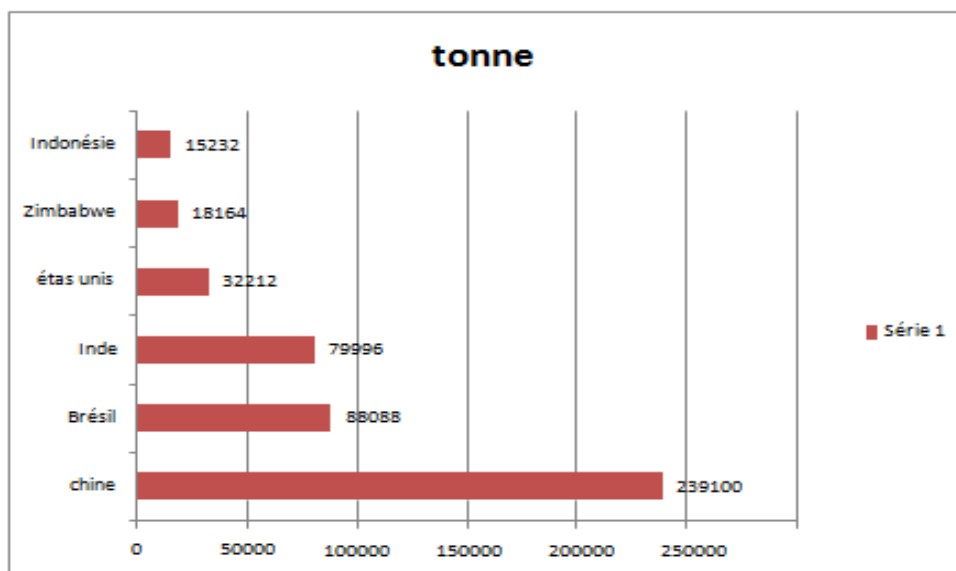


Figure 11 : Production de tabac dans le monde par pays 2017 .

Source : <https://fr.statista.com/statistiques>.

II.4. Production et récolte :

- **Production** : la culture de tabac est très facile et commence au printemps au mois de (Mars ,Avril, Mai).
- **Climat** : cette plante prospère dans des climats chauds. .
- **Sol** :N.tabacum nécessite des sols humides et bien drainés .
- **Agression** : La plante est sensible à de nombreux maladies bactériennes, fongiques comme la maladie de l'oidium et virale et surtout les virus transmis par les thrips .
- **Récolte** : La récolte du tabac s'effectue en période estivale, de juin à septembre, la récolte commence au bas des plantes, en montant successivement au rythme du développement des feuilles au fur et à mesure de l'évolution de la maturité.
- **Conservation** :Les feuilles doit être séchées soit dans l'air chaud, naturel ou au soleil (Johnson.J ,2002).

II.5. La partie utilisée « la drogue » :

II.5.1.Nature de la drogue :

La drogue Tabacum est constituée par les feuilles fraîches, récoltées en fin de floraison de *Nicotiana tabacum L. (N. latissima Miller)*.

II.5.2 .Caractères botanique :

A. Organoleptique :

- **Odeur** : Une odeur légèrement âcre et narcotique, due à la nicotine, un alcaloïde volatil.
- **Saveur** : Une saveur agressive amère .

(pharmacopée française,1992).

B. Macroscopique :

La feuille de *Nicotiana tabacum L.* oblongue lancéolée, à limbe entier, peut atteindre 20 cm à 30 cm de longueur. Elle présente des nervures saillantes sur 6 cm à 7 cm de long. Elle est molle et douce au toucher et recouverte de poils glanduleux (**pharmacopée française,1992).**

C.Microscopique :

L'examen microscopique de la coupe transversale révèle une cuticule striée avec stomates à 3 cellules annexes, des poils tecteurs unisériés à parois minces, des poils

glanduleux pluricellulaires terminés par trois à cinq cellules. Toute la feuille renferme de l'oxalate de calcium en sable. Le mésophylle bifacial a une seule assise de parenchyme palissadique. La nervure principale, assez développée, présente un arc ligneux entouré de liber (pharmacopée française,1992).

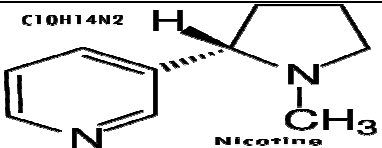
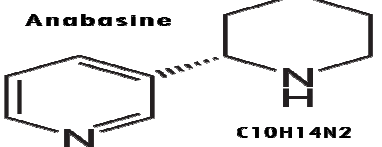
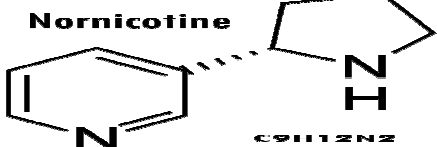
II.6. Composition chimique :

Les composés les plus abondantes dans la feuille de *Nicotiana Tabacum L.* sont des alcaloïdes pyridiques avec une dominance de la nicotine qu'est un liquide volatile « 90% de la totalité des alcaloïdes » (Bowman et Rand, 1980).

Parmi les autres alcaloïdes présents :

- la nornicotine, l'anabasine, l'anataline (Stedman ,1968) .
- La nicotimine (Noguchi et al.,1968) .
- Isonicotine (Kuhn ,1965) .
- Myosmine .
- Tyramine et la nicotelline (Leete,1983).

Tableau 03: les principaux alcaloïdes présents dans la feuille de tabac.

Composé :	Structure :	effet :
Nicotine	 <p style="text-align: center;">Nicotine C₁₀H₁₄N₂</p>	- Utilisé comme psychotrope : stimulant.
Anabasine	 <p style="text-align: center;">Anabasine C₁₀H₁₄N₂</p>	- Utilisé comme insecticide .
Nornicotine	 <p style="text-align: center;">Nornicotine C₉H₁₂N₂</p>	- Provoque la dépendance à la nicotine.

Les feuilles contiennent aussi des métabolites primaires comme :

- les glucides.
- un fort pourcentage d'acides organiques tels que : l'acide nicotinique, l'acide malique, l'acide oxalique, succinique et citrique (**Leete,1983**).

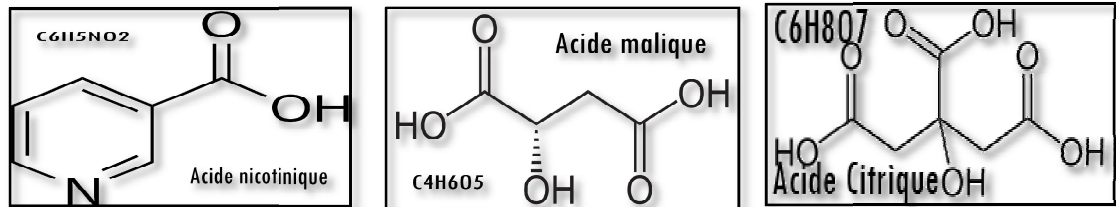


Figure 12 : Acides organiques présents dans la plante .

Source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

- Des acides phénoliques chlorogéniques ; des flavonoïdes : kaempférol, Quercétine, rutine ; des cumarines : esculétine ...etc (**Bowman et Rand, 1980**).

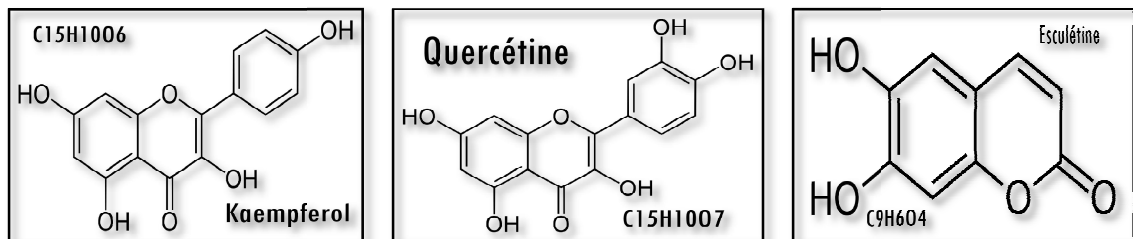


Figure 13 : Acides phénoliques chlorogéniques.

Source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

II.7. Propriétés pharmacologiques :

Malgré son aspect toxique le plus connu, *Nicotiana tabacum* partage plusieurs fonctions et rôles biologiques étant qu'une plante riche en métabolites secondaires et en alcaloïdes précisément.

A. Activité insecticide :

La nicotine est reconnue comme un puissant insecticide et pesticide (**Grieve, 1995 et Charlton, 2004**), elle joue donc un rôle de protection de la plante contre les agressions des prédateurs et herbivores.

L'industrie agricole bénéficie de cette activité et produit des pesticides à base de nicotine mais à cause de la toxicité de la nicotine la plupart des pays ont retiré ces produits des marchés sauf quelques-uns.

B. Activité antibactérienne et antimicrobienne :

Des études expérimentales ont été établies sur la nicotine extraite de fleurs de *Nicotiana tabacum* qui confirment l'activité antibactérienne de la nicotine. Une des études est faite par la complexation de la nicotine avec le zinc sur des bactéries différentes (Gram positif, Gram négatif), l'étude a donné des résultats positifs. (**Zaidi et al., 2012**).

Une autre étude a approuvé l'activité antibactérienne de l'extrait méthanolique à 60 % de feuilles de *Nicotiana tabacum* contre 6 sur 9 des bactéries isolées à une concentration de 25 mg.l/ml (**Akinpelu, et Obuotor, 2000**).

Les bactéries sensibles au *Nicotiana tabacum* sont : *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Shigella dysenteriae*, *Staphylococcus aureus*. (**Akinpelu, et Obuotor, 2000**).

C. Activité anthelminthique:

Les études sur les feuilles de *Nicotiana tabacum* ont mis en valeur le pouvoir anthelminthique de cette plante, Une étude *in vitro* et *in vivo* des feuilles de plante a confirmé son efficacité contre les vers,

- concernant l'étude **in vitro** : des *Haemonchus contortus* (des nématodes vivants) sont ajoutées à des extraits aqueux brutes et des extraits méthanoliques .
- concernant l'étude **in vivo** : les deux extraits ont été administrés par des moutons naturellement infectés par des espèces mixtes de gastro-intestinaux nématodes avec des doses croissantes.

Les résultats montrent que : la présence d'une activité anthelminthique dans les deux extraits *in vitro* et *in vivo* (**Anita et al., 2008**).

D. Activité sur le système nerveux central :

L'extrait de *Nicotiana tabacum* montre des activités pharmacologiques sévères sur le SNC, parmi lesquelles :

- La nicotine stimule le SNC.
- Il a une activité antalgique, les faibles doses provoquent des faibles analgésies par contre les fortes doses « les doses toxiques » conduisant à des convulsions.
- La nicotine provoque l'excitation de la respiration d'une manière importante.
- Les sites d'action de la nicotine dans le SNC sont pré synaptique ce qui provoque la stimulation des neurotransmetteurs causant l'activation des actions stimulantes et le circuit de la récompense qui finira par la libération de la dopamine et d'autres acides biogènes . **(Francis et al., 1999).**

E. Activité anti-Alzheimer :

La maladie d'Alzheimer se manifeste par :

- une faible concentration d'acétylcholine due à son inhibition par la cholinestérase.

Pour corriger ce problème :

- La nicotine est un agoniste de récepteurs nicotiques d'ACH, lorsqu'il se fixe sur les nAChRs va les activer et ça régule les troubles de mémoires et modérer la libération des neurotransmetteurs comme : l'adrénaline, ACH, GABA et glutamate ce qui stimule la sécrétion d'ACH **(Scerri .C.2005)** .
- La maladie d'Alzheimer se lie aussi avec une formation des plaques amyloïdes toxiques (accumulation de peptide bêta amyloïde) ce qui entraîne la perte progressive des fonctions mentales comme la mémoire.

Pour traiter ce dysfonctionnement :

- La nicotine protège le SNC de la formation des plaques toxiques amyloïdes que cause la vieillesse cellulaire par le blocage de la sous-unité nicotinique $\beta 2$ qu'est la cible de peptide bêta amyloïde .
- Les neurologues cherchent toujours une molécule similaire à la nicotine sans effets indésirables pour l'utiliser comme un traitement contre cette maladie **(Lombardo.S, 2016)** .

Il existe d'autres activités pharmacologique de *Nicotiana tabacum* dont on cite :

- Activité sur le système cardiovasculaire.
- Activité anti nociceptive.
- Activité antioxydant.

II.8. Composition chimique du tabac :

La fumée de cigarette est un aérosol qui mélange gaz et particules (figure 20). Elle contient environ 4 000 substances différentes, dont 40 sont cancérigènes (CNCT). Les quatre principaux composants sont la nicotine, l'oxyde de carbone, les composés irritants et les goudrons (Reynaud M, 2006). Lorsque la cigarette est allumée, la combustion entraîne la formation de nombreux composés toxiques comme les goudrons, divers gaz toxiques (monoxyde de carbone, oxyde d'azote, acide cyanhydrique, ammoniac), des métaux lourds (cadmium, plomb, chrome, mercure), ainsi que des substances irritantes (Tabac Info Service).

- **La nicotine** est le composant le plus connu de la cigarette. Elle est impliquée dans la dépendance au tabac qui apparaît dès les premières semaines d'exposition et pour une faible consommation. (Tassin JP, Kirsch M, 2010)
- **Le (CO)** est un gaz formé lors de la combustion de la cigarette. Sa toxicité est due à sa forte affinité avec la molécule d'hémoglobine (Chevalier, C., & Nguyen, A. 2016).
- **Le goudron** est une substance gluante et collante brun-noir contenue dans la fumée du tabac. C'est un mélange de plusieurs centaines de substances chimiques créées par la combustion du tabac. Parmi ces substances, il est prouvé que 90 sont cancérigènes (hydrocarbures polycycliques aromatiques, nitrosamines).
- **Des additifs** sont utilisés pour différentes raisons, notamment pour donner un arôme particulier à la cigarette dans le but de fidéliser le consommateur à sa marque. Ils augmentent l'effet de dépendance aux produits du tabac. Et les rendent plus attrayants. (Chevalier, C., & Nguyen, A. 2016).

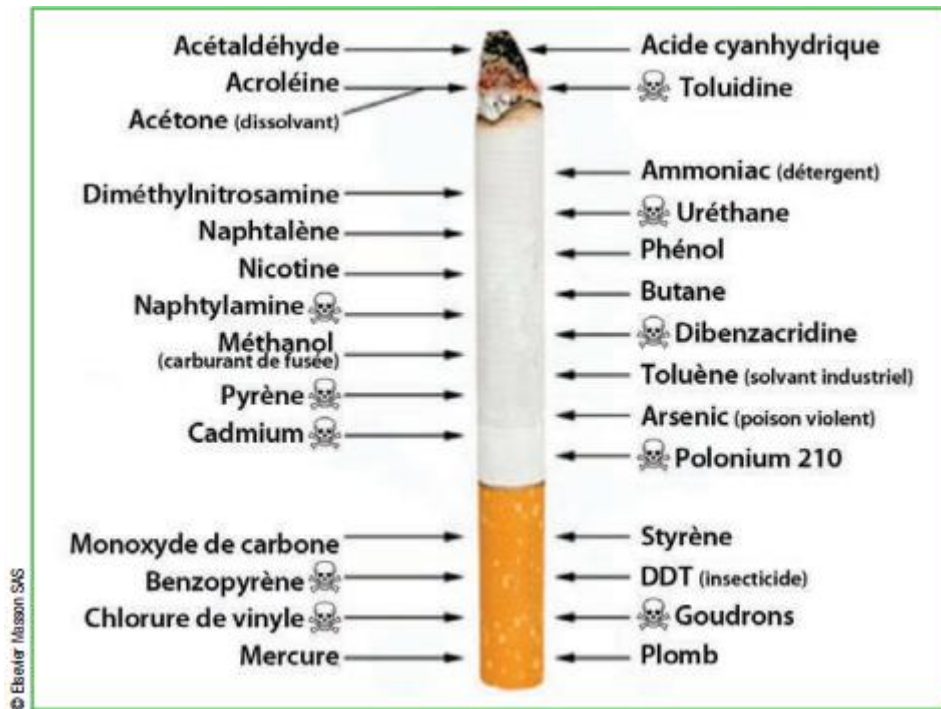


Figure 14 : Principaux constituants de la fumée de cigarette.

Source : <https://www.fedecardio.org/>

II.9. Les différents types de tabacs :

II.9.1. Les formes de tabacs :

Le tabac peut être blond ou brun.

A. Les tabacs bruns :

Les feuilles sont séchées à l'air libre dit « air-cured » en anglais ce qui les donne une couleur foncée, les tabacs bruns ont un taux élevé de la nicotine donc les feuilles doivent subir une fermentation après le séchage pour diminuer le taux, cette fermentation rend le tabac un fumé alcalin d'un PH égale à 8.

Le taux élevé de la nicotine libre permet un passage facile dans le sang, la fumée alcaline permet au nicotine de diffuser facilement dans les muqueuses (bucal souvent) (Launoy G et al, 2000).

B. Les tabacs blonds :

Les feuilles sont séchées à l'air chaud dite « flue-cured » en anglais, elles sont riches en glucides et pas fermentées.

Lorsque le tabac blond rentre en combustion, il crée une fumée qui est acide (PH = 6,5).

Ce qui rend plus difficile le passage de la nicotine dans les muqueuses et pour une dépendance similaire, un fumeur de tabac blond aura besoin d'aspirer plus fortement la fumée qu'un fumeur de tabac brun (Launoy G et al ,2000) .

C. Les tabacs clairs :

sont séchés à l'air naturel (light air cured) ou au feu (fire cured -Kentucky) ou au soleil (sun cured - tabacs d'Orient) (Launoy G et al ,2000) .

II.9.2. Forme de consommation du tabac :

Il y'a plusieurs formes de consommation du tabac :

- fumé dans des cigarettes, des cigares ou des pipes .
- fumé en vrac dans des narguilés (pipe à eau) .
- chiqué.
- prisé séché .
- mélangé à du cannabis et fumé sous forme de « joints ».

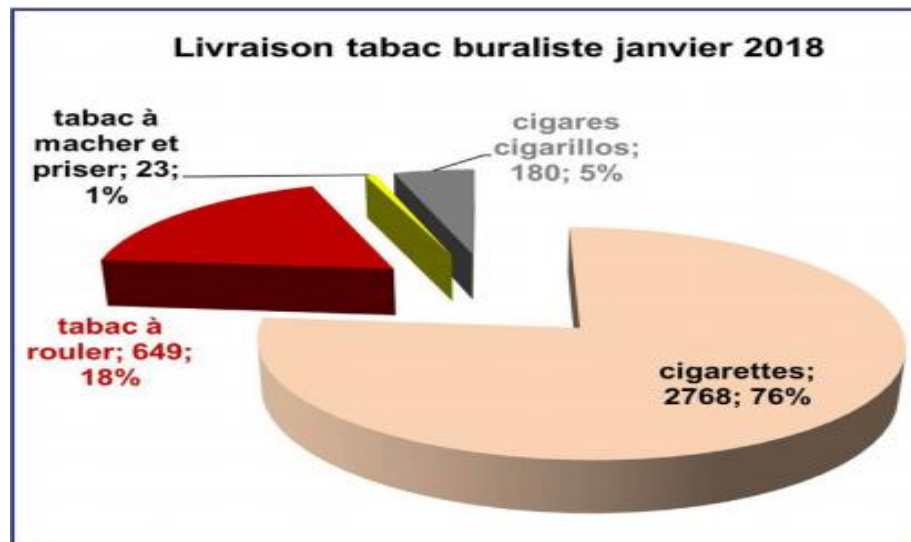


Figure 15 : Distribution de tabac, convertie en tonnes, aux buralistes en janvier 2018

(Arvers .P et al ,2018) .

II.9.2.1. Tabac fumé :

A. La cigarette :

La cigarette a une forme cylindrique de papier contenant des feuilles séchées finement coupées et roulées d'une manière industrielle. Elle est parfois munie d'un filtre à une extrémité et traitée par des additifs. La cigarette est le produit du tabac le plus consommé au monde (Smith. C. J.,2003) .

B. Cigares et cigarillos :

Le cigare et le cigarillo sont des rouleaux de tabac séché enveloppés dans une feuille de tabac entière. Les cigares varient en taille, avec des tailles plus petites parfois appelées petits cigare ou cigarillos. Les gros cigares peuvent fournir jusqu'à 10 fois plus de nicotine, 2 fois plus de goudron et plus de 5 fois plus de monoxyde de carbone qu'une cigarette filtrée (Das .R et al ,2017).

C. Cigarettes roulées :

Les cigarettes roulées sont les plus attrayantes pour les jeunes. Elles reviennent moins chères que les cigarettes en paquet car elles sont moins taxées, le tabac à rouler est plus nocif que les cigarettes manufacturées car les rendements de goudrons et de nicotine sont nettement supérieurs. De plus, les cigarettes roulées doivent être rallumées à plusieurs reprises ce qui renforce l'exposition au CO et aux goudrons (Koszowski et al ,2014).

D. Pipes à eau (narguilés, shishas, houkas ou bangs) :

La pipe à eau est de plus en plus populaire auprès des jeunes adultes. Cela en raison de ses parfums agréables, les gens utilisent pour fumer du tabac aromatisé. Spécialement fabriqué dans une variété de saveur comme la menthe, la cerise et la réglisse.

Elle est composée d'un vase contenant de l'eau dans laquelle est immergé un tube avec une valve reliée au foyer. Ce dernier contient du tabac recouvert d'une feuille d'aluminium perforée sur laquelle on place du charbon de bois. Un tuyau avec un bec relié au vase permet d'aspirer la fumée qui passe ainsi par l'eau. (Levant.A et al ,2007).

Contrairement à une idée répandue, la pipe à eau présente les mêmes risques pour la santé que fumer des cigarettes, une pipe équivaut à 5 cigarettes. La consommation d'une cigarette dure environ 5 minutes, celle d'une pipe à eau environ 50 minutes; ce qui implique une

consommation de fumée plus importante comparée à la consommation d'une cigarette. Une séance de narguilé d'une heure correspond à l'inhalation (absorption) de 100 à 200 fois le volume de fumée inhalée par cigarette (**Observatoire française des drogues et toxicomanies, 2017**).

II.9.2.2. Tabac non fumé :

A . Snus et tabac à chiquer :

Le snus parfois appelé tabac à sucer, est une forme de tabac à priser humide qui se compose de tabac moulu, d'une solution saline, de carbonate de sodium et de divers arômes. L'ensemble est par la suite fermenté via un processus de chauffage, d'où l'odeur si particulière à l'ouverture de chaque dosa contenant environ 20 portions.

Une portion ressemble fortement à un petit sachet de thé. Une fois en main, on le place de manière nonchalante entre la lèvre supérieure et la gencive. Une consommation régulière peut abîmer les gencives et la muqueuse buccale. Elle peut altérer la couleur des dents et provoquer des caries .elles peuvent provoquer divers cancers, par exemple: des muqueuses buccales, du pancréas, de l'œsophage.

La nicotine contenue dans le snus et le tabac à chiquer peut rendre très fortement dépendant (**Foulds .I ,2003**).

B . Snuff et tabac à priser :

Le tabac à priser ou snuff ou encore "chnouff", est une fine poudre de tabac sèche communément brune et souvent aromatisée. Il se consomme en étant aspiré par les narines (inhalant, en l'inspirant par le nez), actuellement vendue dans de petites boîtes de métal rondes. Cette forme de tabac contient également des substances nocives pour la santé et même davantage de nicotine. De plus, sa consommation entraîne une irritation des voies nasales, voire leur obstruction et une perte de l'odorat (**OFDT,2005**) .

C . Cigarette électronique (E-cigarette, Vape Pen) :

La cigarette électronique est un dispositif produisant de la vapeur tiède pouvant contenir de la nicotine dans le but de reproduire la fumée de la cigarette. Il s'agit d'un embout muni d'une batterie et d'un pulvérisateur, dans lequel on insère des cartouches contenant des substances aromatiques, avec ou sans nicotine (**Takhahashi.Y ,2018**).

CHAPITRE 03
ALCALOÏDES ET NICOTINE

III.1. Les alcaloïdes :

III.1.1. Définition :

Un alcaloïde est défini comme « un composé organique hétérocyclique d'origine naturelle (le plus souvent végétale), azoté, plus ou moins basique, de distribution restreinte et douée à faible dose de propriétés pharmacologiques marquées » (**Bruneton. J, 2009**).

Leur dénomination de l'Arabe al Kali (qui a donné « alcali ») et du grec eidos (forme) fait référence à leur caractère « alcalin » ou « basique ». À ce jour, si l'origine végétale est prépondérante, plus de 27683 alcaloïdes différents ont été isolés à partir de sources végétales, animales ainsi qu'à partir de micro-organismes. Ils portent tous la terminaison « ine » (**Amirkia. V et Heinrich. M, 2014**).

III.1.2 Structure biochimique :

La plupart des alcaloïdes contiennent de l'azote(N). En général, l'azote provient d'un acide aminé, est incorporé dans un hétérocycle et est basique.

La position de l'atome d'azote dans le cycle carboné varie selon les alcaloïdes et les familles de plantes, la plupart des alcaloïdes sont des substances cristallines bien définies qui s'unissent aux acides pour former des sels. En plus des éléments carbonés, hydrogène et azote, la plupart des alcaloïdes contiennent de l'oxygène. Quelques-uns, comme la coniine de la pruche et la nicotine du tabac, sont sans oxygène et sont liquides (**Seigler. D, 1998**).

III.1.3. Classification biochimique:

On distingue généralement trois types d'alcaloïdes : les alcaloïdes vrais, les pseudo-alcaloïdes et les proto-alcaloïdes.

- **Alcaloïdes vrais** : leur biosynthèse implique à l'origine un ou plusieurs acides aminés. Ils comportent au moins un atome d'azote hétérocyclique. Ils présentent une activité biologique même à faible dose. e.g. : la nicotine (Figure 16-a) (**ABER. A, 2017**).
- **Pseudo-alcaloïdes** : présentant les mêmes caractéristiques que les alcaloïdes vrais, ils ne dérivent toutefois pas des acides aminés. Ils dérivent plutôt d'isoterpénoïdes ou de la voie des acétates. e.g. : la coniine (Figure 16-b) (**ABER. A, 2017**).

- **Proto-alcaloïdes** : ceux-là sont des amines simples, dont l'azote n'est pas inclus dans le système hétérocyclique. De caractère basique, ils sont élaborés *in-vivo* à partir d'acides aminés. Ex : mescaline de peyotl (Figure 16-c) (ABER. A, 2017).

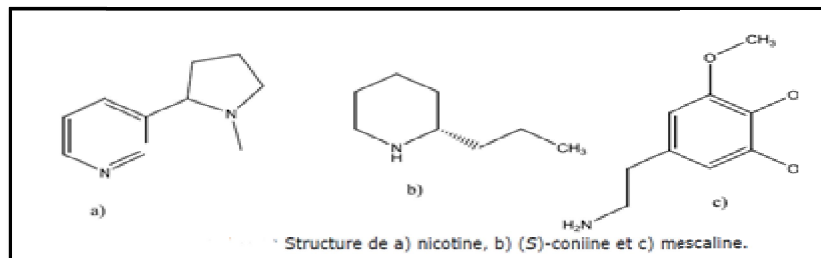


Figure 16 : Structure de la nicotine, coniine, mescaline (ABER. A, 2017)

III.1.4. Propriétés physico-chimiques des alcaloïdes :

Les alcaloïdes ont des masses moléculaires variantes de 100 à 900 (rarement > 1000 Da). La plupart des bases non oxygénées sont liquides à température ordinaire (Ex : nicotine), celles qui comportent dans leur formule de l'oxygène sont des cristaux blancs rarement colorés en général (exception de la berbérine jaune).

Presque toujours capables de dévier la lumière polarisée, les bases cristallisées donnent des points de fusion nets, sans décomposition surtout au-dessous de 200 °C. En règle générale, les alcaloïdes bases sont insolubles ou très peu solubles (Hesse, M, 2002).

A. Solubilité :

- Bases :
 - insolubles ou très peu solubles dans l'eau.
 - Solubles dans les solvants organiques apolaires ou peu polaires.
 - Solubles dans les alcools de titres élevés (Mattocks. AR, 1986).
- Sels :
 - Solubles dans l'eau.
 - Solubles dans les solvants organiques polaires.
 - Insolubles dans les solvants organiques apolaires.
 - Solubles dans les alcools de titre élevé

Capacité de transformer facilement les bases en sels en jouant sur le pH (Mattocks. AR, 1986).

B. Basicité :

- Caractère variable selon la disponibilité du doublet libre de l'azote.
- Groupements électro-attracteurs adjacents à l'azote diminuent la basicité.
- Groupements électro-donneurs adjacents à l'azote augmentent la basicité.
- Bases primaires : mescaline.
- Bases secondaires : éphédrine, cocaïne.
- Bases tertiaires : papavérine, quinine.
- Bases quaternaires : muscarine (**Bruneton. J, 2009**).

C. Facteurs d'instabilité : alcaloïdes bases en solution, sensibles à la chaleur, à la lumière, à l'oxygène. Conservation sous forme de sels, Formation de sels en présence d'acides :

- Minéraux : chlorhydrates, sulfates, nitrates
- Organiques : tartrates, sulfamates, maléates, généralement hydrosolubles, facilement cristallisables et de bonne conservation sous forme cristallisée (**N. Bribi., 2018**).

III.1.5. Le rôle des alcaloïdes :

Le rôle biologique des alcaloïdes réside essentiellement dans leur amertume et leur toxicité, ces molécules sont synthétisées par les plantes en réponse aux variations de leur environnement proche (**Michel. Th, 2011**). Ils pourraient jouer un rôle de protection contre les champignons, les insectes ou encore les herbivores (la nicotine empêche la croissance des larves du tabac), soit comme source d'azote nécessaire au développement de la plante, ou encore comme agents de régulation de la croissance similaires aux hormones, ou encore comme agents protecteurs du rayonnement UV (**Ceccon. J, 2006**).

III.1.6. Détection des alcaloïdes:

Les méthodes de détection employées sont précédées d'une extraction préliminaire, peut-être une extraction classique qui consiste à une macération rapide dans un alcool évaporé et le résidu repris par de l'eau acidifiée ; après filtration les alcaloïdes sont recherchés dans le filtrat. Ces derniers ont la capacité de se combiner avec les métaux et les métalloïdes (bismuth, mercure, iode, tungstène) et c'est sur cette dernière propriété que l'on se base pour les détecter, le principe est d'obtenir une précipitation en milieu acide, en présence de réactifs appropriés (**Mamadou. B, 2011**)

Les méthodes les plus utilisés sont les suivants:

- **Réactif de Mayer** : solution de tétraiodomercurate de potassium qui donne un précipité blanc jaunâtre en présence des alcaloïdes.
- **Réactif de Dragendorff** : solution de tétraiodobismuthate de potassium formant un précipité orangée à rouge une fois en contact avec ces substances (**Dewick. M, 2009**).

III.1.7.Extraction des alcaloïdes :

Les alcaloïdes des plantes existent sous forme de solution aqueuse dans les tissus. Pour les isoler des méthodes d'extraction spéciales ont été développées. En général, un mélange contenant un alcaloïde doit être dissous avec un solvant contenant des réactifs. La méthode d'extraction permet de récupérer les alcaloïdes de la solution.

Ensuite, chaque alcaloïde peut être séparé du mélange et être obtenu sous forme pure. Pour obtenir une forme cristalline d'alcaloïdes, certains solvants doivent être utilisés.

Le principe d'extraction est fondé sur la solubilité différentielle des bases et des sels dans l'eau d'une part, dans les solvants organiques d'autre part (**Joanna. K, 2019**).

Il existe 3 types généraux d'extraction des alcaloïdes:

- Extraction par les solvants organiques non polaires.
- Extraction par les solvants organiques polaires.
- Extraction par l'eau acide (**Joanna Kurek, 2019**).

III.1 .8. Purification et caractérisation :

La purification des alcaloïdes fait appel à différentes techniques:méthodes chromatographiques classiques préparatives, sur silice, sur alumine, HLPC, CPG.

- **CCM** : Silice, solvants alcalins (si le solvant n'est pas alcalin la silice étant acide les alcaloïdes ne migrent pas).
- **RP-HPLC** : phase inverse. Silice greffée C18 et élution par : eau-MeOH ou eau-Acétonitrile
- **CPG** : pour les alcaloïdes non oxygénés ; alcaloïdes volatils : nicotine, spartéine, anabasine(**Boughrara. B, 2016**).

La caractérisation des alcaloïdes est réalisée sur des extraits purifiés ou sur des molécules pures, et fait appel à des réactions générales et spécifiques.

Réactifs généraux: sur CCM: Réactif de Dragendorff et Réactif de Mayer.

Réactifs spécifiques: coloration caractéristique à certains alcaloïdes:

- Alcaloïdes tropanes (atropine, scopolamine, cocaïne, ...) : Réactif de Vitali Morin.
- Alcaloïdes de l'ergot de seigle: p-diméthylaminobenzaldéhyde – (pMAB).
- Bases puriques (caféine): test au murexide (**Boughrara. B, 2016**).

III.1.9. Les techniques de dosage des alcaloïdes :

Le dosage des alcaloïdes totaux se diffère d'un alcaloïde particulier, pour le dosage des a-t-il faut d'abord commencer une extraction dans un milieu alcalin, les résidus obtenus vont subir un dosage pondéral ou un dosage volumétrique (**Badiaga. M, 2011**).

A. Dosage pondéral :

Dite aussi méthode gravimétrique, elle consiste au peser des résidus mais cette méthode n'est fiable car le taux d'erreur n'est pas négligeable. Parmi les alcaloïdes traités par cette méthode on a : Cocaïne de la Coca. (**Tidjani. S, 2016**).

B. Dosage volumétrique :

Il se base sur le caractère basique des alcaloïdes, ce dosage utilisé soit l'acidimétrie directe (dans certaines cas) ou souvent l'acidimétrie en retour Cette dernière se fait de manière suivante : on traite le résidu d'alcaloïdes totaux par une quantité connue et en excès d'acide titré et dosage en retour de l'excès d'acide titré par une base de titre connu en présence d'un indicateur coloré comme le dosage de Solanaceae(**Wrobel. J, 1985**) .

Dans le cas d'un alcaloïde ou un groupe des alcaloïdes bien déterminé, il y plusieurs techniques, citant :

- Méthode spectrométrique : la plus utilisée grâce à sa sensibilité. e.g. : dosage de quinine, le dosage par cette méthode des fois est précédé par une chromatographie.
- Méthodes colorimétriques.
- Méthodes fluorimétriques .
- HPLC (**Stewart.BW et Kleihues. P, 2003**).

III.1.10. Action pharmacologique :

Les alcaloïdes sont des substances particulièrement intéressantes pour leurs activités pharmacologiques qui s'exercent dans les domaines les plus variés :

- Au niveau du système nerveux central :
 - dépresseurs (morphine, scopolamine)
 - stimulants (strychnine, caféine) **(Badiaga. M, 2011)**.
- Au niveau du système nerveux autonome :
 - sympathomimétiques (éphédrine).
 - sympatholytiques (yohimbine, certains alcaloïdes de l'ergot de seigle).
 - parasymphatomimétiques inhibiteurs des cholinestérases (ésérine, pilocarpine, galanthamine).
 - anticholinergiques (atropine, hyoscyamine, scopolamine).
 - ganglioplégiques (spartéine, nicotine) **(Badiaga. M, 2011)**.
- Curarisants, anesthésiques locaux : (cocaïne).
- Antifibrillants : (quinidine).
- Antitumoraux : (vinblastine, camptothécine).
- Antipaludiques : (quinine).
- Amoebicides : (émétine) **(Badiaga. M, 2011)**.

III.2. La nicotine :

III.2.1. Définition :

La nicotine est un alcaloïde toxique présent dans le tabac, elle est l'alcaloïde le plus abondant du *Nicotiana tabacum* et représente 10 % du poids sec de la plante, elle a été isolée la première fois par les deux physiciens allemands Wilhelm Heinrich Posselt and Karl Ludwig Reimann en 1828.

La nicotine est un psychotrope qui agit sur le cerveau et responsable de la dépendance. Elle induit beaucoup de changements dans le comportement de fumeurs et peut provoquer des maladies sévères (Novotny et Zhao, 1999).

III.2.2 . Structure biochimique :

La nicotine est une amine tertiaire qui se compose de deux cycles une pyridinique et l'autre pyrrolidinique, le stéréo-isomère naturel L-nicotine est plus actif que l'autre stéréo-isomère D-nicotine (Jacob et al., 1988).

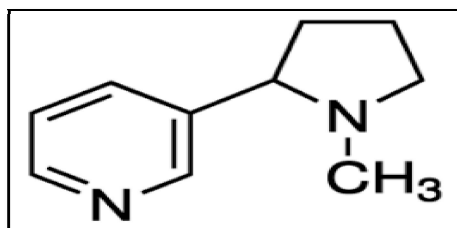


Figure 17 : Structure de la nicotine.

Source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

III.2.3. La biosynthèse de nicotine :

La synthèse de la nicotine résulte grâce à la condensation de la N-méthyl pyrrolidine (provenant de l'ornithine) et l'acide nicotinique qui provient de l'addition du l'ornithine.

Le chemin de la biosynthèse de nicotine commence principalement par les racines puis ce transporter aux feuilles la station finale de la nicotine (Baldwin. I, 1996).

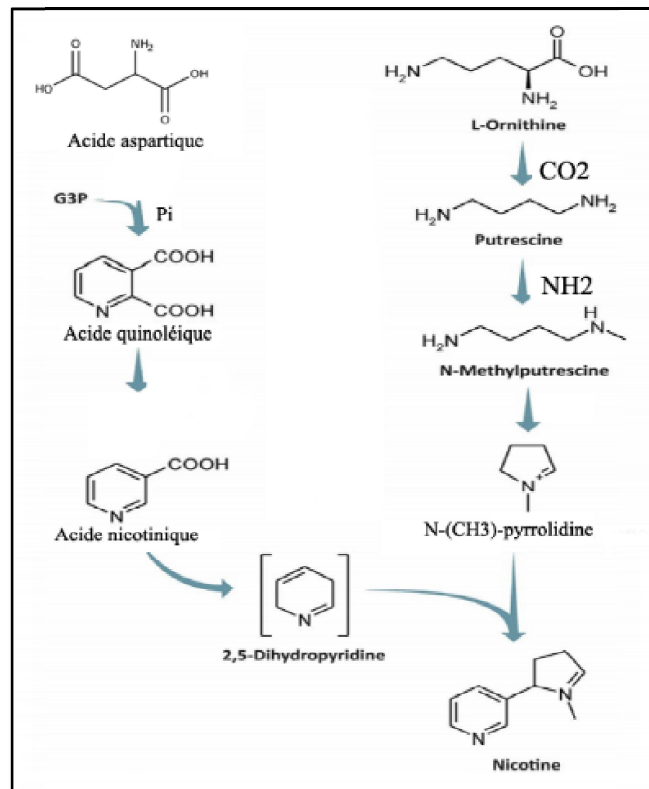


Figure 18 : La biosynthèse de nicotine (Wasternack. C et Biotechnol, 2019).

III.2.4. Propriétés physiques :

C'est un liquide huileux volatil incolore à légèrement jaunâtre, d'odeur âcre caractéristique due à la présence de pyridines. Elle est très soluble dans l'eau et se sépare préférentiellement des solvants organiques (Bingharn et Cohrsen, 2012). Son absorption dans le corps humain dépend de pH (Schievelbein et *al.*, 1973).

III.2.5. Propriétés chimiques :


La nicotine « C₁₀H₁₄N₂ » est une molécule instable dont sa couleur devient marron « brunit » lorsqu'il s'expose à l'air (Lewis, R. J. SR. 2007). Elle est très hygroscopique et forme des sels solubles avec de nombreux acides et certains métaux. Des réactions chimiques violentes sont observées en présence d'oxydants forts (O'Neil. 2006).

III.2.6. La toxicité:

III.2.6.1. Fiche toxique :

La nicotine est une molécule hautement toxique et provoque des risques d'intoxication soit pour les fumeurs ou pour les travailleurs des manufactures des tabacs .

Tableau 04 : Étiquetage selon le règlement (CE) N° 12 1.

<p>Pictogramme chimique de danger (CLP) :</p>	 <p>NICOTINE</p>
<p>Mention d'avertissement (CLP) :</p>	<p>Danger</p>
<p>Mentions de danger (CLP) :</p>	<ul style="list-style-type: none"> • H 300 - Mortel en cas d'ingestion. • H 310 - Mortel par contact cutané. • H 330 - Mortel par inhalation. • H 411 - Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.
<p>Conseils de prudence (CLP) :</p>	<ul style="list-style-type: none"> • P102 - Tenir hors de portée des enfants. • P270 - Ne pas manger, boire ou fumer en manipulant ce produit. • P301+P312 - En cas d'ingestion: Appeler un médecin, un centre antipoison en cas de malaise. • P330 - Rincer la bouche. • P101 - En cas de consultation d'un médecin, garder à disposition le récipient ou l'étiquette. • P264 - Se laver les mains soigneusement après manipulation.
<p>Phrases supplémentaires :</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Produit interdit aux mineurs. • Déconseillé aux femmes enceintes

III.2.6.2. Les doses toxiques :

Dans la littérature classique les doses toxiques de la nicotine :

- Chez l'enfant :
 - En-dessous de 0,5 mg/Kg : asymptomatique.
 - Entre 2 et 4 mg : nausées et vomissements.
 - Entre 4 et 8 mg : troubles digestifs, neurologiques et cardiovasculaires.
 - Au-dessus : paralysie musculaire et dépression cardiorespiratoire.

- Chez l'adulte : la dose létale est de 40-60 mg (soit 0,5-1 mg/Kg) (**Koszowski ,B et al,2014**).

En 2014, Le Dr Bernd Mayer a trouvé que la dose létale toxique est entre 6,5 à 13 mg/kg plus de 10 fois supérieurs que la dose prise en considération jusqu'ici.

La dose de la nicotine dans une cigarette est estimée environ 12 mg mais c'est difficile de savoir la dose exacte car elle varie selon plusieurs critères ; le type de tabacs, la marque de tabac, le respect des normes internationales (**Bernd. M ,2014**).

III.2.7. La pharmacocinétique de la nicotine :

A . L'absorption :

Le facteur qui contrôle l'absorption de la nicotine dans les membranes cellulaires est le PH ; dans un milieu acide la nicotine est sous forme ionisée ce qui l'empêche de passer les membranes facilement contrairement de nicotine lorsqu'elle est en milieu d'un ph physiologique (ph = 7) la nicotine est non ionisée et peut passer rapidement les membranes, 31% de nicotine est sous forme non ionisée (**Inserm, 2003**).

Pour le milieu alcalin, la nicotine est facilement absorbée par les muqueuses buccales grâce à leur épithélium riche en irrigation sanguine. L'absorption de nicotine par voie pulmonaire est la plus abondante grâce à sa surface de contact et le flux sanguin des capillaires pulmonaires est élevé (**Inserm, 2003**).

La façon dont le tabac est traité après la récolte influence la vitesse d'absorption de nicotine, par exemple : les cigarettes brunes ou les feuilles sont fermentées après le séchage, les cigares ou de pipes ont moins besoin d'être inhalés profondément pour ingérer une dose importante de nicotine (**Wilbert, 1987**).

Une étude a été fait par Benowitz en utilisant des données pharmacocinétique par des techniques mathématiques a prouver que la nicotine est absorbée très rapidement à partir de la fumée de cigarette. La concentration de la nicotine augmente dans le sang pendant le temps de fumer (environ 5 à 7 minutes) puis diminue progressivement. La nicotémie est diminuée à 50% au bout d'une heure et à 25% au bout de deux. Par contre, la nicotine des produits de substitution est absorbée lentement. **(Benowitz et al., 1988)**

B . Distribution :

Parce que la nicotine subie souvent une absorption pulmonaire, l'entrée à la circulation sanguine devient facile, la nicotine atteint le cerveau en 9 à 19 secondes, après la nicotine sera distribuée rapidement dans le corps d'une vitesse de l'ordre de 180 litres **(Benowitz, 1990).**

Les concentrations artérielles et cérébrales augmentent d'une façon exponentielle, des 30 minutes plus tard les C déclinent, en parallèle de cette chute il y'aura une redistribution de la nicotine dans d'autres tissus ce qui explique le fait que la concentration est beaucoup plus élevée dans le sang artériel que dans le sang veineux **(Porchet et al., 1987).**

Concernant l'absorption par les voies nasales, orales et l'inhalation causent une augmentation des concentrations cérébrales graduelle avec des rapports de concentration cérébrale/veineuse et artérielle/veineuse proche à l'unité.

C . Métabolisme :

Le métabolisme de la nicotine est principalement hépatique mais il peut être aussi pulmonaire ou rénal, la cotinine et le N'oxyde de nicotine sont les métabolites primaires de la nicotine **(Benowitz et al, 2009).**

Les réactions de métabolisme de la nicotine se font en deux phases :

- **Les réactions de la phase I :**
 - C-oxydation: 70-80% de la nicotine est métabolisée en cotinine par hydroxylation par les cytochromes P450.
 - N- Déméthylation.
 - N- Méthylation.
 - N- Oxydation par aldéhyde oxydase **(Benowitz et al., 1990).**

La nicotine aussi est métabolisée en N'-oxyde de nicotine par une N-oxydation par le flavoprotéine.

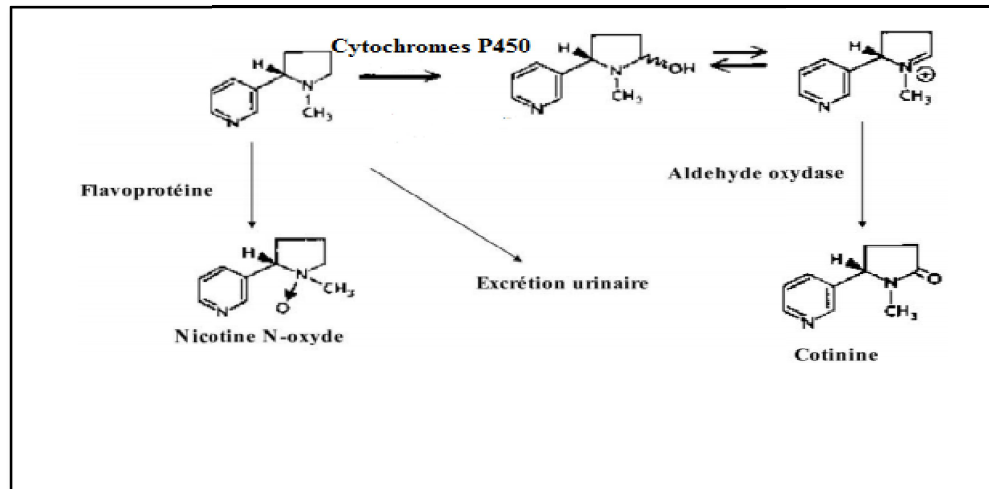


Figure 19 : Les métabolites primaires de la nicotine (Inserm, 2003).

- **Les réactions de phase II: glucuroconjugaison :**

Selon les travaux de (Vainio et Tuominen, 2001) environ 10 % de la nicotine métabolisée subit des réactions de glucuroconjugaison ;

- 4% de la nicotine se transforme en nicotine glucuronide.
- 13% de cotinine se transforme en cotinine glucuronide.

D . Elimination :

L'élimination de la nicotine se fait soit par une excrétion rénale par les urines (5-10) % ou bien par : les selles, la bile, le liquide gastrique, la sueur et le lait.

La demi-vie d'élimination de la nicotine est d'environ 2 heures, mais présente une grande variabilité interindividuelle (1 à 4 heures) (Benowitz et al., 1982).

III.2.8. La pharmacodynamie de la nicotine :

Après l'administration de la nicotine, elle passe dans le sang et atteint le cerveau dans quelques secondes.

Elle vient de se localiser dans le noyau accumbens du système limbique responsable de la sensation du plaisir où elle va s'installer sur des récepteurs nicotiques et stimule les

systèmes de récompense qui causent la libération de dopamine le responsable de dépendance (J. Lehouezec et Benowitz, 1991).

III.3.La dépendance tabagique :

Selon l'OMS la dépendance se définit comme un « ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psycho-active spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités ».

La nicotine possède des propriétés pharmacologiques qui lui font une molécule de dépendance et surtout la cause de dépendance tabagique .Elle entraîne des effets neuropharmacologiques multiples, les renforçateurs positifs comme la sensation de plaisir c'est parmi les causes principales qui débutent la dépendance, sans oublier la sensation de manque qui résulte après la disparition des effets de dernières cigarette et aussi au phénomène de tolérance (DJK. Balfour, 2002).

III.3.1.Les récepteurs nicotiques :

III.3.1.1.Définition :

Les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChRs) sont des récepteurs cholinergiques ionotropes qui tiennent son nom de l'un de ses agonistes ; la nicotine.

Ils sont des protéines allostériques de la super famille des canaux ioniques perméable aux ions de sodium et aussi pour les ions de potassium (canal cationique)

Ces récepteurs se localisent au système nerveux central, la plaque motrice des muscles squelettiques, les ganglions de système nerveux autonome et l'organe électrique du poisson Torpedo (JP. Changeux, 1990).

III.3.1.2.Structure :

Les nAChRs sont des homo- ou hétéro-pentamères (Cys-loop) transmembranaires constitués de 5 sous unités ;

- 2 sous unités α , et 3 sous unités β , γ , δ pour les récepteurs nicotiques musculaires.
- 2 sous unités α_4 , 3 sous unités β_2 pour les récepteurs nicotiques neuronaux (la combinaison la plus sensible à la nicotine).

Les 5 sous unités procèdent deux parties : une partie extracellulaire et une autre membranaire.

Le ligand (acétylcholine ou nicotine) se fixe sur le domaine extracellulaire de 2 sous unités α , le domaine membranaire forme un tunnel, ou canal qui permettant le passages des ions de sodium et potassium ou calcium (**H. Betz, 1990**).

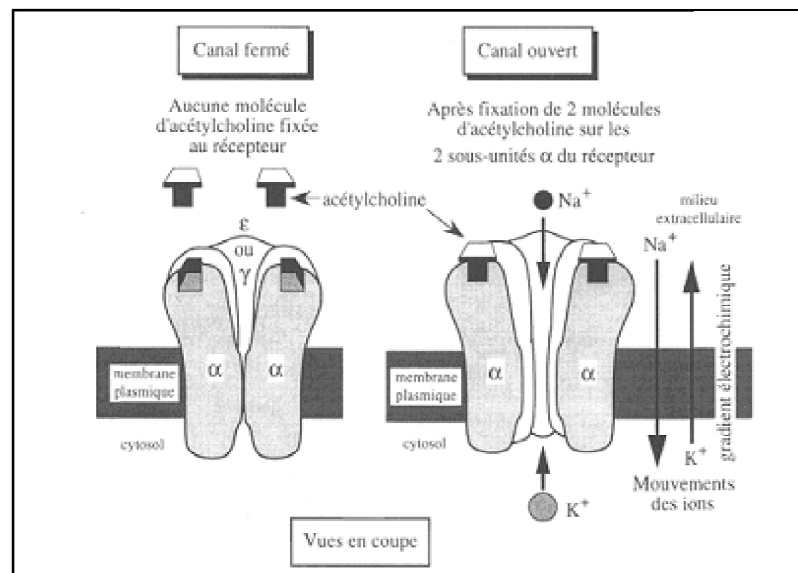


Figure 20 : récepteurs nicotiques en absence /présence d'acétylcholine
(Le Houezec. J, 1995)

III.3.1.3. Mode d'action de la nicotine sur les récepteurs nicotiques :

A l'état normal, l'acétylcholine se lie aux récepteurs au niveau de 2 sous unités alpha ce qui provoque un changement de conformation des récepteurs et ouvre les canaux ioniques et laisse le sodium transporter de milieu extracellulaire à l'intérieur de cellule, ce qui cause la dépolarisation de membrane et une excitation par l'ouverture des canaux de Ca^{+2} ce qui augmente la concentration de ce dernier qui facilite la libération de certains neurotransmetteurs (noradrénaline, dopamine, glutamate..) (**Benowitz et al., 1982**).

Après la disposition au tabac, l'effet de l'ACH se termine les canaux se referment et la membrane et les récepteurs deviennent à son état initiale. Dans le cas de la nicotine, elle est un « acétylcholinomimétique » qui prend la place d'ACH et agit de même façon que ce dernier (**H. Betz, 1990**).

L'exposition continue à la nicotine provoque une désensibilisation durable par inactivation à long terme du récepteur hydroxytryptamine, du glutamate, du GABA et des peptides opioïdes endogènes. La nicotine libère entre autres de l'adrénaline, de la dopamine, de la sérotonine, de la bêta-endorphine et de la vasopressine. La libération de l'ACh elle-même diminue. La nicotine a donc un effet psychoactif et stimule à court terme la mémoire, les facultés psychomotrices et la concentration, tout en atténuant la sensation de faim et en favorisant la bonne humeur (**H. Betz, 1990**).

III.3.2. La tolérance :

La tolérance au tabac veut dire que la dose administrée par la fumée est insuffisante pour provoquer les mêmes effets que les premières reprises. Au-delà, il est important d'augmenter la dose pour sentir la salification. Elle a dû à une réduction de l'effet observé pour une concentration donnée au niveau des récepteurs nicotiques.

Une tolérance aiguë est apparue pendant la journée due aux changements allostériques abordés aux récepteurs nicotiques ; la désensibilisation par la fixation de nicotine, le nombre des récepteurs désensibilisés augmente par l'augmentation de la nicotémie dans le sang et se diminue à la nuit (**Rosenberg et coll., 1980**).

III.4. Les marqueurs d'exposition au tabagisme :

Le rôle des marqueurs du tabagisme est de donner un bilan récapitulatif sur l'état de la tabagie ; l'état de la dépendance, la façon de consommation et l'intensité, ils sont constitués par des substances présentes dans la fumée du tabac et de ses métabolites.

A. Les marqueurs non spécifiques :

- ***Le taux de CO :***

Le monoxyde de carbone (CO) est un composé volatil qui s'échappe dans la fumée de tabac lors d'une combustion incomplète des substances organiques (**Wald. NJ, 1981**).

- ***Dans l'air expiré :***

Le taux de CO est mesuré par un **CO Tester** qu'est un appareil mené avec un embout qui doit se mettre dans la bouche pour la mesure, cette opération prend que 10 secondes.

Ce test pas seulement peut distinguer le fumeur et le non fumeur mais il estime aussi l'intensité de l'exposition, le seuil de positivité est de 8-10ppm.

Si le seuil est supérieur de 21 ppm veut dire que la personne est un gros fumeur, la demie de vie de CO est située entre 4 et 8 heures et après 24 heures maximum, l'air expiré affiche une valeur identique à celle observée chez un non-fumeur (**Javors. MA et al, 2005**).

- ***HbCO dans le sang :***

Ce test se fait sur le sang veineux (tube héparine), le dosage de la HbCO est réalisé par spectrophotométrie. Le résultat est exprimé en pourcentage de carboxyhémoglobine par rapport à l'hémoglobine totale.

Le test permet de classer les non-fumeurs (HBCO <1,5%), les fumeurs non inhalant (3 à 4%) et les fumeurs inhalant (6 à 8 %) (**Kurt. TL et al, 1990**).

• ***Thiocyanates :***

Les thiocyanates sont des composés issus du cyanure d'hydrogène et des nitriles, ils sont des produits de détoxification des cyanures et des composés cyanogènes.

Le taux de thiocyanates peut se mesurer dans le sang, la sueur et la salive, dosé par une méthode colorimétrique (**Junge. B, 1985**).

Sa demie de vie est longue environ 15 jours et peut donc confirmer si la personne a arrêté de fumer :

Tableau 05 : Les normes de taux de thiocyanates (**Charlier. C et al, 2000**).

Non fumeur	Entre 1 - 4 mg/L
Fumeur	Entre 3 - 12 mg/L

- **Cadmium** : Le cadmium est un bon marqueur de la consommation à long terme, car il s'accumule graduellement au cours de la vie du fumeur. Son dosage pourrait être utile chez les ex-fumeurs pour permettre l'appréciation a posteriori du tabagisme (**Metz-Favre. C et al, 2005**).

B. Les marqueurs spécifiques :

- **La nicotine** :

La nicotine a une demie de vie de 2 à 3 h en moyenne, les taux sanguins et urinaires oscillent en permanence chez le fumeur, s'annulant pendant la nuit. Par ailleurs, le dosage de la nicotine peut être faussement élevé suite à une contamination (**SRNT, 2002**).

- **La cotinine** :

La cotinine a une demie de vie longue (16 heures) c'est pour lequel elle est utilisée comme étant un marqueur biologique. Elle est un marqueur de l'abstinence tabagique avec une sensibilité de 96–97 % et une spécificité de 99–100 % pour la distinction fumeur/non-fumeur et se retrouvent dans le plasma, les urines, le lait maternel, la salive, les cheveux, la sueur (**Benowitz et coll., 2003**).

- **La trans-3'-hydroxycotinine** :

Sa concentration urinaire 3 fois plus que la cotinine, ce qui la fait un excellent marqueur si il y'a une possibilité de faire l'analyse (**Benowitz et al., 2003**).

III.5. Les méthodes de dosages :

A . La méthode colorimétrique :

C'est une réaction colorée liée à la présence du noyau pyridinique intact réalisée par un dosage spectrophotométrique à une longueur d'onde de 510 nm après réaction colorée avec le cyanure de potassium et l'acide barbiturique (**Barlow. RD et al, 1987**).

Cette méthode est pour le dosage des métabolites urinaires de la nicotine, grâce à sa corrélation avec le mutagène des urines ce qui lui permet de donner de meilleurs résultats que d'autres méthodes (**Granella M et al, 1996**).

L'inconvénient majeur est le seuil de positivité : 1 ppb qui ne permet son utilisation ni pour l'évaluation du tabagisme occasionnel ou faible, ni pour le tabagisme passif (**Larramendy. C et al, 2003**).

B . Les méthodes chromatographiques :

- ***Chromatographie liquide haute performance (HPLC) :***

C'est la technique de référence car elle est très sensible et spécifique. Elle permet le dosage simultané et spécifique dans le sérum ou l'urine de la nicotine, de la cotinine et d'autres métabolites comme la trans-3'-hydroxycotinine, le cotinineN-oxyde et la norcotinine (**Zuccaro. P et al, 1993**).

La technique originale utilise une chromatographie en phase inverse avec formation de paires d'ions et détection UV ce qui la fait une technique coûteuse et nécessite appareillage spécialisé.

La limite de détection est de 10 ng/ml pour la nicotine et la cotinine dans l'urine (**Thuan. NT et al, 1989**).

- ***Chromatographie couche mince (CCM) :***

Cette technique est fiable pour le dosage de la nicotine et cotinine, elle se base sur une extraction solide/liquide et une migration sur couche mince.

Elle est utilisable pour des concentrations de cotinine et de nicotine comprises entre 50 et 200 ng/ml, ce qui en fait une technique très sensible, mais elle reste difficile à appliquer dans les laboratoires (**Tyrpie. K et al, 2000**).

- ***Chromatographie gazeuse (CPG) :***

Cette méthode est souvent couplée avec spectrométrie de masse (MS) pour la détection de la nicotine et la cotinine soit par une extraction liquide/liquide ou par une extraction solide/liquide, elle peut détecter généralement jusqu'à 2 ng/ml, cette méthode est simple à réaliser mais coûteuse (**Baskin. LB et al, 1998**).

C . Les méthodes immunologiques :

- *Test RIA :*

Le principe de cette technique est de faire une compétition entre les anticorps spécifiques de la nicotine ou la cotinine présentes dans le sérum ou l'urine et une quantité donnée de nicotine ou cotinine marquée par un radio-isotope.

La technique donne une gamme d'étalonnage va de 0,5 à 50 ng/ml pour la nicotine et de 0,2 à 20 ng/ml pour la cotinine (**Zuccaro. P et al, 1997**).

Il y'a d'autres de méthodes, on cite : Test ELISA, Test EIA.

TABACOMANIE ET
PATHOLOGIES ASSOCIEES

IV.1. Les types de tabagisme :

Le tabagisme est une cause majeure de maladies, associée à un très fort impact sanitaire sur la santé des populations (**Aubin HJ, 2003**). C'est la première cause de mortalité évitable selon l'OMS. En moyenne, un fumeur régulier sur deux meurt des conséquences de son tabagisme. De plus ces maladies concernent les fumeurs (tabagisme actif) mais également les non-fumeurs exposés au tabac (tabagisme passif).

A. Le tabagisme actif :

Qui est l'usage du tabac qu'il soit fumé (cigarette, cigare, pipe, narguilé), prisé, consommé seul ou associé à d'autres substances : cannabis, héroïne... (**Ahlström R et al, 1987**).

B. Le tabagisme passif :

Consiste à inhaler, de façon involontaire, la fumée qui se dégage d'un ou plusieurs fumeurs. Il faut savoir que la fumée de tabac contient 4000 substances chimiques (nicotine, irritants, produits toxiques...) (**Dautzenberg. B, 2001**).

Le risque auquel est exposé le fumeur est dans la majorité des cas directement liés à la consommation moyenne journalière de tabac (la quantité fumée et la fréquence d'utilisation) et à la durée du tabagisme (nombre d'années d'intoxication, la durée d'utilisation), l'état d'esprit, les attentes et l'ambiance ; l'âge de la personne ; l'état médical ou psychiatrique préexistant est la consommation d'alcool ou d'autres substances (drogues illégales, médicaments sur ordonnance et en vente libre ou des remèdes à base de plantes) (**L. Fernandez., 2010**).

IV.2. L'addiction au tabac :

L'addiction commence lorsque l'on ne peut plus se passer de la consommation d'une substance, même en sachant qu'elle est néfaste pour la santé. Le tabac arrive en première position devant l'alcool, l'héroïne ou la cocaïne (**Gigon. F, 2005**).

Le tabac contient des alcaloïdes, dont le principal est la nicotine. Les alcaloïdes sont des substances psycho-actives, c'est-à-dire qu'elles ont une action sur le cerveau, en se liant aux récepteurs cholinergiques (nicotiniques) bloquant les récepteurs d'acétylcholine, la nicotine

augmente, en réaction, la sécrétion d'autres neurotransmetteurs ou hormones comme la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine (**Gigon. F, 2005**).

C'est-à-dire la nicotine agit comme un stimulant, amenant le cerveau à libérer un excès de neurotransmetteurs (dopamine-a) associés à plaisir et motivation. Elle modifie le fonctionnement des récepteurs du cerveau qui sont en charge de la régulation de l'humeur, du bien-être et de la mémoire .Lorsque la nicotine est fumée, atteint le cerveau en quelques secondes et du tabac à chiquer prend un peu plus longtemps, car il doit d'abord être absorbé dans la circulation sanguine à travers les gencives. (Indépendamment de la voie d'administration) (**Perriot. J et al, 2018**) .

Une personne peut devenir dépendant à la nicotine, même après quelques utilisations, car le cerveau s'ajuste et développe un niveau de tolérance à la nicotine que le toxicomane doit atteindre afin de maintenir la sensation de confort (**Perriot, J. et al., 2018**). Une fois ce niveau de confort atteint établie, un manque de nicotine dans le cerveau entraînera symptômes de sevrage inconfortables. Ces retraits des symptômes peuvent rendre l'utilisateur nerveux et irritable, et l'utilisation du tabac dans cet état aura un sédatif effet .Il est important de noter que le tabagisme, qu'il soit appelé tabagisme social ou tout simplement essayer une cigarette, peut conduire facilement à une dépendance (c'est L'addiction à la nicotine) (**Brousse G, 2014**).

IV.3. Les maladies respiratoires :

La consommation d'oxygène présent dans l'air est indispensable à la survie des êtres humains. La respiration apporte cet oxygène au niveau des poumons où il passe dans le sang (**Peiffer. G et al, 2018**). Pour arriver aux poumons, l'air passe par le nez et la bouche puis la gorge, la trachée et les bronches. Le fumeur respire un air chargé de produits toxiques qui vont agresser les cellules qui tapissent les parois de ces organes (**Strachan. DP, 1998**).

IV.3 .1.Asthme :

Fumer est la cause majeure de la détérioration accélérée (dégradation plus rapide) de la fonction respiratoire. En effet, fumer active l'inflammation, provoquant ainsi une destruction progressive des bronches **(Polosa. R et Thomson. C, 2013)**.

Le tabac aggrave la maladie, favorise la survenue de bronchites, mais en plus il diminue, voire supprime l'effet bénéfique des médicaments (l'efficacité des traitements est diminuée) **(Nayana A, MD, 2020)**.

Lorsqu'une personne inhale de la fumée de tabac, des substances irritantes se déposent dans la muqueuse humide des voies respiratoires. Ces substances peuvent provoquer une crise chez une personne asthmatique **(Nayana A, MD, 2020)**

De plus, la fumée de tabac endommage de minuscules structures ressemblant à des cheveux dans les voies respiratoires appelées cils. Normalement, les cils balayent la poussière et le mucus des voies respiratoires. La fumée de tabac endommage les cils et les empêche de travailler, ce qui permet à la poussière et au mucus de s'accumuler dans les voies respiratoires **(Underner. M, 2015)**.

La fumée amène également les poumons à produire plus de mucus que la normale. En conséquence, encore plus de mucus peut s'accumuler dans les voies respiratoires, déclenchant une attaque **(Nayana. A, MD, 2020)**.

L'inhalation de fumée secondaire peut être encore plus nocive que le fait de fumer **(Strachan DP. et al., 1998)**. En effet, la fumée qui brûle l'extrémité d'un cigare ou d'une cigarette contient plus de substances nocives que la fumée inhalée par le fumeur. Particulièrement pour les personnes qui souffrent déjà d'asthme. **(Nayana. A, MD, 2020)**.

Lorsqu'une personne asthmatique est exposée à la fumée secondaire, elle est plus susceptible de ressentir la respiration sifflante, la toux et l'essoufflement associés à l'asthme **(Raheison-Semjen, C. 2019)**.

Le tabagisme des parents est également associé à l'apparition d'asthme chez les enfants **(Lodrup Carlsen KC, 1997)**. Le fait de fumer pendant la grossesse augmente le risque d'asthme et d'obstruction bronchique chez l'enfant à naître, en diminuant son poids de naissance et en réduisant sa capacité pulmonaire **(Stick. SM, 1996)**.

Les adultes et les enfants qui vivent avec un fumeur sont plus susceptibles de développer des maladies respiratoires. Les enfants sont particulièrement à risque parce que leurs poumons sont plus petits et encore en développement. L'exposition à la fumée secondaire peut entraîner une diminution de la fonction pulmonaire et des symptômes d'inflammation des voies respiratoires (**Beckett. WS, 2001**) .

IV.3.2. Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) :

Un fumeur sur cinq contractera une (BPCO) au cours de sa vie, en particulier s'il commence à fumer au cours de l'enfance et de l'adolescence, puisque la fumée du tabac freine de manière significative la croissance et le développement pulmonaire. Les fumeurs ont 3 à 4 fois plus de risque de contracter une BPCO que les non-fumeurs.

Le tabagisme provoque une dilatation et une rupture des alvéoles pulmonaires diminuant la capacité d'absorber l'oxygène et de rejeter le gaz carbonique. Il entraîne aussi la production de mucus rempli de pus qui s'accumule et finit par provoquer des toux douloureuses et de terribles difficultés respiratoires (**Voisin. C, 1988**).

Les adultes qui ont été exposés à l'enfance au tabagisme passif et qui ont fréquemment souffert d'infections respiratoires des voies inférieures sont aussi exposés au risque de contracter une BPCO. À tout stade de la maladie, le tabagisme est un facteur aggravant la maladie (**Jayes. L et al, 2016**).

IV.4. Les cancers :

La fumée de tabac modifie les cellules présentes dans le corps en divisant et en transformant leur ADN. Ce phénomène peut amener une cellule normale à devenir cancéreuse. Le tabagisme est responsable de :

- 1/3 des cancers.
- 90% des cancers du poumon.
- 76% des cancers des voies aérodigestives supérieures chez les hommes et 46% chez les femmes.
- 75 000 décès par an, dont 46 500 par cancers dus au tabac, soit 62% (**Santé Publique France, 2019**).

- Le tabac contient de puissantes substances carcinogènes, capables de produire des mutations dans l'ADN des cellules, qui, alors, se transforment en cellules néoplasiques. On connaît une cinquantaine de substances carcinogènes dans le tabac et la fumée, parmi lesquelles les nitrosamines et les hydrocarbures polyaromatiques. Ces carcinogènes se fixent sur l'ADN, produisant des mutations (**Tabac Info Service, 2019**).

IV.4.1.Cancer du poumon :

Le tabagisme est la principale cause de cancer du poumon, la fumée du tabac altère et irrite les cellules des bronches, qui ne peuvent plus éliminer le mucus normalement produit. Rapidement, la toux devient le seul recours pour éliminer des poumons le mucus et les particules provenant de la fumée de tabac. Au fil du temps, l'irritation continue va transformer profondément les cellules de la paroi des bronches, avec un risque de développement d'un cancer (**Pesch. B et al, 2012**).

Le cancer du poumon est rare chez les non-fumeurs. Moins d'1 % des non-fumeurs décèdent d'un cancer du poumon. Mais l'on peut relier le plus directement à la consommation de tabac puisque plus de quatre cancers du poumon sur cinq lui sont liés (**Bjartveit. K et Tverdal. A, 2005**).

Le tabagisme passif, cependant, favorise le cancer. Par conséquent, il est préférable pour les non-fumeurs d'éviter d'inhaler autant que possible la fumée de cigarette dans l'air ambiant (**Jayes. L, 2016**).

IV.4.2.Cancer colorectal :

Des agents cancérigènes de la fumée de cigarette peuvent favoriser la formation de tumeurs au côlon et au rectum. Les études s'accordent à estimer que le risque est proportionnel au nombre de cigarettes fumées et au nombre d'années de tabagisme (**Lando. H, 2010**).

Parmi ses recherches, des chercheurs suédois ont suivi plus de 17 000 personnes sur une période allant jusqu'à 30 ans. Selon leurs résultats, les gros fumeurs (plus de 20 cigarettes par jour) ont trois fois plus de risques de développer un cancer colorectal, et cinq fois plus pour un cancer du rectum que les personnes n'ayant jamais fumées. Une étude japonaise 3 confirme une augmentation du risque de cancer colorectal (**Terry. P, 2000**). Lorsque les personnes

sont issues de familles ayant des antécédents de ce type de cancer, le risque additif du tabagisme serait de +68 % (**Slattery. ML, 2003**).

IV.4.3.Cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) :

Plus connus sous la dénomination de "cancers ORL», Ils affectent la partie haute des voies respiratoires et digestives (le nez, la bouche, le larynx, le pharynx, les sinus ou encore l'œsophage), 90% des cancers ORL sont liés au tabac et à l'alcool (**Doty. RL, 2001**).

Le tabagisme (que le tabac soit fumé ou non) entraîne des cancers de la bouche. Il se développe en un point précis, puis les cellules cancéreuses se multiplient. Le mélange tabac/alcool augmente encore plus les risques de développer ce type de cancers (**Doty. RL, 2001**).

Dans de nombreux pays, les chances de survivre plus de cinq ans après le diagnostic d'un cancer ORL sont faibles. Il est fréquent que les personnes qui survivent à un cancer de la bouche aient le visage défiguré et perdent la capacité de parler, d'avaler ou de mâcher (**Joyner. RE, 1964**).

Il accroît aussi le risque de parodontie, une inflammation chronique des tissus qui entourent et soutiennent les dents, qui peut entraîner une destruction de l'os et un déchaussement, voire une perte des dents. Il agit sur la chimie buccale, entraînant un excès de plaque dentaire et le jaunissement des dents, et une mauvaise haleine. Ils sont redoutés car ils peuvent avoir un impact sur la capacité à s'alimenter ou respirer. Ainsi, en arrêtant de fumer, le risque d'être atteint d'un cancer des VADS diminue rapidement et régulièrement jusqu'à devenir voisin de celui des personnes n'ayant jamais fumé au bout de vingt ans (**Launoy G et al, 2000**).

IV.4.4. Cancer de la peau :

Le tabagisme est un facteur de risque important pour le développement de ce cancer de la peau, la vitesse de son développement étant affectée par le nombre de cigarettes fumées. Les fumeurs développent plus de kératoses (épaississements de la couche cornée de la peau), qui peuvent évoluer en cancers de la peau (**OMS, 2006**).

IV.5. les maladies cardiovasculaires :

Le tabagisme est une cause majeure de maladies cardiovasculaires (MCV) et cause environ un décès sur quatre. Même les personnes qui fument moins de cinq cigarettes par jour peuvent montrer des signes de MCV précoce. Le risque augmente avec le nombre de cigarettes fumées par jour, et lorsque le tabagisme continue pendant de nombreuses années **(Pirie. K et Peto. R, 2013)**

Les produits chimiques contenus dans la fumée de cigarette provoquent un gonflement et une inflammation des cellules qui tapissent les vaisseaux sanguins. Cela peut rétrécir les vaisseaux sanguins et entraîner de nombreuses affections cardiovasculaires.

IV.5.1.Athérosclérose:

Le lien entre le tabagisme, actif et passif, et l'athérosclérose est bien établi. Le tabagisme affecte tous les stades de l'athérosclérose contribuant au dysfonctionnement endothélial **(Moreno. PR, 2006)**, augmentant l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL) **(Zimmet. JM, 1997)**, le recrutement de monocytes **(Weng. H-Y, 2012)** et la formation de thrombus après rupture de plaque **(Radulovich. N, 2010)**.

Conformément à ces résultats, le tabagisme aggrave de nombreuses maladies cardiovasculaires **(Barsotti.AM, 2009)**, y compris la maladie coronarienne conduisant à un infarctus du myocarde et est impliqué dans la mort subite **(Wen. N et al., 2014)**.

IV.5.2.Accident vasculaire cérébral AVC:

Il existe un fort lien de causalité, bien établi, entre le tabagisme et l'accident vasculaire cérébral. Le risque d'AVC est alors deux à quatre fois supérieurs, tant chez les hommes que chez les femmes **(Thun. MJ et al., 2013)**.

La recherche montre également l'existence d'une relation dose-effet importante, en ce sens que plus le nombre de cigarettes fumées est grand, plus le risque d'AVC est élevé **(Kannel. WB, Higgins. M, 1990)**.

IV.5.3.Hypertension artérielle :

Le tabagisme a des effets néfastes à court et à long terme sur le cœur et les vaisseaux : il provoque une élévation de la pression artérielle, qui use prématurément le cœur et fragilise les parois des artères. Chez les personnes souffrant déjà d'hypertension artérielle (tension anormalement élevée en permanence), le tabac est un facteur de risque aggravant **(Kannel. WB, Higgins. M, 1990)**.

Il n'est pas nécessaire de fumer depuis longtemps ou de fumer beaucoup pour que le cœur souffre du tabac. De plus, les risques cardiovasculaires causés par la cigarette arrivent plus rapidement et chez des personnes plus jeunes.

Pour les personnes souffrant déjà d'hypertension artérielle, le tabagisme diminuerait également l'efficacité de la plupart des médicaments anti-hypertenseurs **(Kannel. WB, Higgins. M, 1990)**.

IV.5.4.La maladie coronarienne :

La fumée de cigarette provoque l'épaississement du sang et la formation de caillots à l'intérieur des veines et artères. Le blocage d'un caillot peut entraîner une crise cardiaque et une mort subite **(Apostol GG, et al, 2002)**.

Le tabac a plusieurs effets nocifs sur votre cœur :

- Il cause l'inflammation des artères, ce qui peut favoriser l'apparition de lésions
- Il est la cause de spasmes aux artères, les faisant se resserrer et gênant la circulation du sang dans les artères.
- La diminution de la circulation sanguine peut, en l'absence de traitement, évoluer vers la gangrène (mort des tissus) et obliger à amputer les zones atteintes.
- Il augmente la pression artérielle.
- Il diminue les HDL (bon cholestérol).
- Il augmente la coagulabilité du sang, ce qui accroît le risque de formation de caillot.

Quand vous fumez, des substances toxiques et du monoxyde de carbone sont libérés dans votre corps lors de chaque inhalation. Cela engendre plusieurs réactions néfastes : les artères se resserrent, la fréquence cardiaque accélère, le taux d'oxygène sanguin diminue, la formation de caillots sanguins et le mauvais cholestérol (LDL) augmentent, le bon cholestérol (HDL) diminue, etc. **(Facchini. FS, 1992)**.

IV.6. Tabac et diabète:

Les fumeurs ont plus de risques de développer un diabète du type 2, et les diabétiques fumeurs sont plus exposés au risque de néphropathie diabétique, rétinopathie, neuropathie, coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral et de maladie vasculaire périphérique, et sont davantage touchés par les amputations des membres .**(OMS, 2006)**

En effet, le tabac augmente le risque de contracter un diabète du type 2 ; plus la consommation de cigarette est importante, plus ce risque est élevé **(Facchini. FS, 1992)**.

IV.7. Tabac et fertilité sexuels:

Chez **les hommes** qui fument, les spermatozoïdes présentent plus fréquemment des anomalies anatomiques qui sont à l'origine d'une diminution de la mobilité et d'une plus grande difficulté à pénétrer dans l'ovule. De plus, l'ADN (les gènes) des spermatozoïdes des fumeurs présentent des modifications qui nuisent à la fertilité et augmentent le risque de mauvaise implantation de l'embryon dans l'utérus et de fausse couche précoce **(Doll. R et al, 2004)**.

Chez **les femmes** qui fument, ainsi que celles exposées au tabagisme passif, le tabac réduit la fertilité de manière proportionnelle à la quantité de cigarettes fumées chaque jour (ou à la quantité de fumée inhalée passivement). Ces effets seraient dus à des modifications hormonales liées à la nicotine, avec une modification de la glaire du col de l'utérus (où nagent les spermatozoïdes) et un mauvais fonctionnement des cils microscopiques qui tapissent l'intérieur des trompes (et qui aident les spermatozoïdes à atteindre l'ovule). Cette diminution de la fertilité est réversible lors de l'arrêt du tabac, en quelques semaines.

De plus, chez la femme, le tabagisme avance l'âge de la ménopause de deux ans en moyenne et accélère la diminution de fertilité liée à l'âge **(Difranza. J. R. et al., 2004)**.

IV.8. Tabac et grossesse :

IV.8.1 . Grossesse extra-utérine :

Parfois, au tout début de la grossesse, avant que la femme ne réalise qu'elle est enceinte, l'ovule fécondé (l'œuf) ne parvient pas jusqu'à l'utérus mais reste dans les trompes, voire à l'extérieur de celles-ci, dans la cavité abdominale. Cette grossesse anormale, dite « extra-utérine », est une maladie grave qui constitue une urgence médicale et peut mettre en danger la vie de la femme enceinte (**Philipps. RS et al, 1992**).

IV.8.2 . Les fausses couches et accouchements prématurés :

Le risque de fausse couche est multiplié par 1,5 à 3, proportionnellement au nombre de cigarettes fumées chaque jour.

Les saignements de l'utérus et l'hématome rétro-placentaire (une accumulation de sang qui décolle le placenta de la paroi de l'utérus) sont plus fréquents chez les femmes qui fument. L'hématome rétro-placentaire empêche l'oxygénation du fœtus et met en danger la vie de la mère et de l'enfant (**Lanting. CI, 2009**).

L'accouchement prématuré (avant la 34^e semaine d'aménorrhée) est trois fois plus fréquent chez les fumeuses. Cette augmentation du risque de prématurité disparaît complètement si l'arrêt du tabac intervient avant la conception et diminue nettement s'il a lieu pendant le premier trimestre de la grossesse (**Cardenas. J, 2017**).

IV.8.3 . Les risques du tabac pour le fœtus :

Fumer pendant la grossesse réduit l'apport d'oxygène au fœtus. Le monoxyde de carbone présent dans la fumée de tabac perturbe la fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine, et la nicotine provoque une contraction des artères du placenta et du cordon ombilical (celles qui apportent l'oxygène au fœtus) (**Faden. V et Graubard. BI, 2000**).

Sur le long terme, ce manque d'oxygène chronique provoque un retard de croissance de l'enfant à naître, avec une diminution du poids et de la taille à la naissance : on estime que les nouveau-nés de mères fumeuses pèsent en moyenne 200 grammes de moins que ceux de non fumeuses. Parfois, cette mauvaise oxygénation et le retard de croissance dans l'utérus peuvent

entraîner la mort du fœtus : on estime qu'une mort intra-utérine sur dix est imputable à la cigarette (**Lanting .CI, 2009**) .

IV.8.4 . La mort subite du nourrisson :

Les nourrissons qui ont été exposés au tabac pendant la grossesse ou après l'accouchement (tabagisme passif) présentent un risque deux fois plus élevé de mort subite du nourrisson. Ces nourrissons sont plus enclins à faire des apnées pendant leur sommeil, apnées qui sont impliquées dans le syndrome de mort subite du nourrisson (SMSN). Certains des produits chimiques présents dans la fumée du tabac nuisent au développement du cerveau et des poumons du bébé, ce qui a une incidence sur la respiration du bébé et peut causer le SMSN. (**Sawnani. Het al, 2010**) .

IV.9 .Déficiência immunitaire :

Le tabagisme affaiblit le système immunitaire. Les fumeurs sont donc plus susceptibles d'attraper des virus ou de contracter des maladies que les non-fumeurs.

La nicotine est connue pour être immunodépressrice qui peut conduire à la signalisation phagocytaire neutrophilic diminuée d'activité ainsi que de chimiotactisme et de cellules d'affect, en plus d'empêcher le desserrage des espèces réactives de l'oxygène (ROS) nuisant de ce fait la capacité des neutrophiles de détruire des agents pathogènes (**International Agency for Research on Cancer, 1986**).

IV.10.Perte de l'acuité visuelle :

Le tabac est responsable de nombreuses pathologies oculaires qui, si elles ne sont pas traitées, peuvent aboutir à une perte permanente de la vue.

- **Cataractes :** à tout âge, le tabac peut augmenter le risque de cataracte. La cataracte, qui est la pathologie qui apparaît la plus fréquemment chez les fumeurs, provoque une vision floue et opaque et doit être opérée par chirurgie.

- **Oeil sec** : ce trouble se produit lorsque les yeux ne produisent pas assez de larmes. Le tabac aggrave les symptômes de cette pathologie puisqu'il provoque une sécheresse oculaire et une irritation.
- **Dégénérescence maculaire associée à l'âge (DMAE)** : le tabagisme augmente les chances d'avoir ce trouble oculaire. Dans cette maladie, une partie de la rétine, la macula, est endommagée, ce qui entraîne une perte de la vision centrale. Il n'y a pas de solution pour ce trouble qui peut causer de graves troubles visuels; mais des traitements pour l'arrêter sont à ce jour possible. **(Ignasi J., 2019)**

IV.11 . Perte de l'acuité auditive :

Le tabagisme des parents provoque des otites moyennes chez les enfants de moins de deux ans qui sont exposés à la fumée secondaire à domicile. Les otites moyennes chroniques chez l'enfant sont une cause fréquente de déficience auditive et de surdité acquises **(Foulds. J, 2003)**.

Quant aux adultes fumeurs, ils sont davantage susceptibles de souffrir d'une perte auditive due aux effets à long terme du tabagisme sur l'irrigation sanguine de l'oreille interne. Une perte auditive non traitée et la surdité peuvent avoir de graves conséquences psychologiques, sociales et économiques **(OMS, 2019)**.

IV.12.Tabacs et odorat :

La plupart des études épidémiologiques ont montré une association entre la consommation de tabac (active et passive) et l'altération des capacités olfactives chez l'homme **(Joyner. RE., 1964)**. Elle dégrade l'ensemble des propriétés de l'odorat chez l'homme par destruction des cellules olfactives et provoque ainsi une perturbation dans la reconnaissance des odeurs **(Doty. RL, 2001)**.

L'effet néfaste sur l'odorat est proportionnel à la quantité de tabac. En revanche, l'effet semble réversible à l'arrêt du tabac au bout de quelques semaines **(Frye. RE, 1990)**.

IV.13.Tabacs et goût :

De manière similaire, la sensibilité gustative est nettement diminuée chez le fumeur lié à la présence de substances chimiques (le goudron et la nicotine) qui altèrent les bourgeons gustatifs de nos papilles.

Le fait de fumer assèche la bouche en diminuant la production de salive (en raison d'une atteinte des glandes salivaires), ce qui se traduit par une diminution de la dissolution des aliments (on parle d'insalivation) et donc une diminution du goût des plats. Le problème ne se limite pas à une simple perte de ces sens puisque l'altération des sensations gustatives entraîne de mauvaises habitudes alimentaires. Ceci oblige donc le fumeur à consommer des plats plus riches en sel, en graisse ou en sucre (**Fabrice. Ch, 2018**).

IV.14.Tabacs et oligo-éléments :

Le tabagisme a une influence sur l'utilisation des vitamines et des nutriments par le corps négativement, non seulement la nicotine et les substances toxiques qui y sont présents drainent le corps de vitamines et de minéraux, mais ils bloquent également l'absorption de ces nutriments essentiels au sein des aliments ingérés comme les vitamines A-B-C-D-E, le fer, le calcium. Les besoins journaliers sont donc augmentés pour les fumeurs. Par exemple, les besoins en vitamine C chez les fumeurs sont de 125 mg/j au lieu 90mg/j pour les hommes non fumeurs, et de 110 mg/j au lieu de 75mg/j pour les femmes non fumeuses Ces nutriments sont d'autant plus importants qu'ils ont un rôle anti-oxydant et participent donc à la prévention de l'apparition de certains cancers (**Jeffery. RW et al, 1997**).

PARTIE EXPERIMENTALE

Plan de travail pratique :

Le protocole général de ce travail pratique a été planifié comme suit :



Approvisionnement des drogues ; choix de 4 marques de Tabac commercialisées en Algérie : « Marlboro, Gauloise Rym, Afraïse » sélectionnés à partir de l'enquête réalisée



Contrôle et analyse biochimique

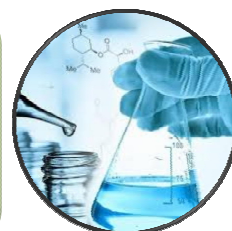
Essais botaniques :

- Examen macroscopique (morphologiques et organoleptique)
- Examen microscopique (coupe histologique et poudre)



Essais physicochimiques :

- Préparations des extraits .
- Identification par CCM, étude spectrale .



Partie I :**❖ Fiche d'enquête.****Université Constantine 1****Faculté de Science de la nature et de la vie – Département de Biochimie et biologie
moléculaire et cellulaire****Laboratoire de Pharmacognosie*****Fiche d'enquête***

Région :

Sexe : Masculin Féminin

Age :

1. Quel type de cigarette le plus commercialisé?

 Importées Locales

2. Pourquoi ??

.....
.....

3. Citez les marques les plus consommées(importées et locales) ?

-
-
-
-

4. Pourquoi ?

.....

5. Fumez-vous d'une manière.....

 Occasionnelle . Quotidienne.

6. Avez-vous déjà changé de marque ?

 Oui . Non.

Résultats :

❖ Enquête sur le tabac commercialisé en Algérie:

L'enquête ethnobotanique a été menée sous forme d'un questionnaire « fiche enquête », distribuée d'une façon aléatoire et aussi disponible en ligne sur : **Google Forms** .

319 personnes ont répondu au questionnaire d'âge et de niveau intellectuel différents et ceci dans : Constantine, Mila, Annaba, Batna, Alger, Tébassa, Blida, Adrar,Skikda ,Tipaza ,Djelfa, Jijel, Boumrdes ,Bouira, Sétif, Mascara.

L'enquête se répartit comme suit :

❖ Selon la région :

- Wilaya de Constantine :**16,61%**
- Wilaya de Mila :**7,21%**
- Wilaya de Annaba :**4,07 %**
- Batna :**7,21%**
- Alger :**13,16 %**
- Blida : **10,3%**
- Adrar : **4,07%**
- Tipaza: **16,28%**
- Jijel : **9,32%**
- Mascara : **6,88%**

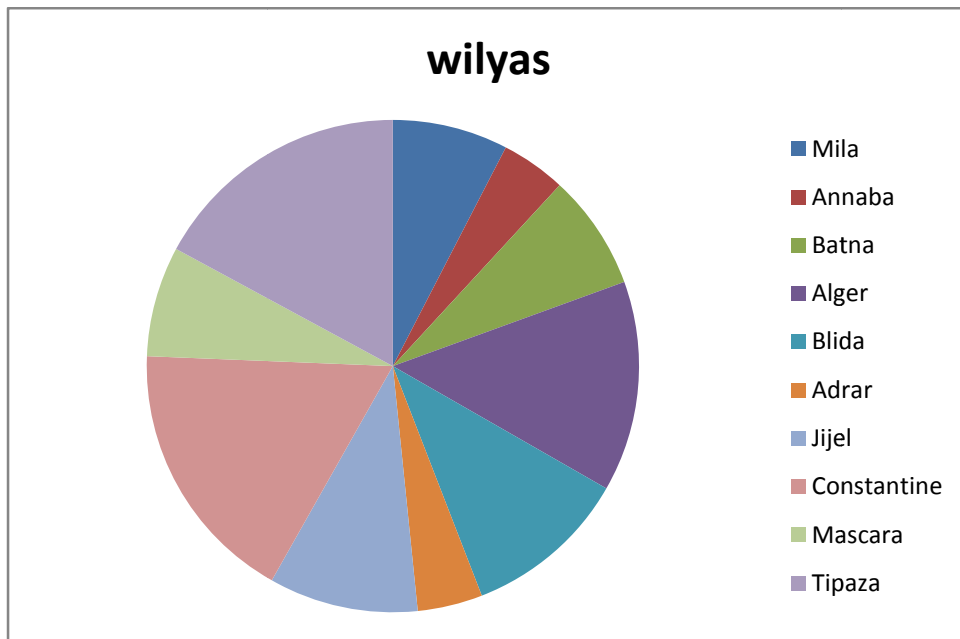


Figure 21 : Répartition des enquêtes de tabac selon la région

❖ **Selon le sexe :**

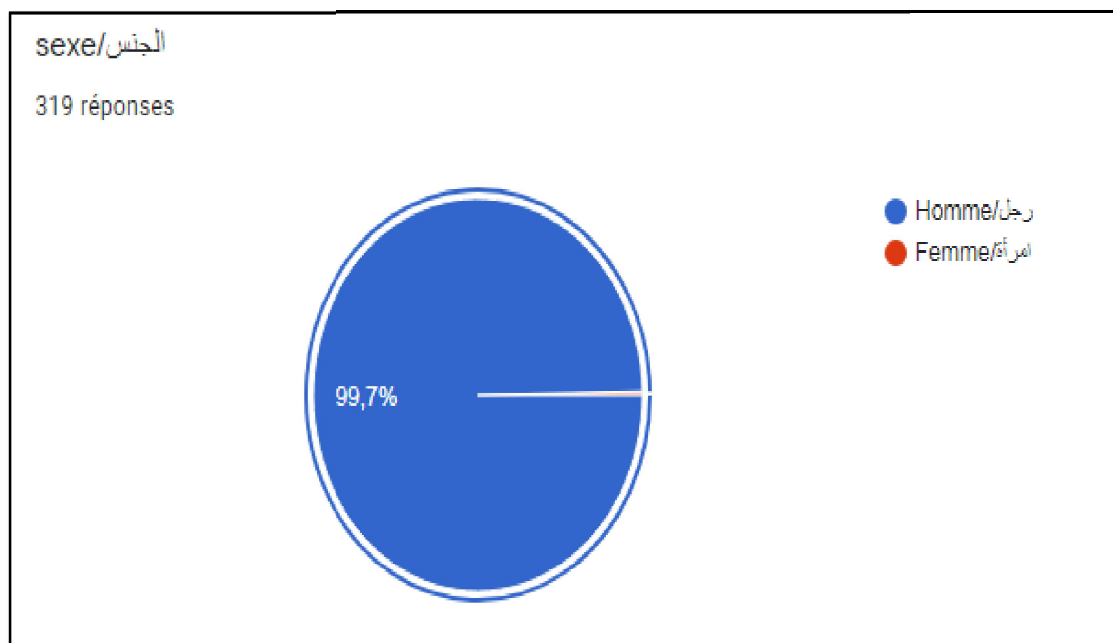


Figure 22 : Répartition de l'enquête selon le sexe .

❖ Selon l'âge :

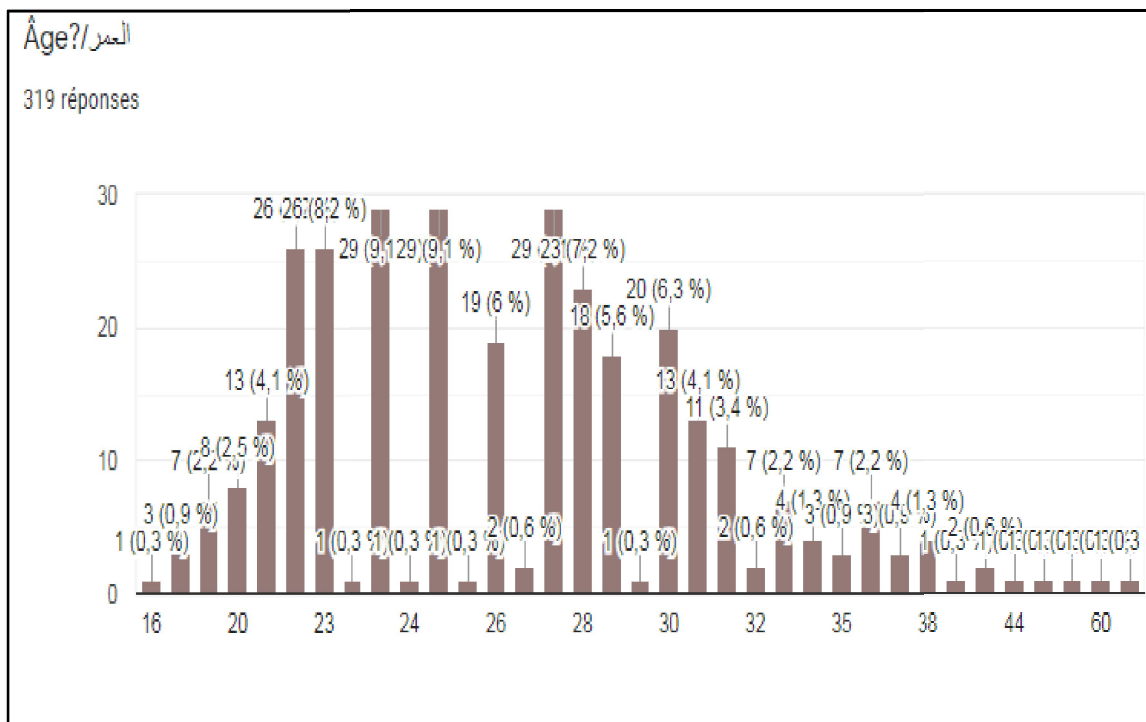


Figure 23 : Répartition selon l'âge.

❖ Selon le type de tabac :

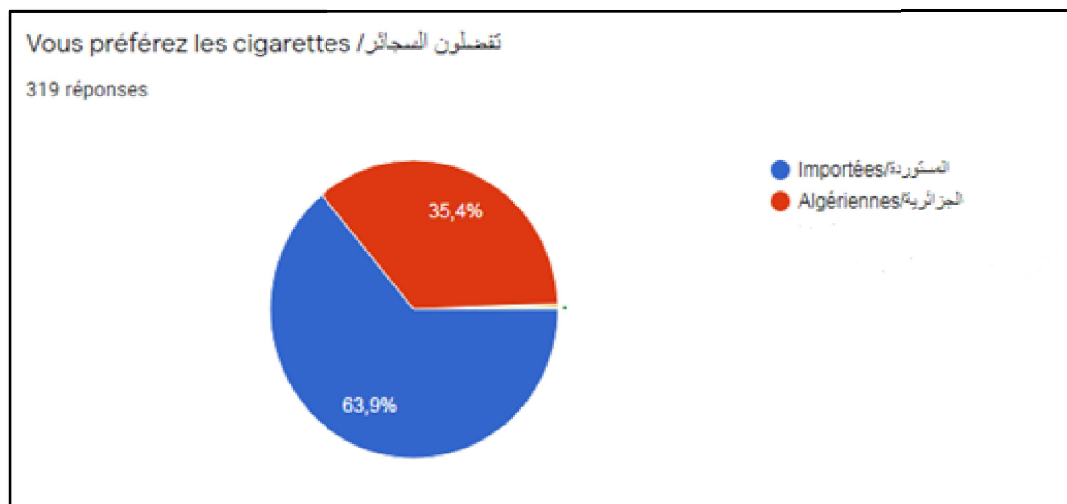


Figure 24 : selon le type de tabac.

❖ Selon la marque :

- Marlboro : **42%**.
- Gauloise : **30%**
- Rym : **19,5%**
- Afraz : **8,5%**

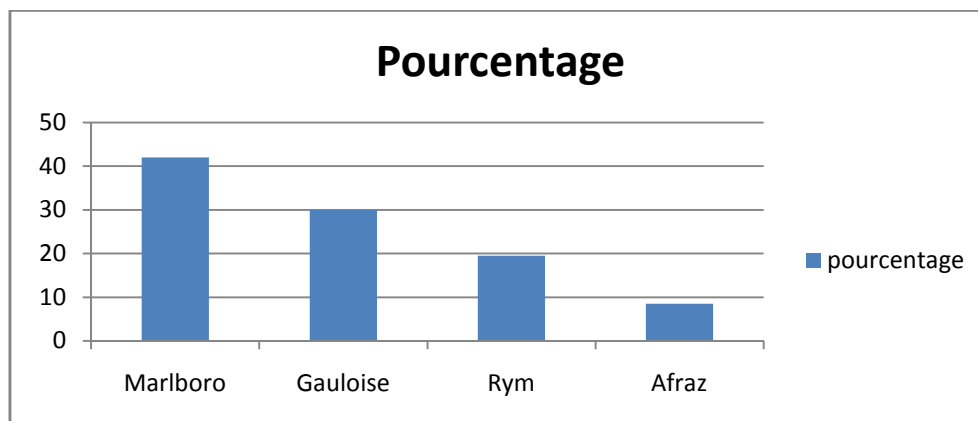


Figure 25 : Les marques les plus commercialisés.

Partie II :

❖ Approvisionnement et traitement et identification botanique (macroscopique et microscopique).



Figure 26 : Feuilles de *Nicotiana tabacum* obtenue à partir d'usine

De SNTA –El Haria, L'khroub, Constantine.



Figure 27 : Les marques de tabac utilisés dans l'étude

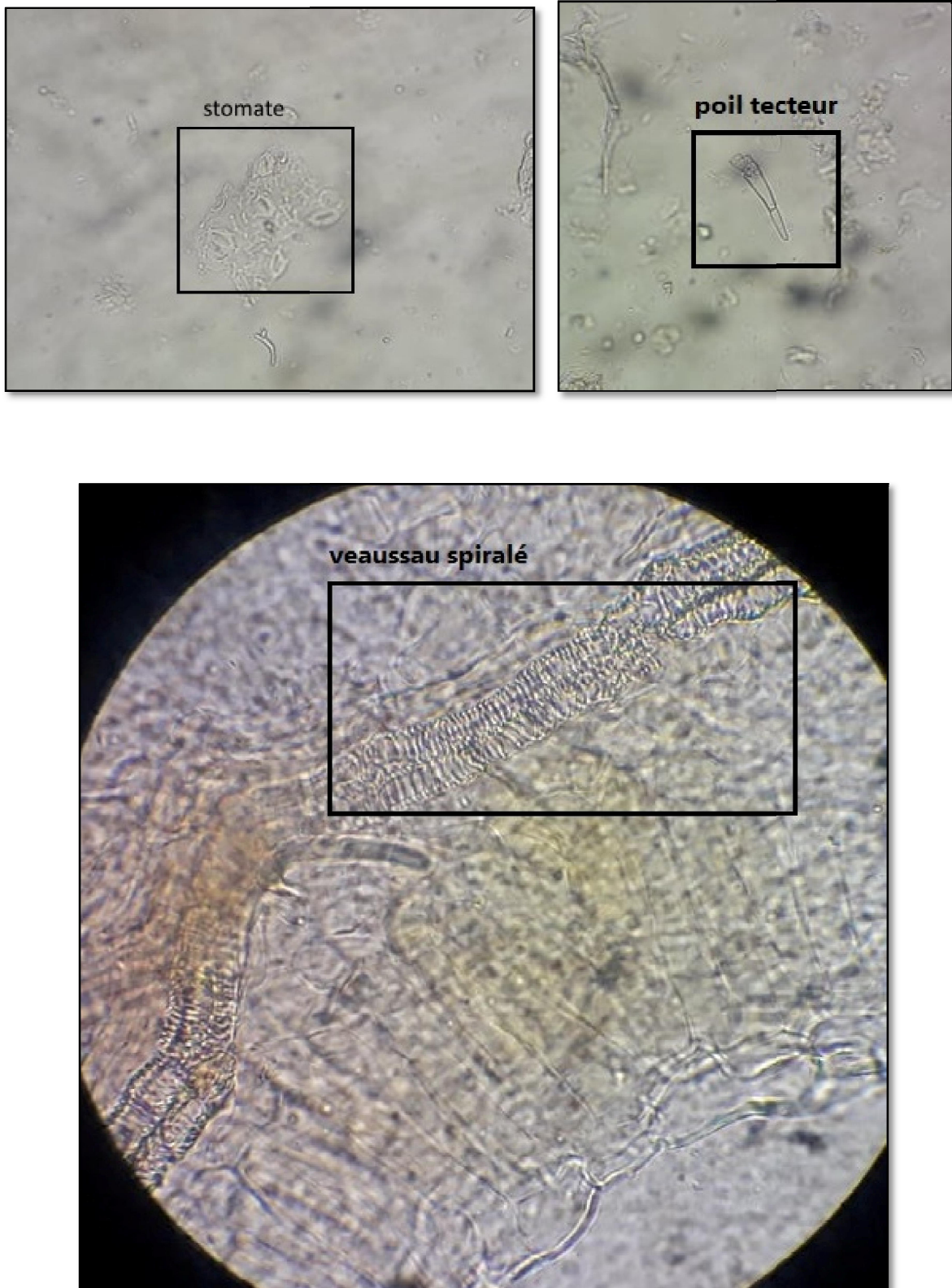


Figure 28 : coupe transversale de feuille de *Nicotiana tabacum* sous microscope

Électronique grossissement X 40

Conclusion générale

Les plantes toxiques ne sont pas sans aucunes vertus thérapeutiques ; elles peuvent être à la fois bénéfiques et toxiques et seulement les doses qui font le trait de séparation entre les deux faces.

L'inconscience des consommateurs et la vulgarisation du métier d'herboriste est à l'origine d'un réel problème de santé publique ; de cela plusieurs études ont entamées pour contrôler les plantes, définir ses différentes activités, analyser et identifier ses principes actifs et savoir les interactions entre les plantes et autres substances ; désigner les indications, les doses bénéfiques conseillées et les doses toxiques.

Dans le présent travail, nous nous sommes intéressées à contrôler et analyser le tabac commercialisé en Algérie à cibler le taux de la nicotine.

Cette étude est basée sur des données de revues bibliographique issues d'une recherche documentaires des articles et ouvrages scientifiques qui traitent la plante du tabac « *Nicotiana tabacum* .L ».

Une enquête ethnobotanique a été initiée et réalisée et qui nous a permis de cibler les marques du tabac les plus consommées en Algérie.

Dans ce travail, nous avons également décrit les aspects généraux de la phytothérapie, les plantes médicinales et les plantes toxiques ; une présentation monographique de la plante étudiée *Nicotiana tabacum*, ainsi qu'une étude sur les alcaloïdes et la nicotine d'un point de vue toxicologique et biochimique ; à l'issue de cette section, on a défini les aspects généraux et la pharmacodynamie de la tabacomanie et ses principales pathologies associées.

Les résultats de l'enquête montrent bien que les 4 marques les plus commercialisées et consommées en Algérie sont : **MARLBORO**, **GAULOISE**, **RYM**, **AFRAZ** dont la dose de la nicotine indiquée sur les paquets est de l'ordre de 0,8 mg/Kg ; A signaler que cette dernière est comprise dans l'intervalle de la dose létale indiquée dans la littérature de références (0,5-1 mg/kg).

Notre travail de recherche pratique a été malheureusement arrêtée à mi-chemin, donc le résultat est toujours en question. Néanmoins ce modeste travail constitue les bases d'un travail à poursuivre et à améliorer par des études beaucoup plus approfondies et on utilisant des

techniques et matériaux plus perfectionnés qui vont nous permet d'étudier et d'analyser convenablement la nicotine dans la cigarette commercialisée en Algérie qu'elle soit importée ou de production locale.

Nous espérons par ce manuscrit, avoir posé la première pierre dans le domaine du contrôle et d'analyse du tabac en Algérie pour donner une impulsion à la recherche locale dans cet axe.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

A

ABER, Ali., Soutenu publiquement le :Le 12 Juillet 2017 . Matrices MALDI bithiophéniques spécifiques aux alcaloïdes : étude des mécanismes fondamentaux et applications. Thèse de doctorat :Chimie Analytique

Ahlström ,R., Berglund ,B., Berglund ,U., Engen ,T., Lindvall ,T. A comparison of odor perception in smokers, nonsmokers, and passive smokers. *Am J Otolaryngol* 1987;8(1):1-6

Alison ,J., Paul ,D., Lapostolle,F ., Catineau ,J. Toxicologie d'urgence, 1ère édition Elsevier, (16 avril 2008),

Amirkia, V., Heinrich, M. Alkaloids as drug leads – A predictive structural and biodiversity-based analysis. *Phytochem. Lett.* 2014, 10,

Anita, A., Mehta, R., Mali, G. (2008). A review on anthelmintic plants. *Natural Product Radiance*, 7(5), 466-475.

ANSM.L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Apostol ,GG., 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.*Am J Respir Crit Care Med.* 2002.

Aubin ,HJ., Dupont, P., Lagrue ,G. Comment arrêter de fumer ?. Paris: E'ditions Odile Jacob; 2003.

Azemard ,C. (2014). Photodégradation des résines naturelles :application au domaine artistique. Pour obtenir le diplôme de doctorat ,spécialité : Chimie .page 25 .

B

Baldwin Ian ,T., Eric, A., Schmelz , Zhang,Z. (1996). Effects of octadecanoid metabolites and inhibitors on induced nicotine accumulation in *Nicotiana sylvestris*. *Journal of Chemical Ecology* volume 22, pages61–74(1996)

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. *Clin Chim Acta* 1987;165(1):45–52.

Barsotti ,AM., Prives, C. Pro-proliferative FoxM1 is a target of p53-mediated repression. *Oncogene.* 2009;28(48):4295-4305. doi:10.1038/onc.2009.282.

Baskin, LB., Anderson ,RW., Charlson ,JR., Hurt, RD., Lawson, GM. A solid phase extraction method for determination of nicotine in serum and urine by isotope dilution gas chromatography/mass spectrometry with selected ion monitoring. *Ann Clin Biochem* 1998;35(Pt 4):522–7 .

Bellakhdar, J. La pharmacopée marocaine traditionnelle, Médecine arabe ancienne et savoirs populaires, Paris, Ibis Press, 1997. P : 183-186.

Benowitz, NL., Jacob, P., Jones, RT., Rosenberg, J. Interindividual variability in the

metabolism and cardiovascular effects of nicotine in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1982, 221 : 368-372.

Benowitz, NL., Porchet, H., Sheiner, L., Jacob, P. Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use : comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clin Pharmacol Ther* 1988, 44 : 23-28.

Benowitz, NL., Pomerleau, CS., Jacob, P. Nicotine metabolite ratio as a predictor of cigarette consumption. *Nicotine Tob Res* 2003, 5 : 621-624 .

Benowitz L, Bernert, J., Foulds, J., Hecht, S., Jacob, P., Jarvis, M., Joseph, A., Oncken, C.H., Piper, M. 01 October 2019. Biochemical Verification of Tobacco Use and Abstinence: 2019 Update. *Nicotine & Tobacco Research*, Volume 22, Issue 7, July 2020, Pages 1086–1097.

Benowitz ,NL., Hukkan, J., Jacob, P. Nicotine Chemistry, Metabolism, Kin etics an d Biomarkers. *Hand Exp Pharmacol*. 2009 ; 1 92 : 29–60 .

Bensakhria ,A.(2018). Les Plantes Toxiques, In book: *Toxicologie Générale* , chapitre 14 . p 130.

Bernd, M. How much nicotine kills a human ? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Arch Toxicol*. 88 ; 201 4 : 5-7 .

Betz, H . Ligand -gated ion channels in the brain :the amino-acid receptor superfamily. *Neuron* 1990 ;5 : 383 -92 .

Bigelow, J. (introduction by Philip Weimerskirch) .*American Medical Botany: Being a Collection of the Native Medicinal Plants* .Published by Boston: Cummings and Hilliard (Oakland: Octavo) 1817-1820; 2004 (1817).

Bingham ,E., Cohrssen ,B. *Patty's toxicology*, 6e éd ., Vol. 2. New York : Joh n Wiley an d son s ; 201 2 : pp. 81 7-822

Binorkar, S., Jani, D. (2012). Traditional medicinal usage of tobacco-A Review. *Spatula, DD*, 2(2), 127-134.

Boughrara ,B. (2016). Inventaire et étude ethnobotanique et chimique des plantes à intérêts thérapeutique et nutritif du Parc national El- kala. These de Doctorat en Sciences :phytochimie. UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA, 82-86 .

Boumediou, A., Addoun, S. le 28/05/2017. étude ethnobotanique sur l'usage des plantes toxiques, en médecine traditionnelle, dans la ville de Tlemcen (ALGÉRIE). mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie. université ABOUBEKR BELK AÏD FACULTE DE M EDECINE DR. B. BEN ZERDJ EB – TLEMEN , p : 19-29..

Brousse ,G., Chazeron ,I. Le craving : des clés pour comprendre. *Alcool Addictol* 2014;36:105—15.

Bruneton, J., Barton,D . *Éléments de Phytochimie et de Pharmacognosie, Technique et documentation*, (1989) .

Bruneton, J. (2009) .*Pharmacognosie - Phytochimie, plantes médicinales*, 4e éd., Tec & Doc -Éditions médicales internationales, Paris, pp 937- 954.

Bjartveit ,K., Tverdal ,A. Health consequences of smoking 1—4 cigarettes per day. *Tob Control* 2005;14:315—20.

Bribi, N. April 2018.Pharmacological activity of Alkaloids: A Review. *Asian Journal of Botany* (2018) Volume 1 doi:10.63019/ajb.v1i2.467.

C

Chandra, R. , Chatlod, L. R. , Kumar, S. , Toppo, S. , Haque, N. ,;Rahman, H. (2012).

Nutritional evaluation of NB-21 hybrid Napier grass for goats. *Indian J. Small Rum.*, 18 (2): 261-263.

Charlier ,C., Gougnard,TH ., Lamiable,D ., Levillain,P ., Plomteux,G. *Annales de Toxicologie Analytique*, 2000, XII, 2, 131-136

Chevalier, C., Nguyen, A. (2016). Composition et nocivité du tabac. *Actualités Pharmaceutiques*, 55(560), 22–25.

Christopher, D., Allison. Range Scientist, Linebery Policy Center for Natural Resource Management ,Jason L. Turner, Professor/Extension Horse Specialist, Department of Extension Animal Sciences and Natural Resources ,John C. Wenzel, Extension Veterinarian, Department of Extension Animal Sciences and Natural Resources. *Poisonous Plants of New Mexico Rangelands*. March 2016.

Changeux, JP .Functional architecture and dynamics of the nicotinic acetylcholine receptor :an allosteric ligand –gated ion channel .*Fidia Res Found Neurosci Award Lectures* 1990 ;4 :21-168 .

D

Das ,R., Katak ,AC., Sharma ,JD., Baishya, N., Kalita ,M., Krishnatreya, M. A study of head and neck cancer patients with specialreference to tobacco use and educational level. *Clin CancerInvestig J* 2017;6:21—5.

Dautzenberg ,B. Le tabagisme passif. Rapport du groupe de travail DGS, 2001, pp.9-15

Dauvin , E . Intoxication par les plantes : Site internet d'aide à la reconnaissance de la plante et à la prise en charge de l'intoxiqué, Université Henri Poincaré Nancy, (2009),

Delille, L. les plantes médicinales d'Algérie , p 6, Berti éditions ,2009

Dewick, P. M. (2009). Medicinal natural products: a biosynthetic approach. Third edition, pp 539.

Difranza, J.R., Aligne, C.A., Wetzman. Prenatal and Postnatal Environmental Tobacco Smoke Exposure and Children's Health, 2004, vol. 113, no 4, p. 1007-1015.

Doll ,R, Peto., R, Boreham ,J., Sutherland, I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 2004.328-1519.

Doty, RL., Mishra, A. Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2001; 111(3):409-23.

E

Evans ,W. Pharmacopoeial and related drugs of biological origin. In: Trease and Evan's Pharmacognosy. London: WB Saunders Co. Ltd 2009: 353-416.

F

Fabrice ,CH . Tabacologue, Maître de conférences, Université de Paris-sud, Paris-Saclay. Publié le: 25/10/2018. en-bref/ fumer change le-gout # effets de la perte-de gout sur l'état de sante .

Facchini ,FS., Hollenbeck ,CB., Jeppesen ,J., et al. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992;339:1128-30.

Faden ,V., Graubard ,BI. Maternal substance use during pregnancy and developmental outcome at age three. *J Subst Abuse* 2000;12: 329-40 .

Fernandez ,L., Finkelstein,J., Fantini,C., Combaluzier ,S., Hamraoui,M., Bellego ,M. (2010). Le tabagisme des seniors : stress et addictions associées. *Alcoologie et Addictologie* 2010 ; 32 (4) : 279-289 .

Foulds, J., Ramstrom ,L., Burke ,M., Fagerström, K. Effects of smokeless tobacco (snus) on smoking and public health in Sweden. *Tobacco Control* 2003;12:349—59.

Francis, P., Palmer, A., Snape, M., Wilcock, G. (1999). The cholinergic hypothesis of Alzheimer disease: a review of progress. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 66, 137-47.

Frye, RE., Schwartz ,BS., Doty ,RL. Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. *JAMA* 1990;263(9):1233-6 .

G

Garon ,D., Guéguen,J., Biodiversité et évolution du monde végétal. EDP Scienc. Les Ulis, France .2014 .113P.

Gately ,L . La Diva Nicotina: The Story Of How Tobacco Seduced The World. Broché – 2. Scribner. New York, État de New York, États-Unis.2002.35P .

George ,E., Burrows, R., Tyrl .(2012). Toxic Plants of North America. John Wiley & Sons. ISBN 978-1-118-41338-8.

Généstal ,M., Cabot, Anglés,O. Principales intoxications aiguës. CHU Purpan, Toulouse, (2009).

Gigon, F. Phytothérapeute, enseignant au DUMENAT de phytothérapie, Paris-XIII, 18 bis, avenue du Mesnil, F-94210 La Varenne-Saint-Hilaire, France. La phytothérapie dans l'arrêt du tabac*. Proposition d'une prise en charge. Phytothérapie (2005) Numéro 5: 200-206. DOI 10.1007/s10298-005-0105-y.

La pointe,G . Ph. D. (toxicologie), Commission de la santé et de la sécurité du travail ,du Québec Deuxième édition revue et augmentée ,Dépôt légal – Bibliothèque nationale du Québec, 2004 ,ISBN 2-551-22538-8 . NOTIONS DE TOXICOLOGIE.

Giovannucci ,E.Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2001 Jul;10(7):725-31. PMID: 11440957 Review.

Granella, M., Priante, E., Nardini ,B., Bono, R., Clonfero ,E. Excretion of mutagens, nicotine and its metabolites in urine of cigarette smokers. Mutagenesis 1996;11(2):207–11.

H

Hanrahan, JP. Halonen MAntenatal interventions in childhood asthma. Eur Respir J Suppl27199846s51s.

Hesse, M. Alkaloids: Nature's Curse or Blessing? Wiley-VCH, Weinheim, 2002.

I

International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoking. IARC monographs on the carcinogenic risk of chemicals to humans, volume 38. Lyon: IARC; 1986.

J

- Jayes ,L., Haslam ,PL., Gratziou ,CG., Powell ,P., Britton, J., Vardavas, C., et al.** Systematic reviews and meta-analyses of the effects of smoking on respiratory health. *Chest* 2016;150:164—79 .
- Javors ,MA. et al,** (2005) Cut-off levels for breath carbon monoxide as a marker for cigarette smoking. *Addiction* 100; 159–167.
- Jeffery , RW ., Boles ,SM., Strycker, LA., et al.** Smoking-specific weight gain concerns and smoking cessation in a working population. *Health Psychol* 1997;156(5):487—9.
- Joanna ,K .,** November 13th 2019. Introductory Chapter: Alkaloids - Their Importance in Nature and for Human Life. Reviewed: February 25th 2019 DOI: 10.5772/intechopen.85400
- Johnson ,J.(2002).** Growing And Processing Tobacco At Home: A Gardener's Guide Couverture à spirales.
- JORTIE ,S,(2015).** la phytothérapie ,une discipline entre passé et futur :de l'herboristerie aux pharmacie dédiées au natural,thèse ,université bordeaux 2 p :21-22
- Joyner ,RE.** Effect of cigarette smoking on olfactory acuity. *Arch Otolaryngol* 1964;80:576-9.
- Junge ,B.** Changes in serum thiocyanate concentration on stopping smoking. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291(6487):22 .

K

- Kannel ,WB., Higgins, M.** Smoking and hypertension as predictors of cardiovascular risk in population studies. *Journal of Hypertension Supplement*,1990, 8(Suppl 5):S3–8.
- Khajja et al.** *Environment Analytic Toxicol* 2011, 1:4. DOI: 10.4172/2161-0525.1000112.
- Kishore, K.** (2014). Monograph of tobacco (*Nicotiana tabacum*). *Indian J. Drugs*, 2(1), 5-23.
- Knapp, S., Chase, M.W. ,Clarkson, J.J.(2004).** Nomenclatural changes and a new sectional classification in *Nicotiana* (Solanaceae). *Taxon.*, 53(1), 73-82.
- Koszowski ,B., Rosenberry ,ZR. Viray ,LC., Potts ,JL., Pickworth ,WB.** Make your own cigarettes: toxicant exposure, smoking topography, and subjective effects. *Cancer Epidemiol Biomarkers .Prev* 2014;23:1793—803.
- Kurt ,TL., Anderson, RJ., Reed ,WG.** Rapid estimation of carboxyhemoglobin by breath sampling in an emergency setting. *Vet Hum Toxicol* 1990;32:227-9.

L

Lamnaouer, D. Plantes médicinales du Maroc : Usages et toxicité, (2002),

Lewis, R.J. Sr.; Hawley's Condensed Chemical Dictionary 15th Edition. John Wiley & Sons, Inc. New York, NY 2007., p. 888 .

Lombardo, S.b., Catteau, b., Bessona, M., Uwe, b., Maskosa, b., 12 août 2016. A role for $\beta 2^*$ nicotinic receptors in a model of local amyloid pathology induced in dentate gyrus, *Neurobiology of Aging*. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.06.005.

Lanting, C.I., Buitendijk, S.E., Crone, M.R., Segaar, D., Gravenhorst, J.B., Van, P. Clustering of socioeconomic, behavioural, and neonatal risk factors for infant health in pregnant smokers. *PLoS One*. 2009;4(12):1–6.

Launoy, G., Milan, C., Faivre, J., Pienkowski, P., Gignoux, M. Tobacco type and risk of squamous cell cancer of the oesophagus in males: a French multicentre case-control study. *Int J Epidemiol* 2000;29:36—42.

Levant, A., Cabot, C., Genestal, M., Georges, M., Letourmy, F. Intoxication aiguë au CO par narguilé. *Courrier Addict* 2007;9(3):101.

Le Houezec, J., Benowitz, N.L. Basic and clinical psychopharmacology of nicotine. *Clin Chest Med* 1991, 12 : 681-699 .

Le Houezec, J. le point sur la dépendance à la nicotine. *Actualités Innovations Médecines*, N°25, décembre 1995 .

Lodrup, C., Jaakkola, J.J., Nafstad, P., Carlsen, K.H. In utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth. *Eur Respir J* 1997;10:1774–1779.

Lorrain, E. Grand Manuel de phytothérapie. Editions Dunod. Paris .2019.950P.

M

Mahjoub, M.A., H. Benjannet, P.J.M., Abreu, Z., Mighri, E., (2002). Etude biologique et chimique de la plante Prasiul Majus Poussant en TUNISIE structure d'un hétéroside stéroïdique et d'un stéroïde identification de constituants de la fraction volatile. *Journal of the Tunisian chemical society* .Vol. 4, N° 11 1419.

Mamadou, B. Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de *Nauclea latifolia* Smith, une plante médicinale africaine récoltée au Mali. Autre. Université Blaise Pascal - Clermont Ferrand II, 2011. Français.

Martinez, G.J., Lujan, M.C. (2011). Medicinal plants used for traditional veterinary in the

Sierras de Cordoba (Argentina): An ethnobotanical comparison with human medicinal uses. *J. Ethnobiol. Ethnomed.*, 2011;7(1):23.

Mattocks ,AR. (1986) .Chemistry and toxicology of pyrrolizidine alkaloids. London, New York, Academic press : 285-286

Max , W., Robert A . Plantes thérapeutiques : tradition, pratique officinale, science et thérapeutique., Lavoisier, Paris, (2003) .

Merghem ,R. éléments de biochimie végétale ,bahaeddine éditions ,p 149 ,2009 .

Metz-Favre ,C.,Donnay,F.,De Blay .Les marqueurs d'exposition au tabagisme passifMarkers of environmental tobacco smoke (ETS) exposure, Volume 22, Issue 1, Part 1, February 2005, Pages 81-92 .

Michel ,TH . (2011). Nouvelles méthodologie d'extraction, de fractionnement et d'identification : Application aux molécules bioactives de L'argousier (Hippophae rhamnoides), thèse doctorat, discipline : chimie analytique- phytochimie université d'Orléans

MOHAMMEDI ,Z. (2006). Etude du pouvoir antimicrobien et antioxydant des huiles essentielles et flavonoïdes de quelque plantes de la région de Telemcen .Th. Mag. Biologie. Univ. Telemcen. 103P.

Moreno ,PR., Purushothaman ,K-R., Sirol ,M., Levy, AP., Fuster ,V. Neovascularization in Human Atherosclerosis. *Circulation.* 2006;113(18):2245-2252. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.578955.

N

Ndhlala,A .,Mulaudzi,R .,Ncube,B.,Abdelgadir,H., Plooy,CH., 1 et Staden,J., .(2013) .

Antioxidant, Antimicrobial and Phytochemical Variations in Thirteen Moringa oleifera Lam. Cultivars. *Molecules*, 19, 10480-10494; doi:10.3390/molecules190710480.

Novotny ,TE., Zhao ,F. (1999). Consumption and production waste: another externality of tobacco use *Tob Control* ;8:75–80.

O

O'Neil M J., Smith,A., Heckelman,P., Budavari,S. The Merck Index : An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, (2001).

O'Neil, M.J. *The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals.* Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., 2006., p. 91. p. 1128 .

Organisation mondiale de la Santé 2006. Les méfaits du tabac sur la santé/ Bureau régional de la Méditerranée orientale .

OMS. Janvier 2015. Les maladies cardiovasculaires.

Organisation mondiale de la Santé 2019. La présente publication est disponible sous la licence CC BY-NC-SA 3.0 IGO. WHO/NMH/PND/19.1

Ozcan, T., Akpinar-Bayazit ,A., Yilmaz-Ersan ,L., Delikanli, B.« *Phenolics in Human Health* », *International Journal of Chemical Engineering and Applications*, Vol. 5, No. 5, octobre 2014, p. 2.

P

Peiffer, G., Underner, M., Perriot, J. (2018). Les effets respiratoires du tabagisme. Revue de Pneumologie Clinique, Volume 74, Issue (3), Pages 133–144.

Pesch, B ., et autres, (2012), Cigarette smoking and lung cancer – relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case control studies, *Int J Cancer*. 2012 September 1; 131(5): 1210–1219. doi:10.1002/ijc.27339 .

Philipps ,RS., Tuomala, RE., Feldblum ,PJ., Schachter, J., Rosenberg ,MJ., Aronson ,MD., The effect of cigarette smoking, Chlamydia trachomatis infection and vaginal douching on ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992 ; 79 : 1, 85-89 .

Polosa ,R. , Thomson Neil ,C. Smoking and asthma: dangerous liaisons, *ERJ* March 1, 2013 vol. 41 no. 3 716-726.

R

Raherison-Semjen, C. (2019). Vulnérabilité des femmes vis-à-vis du tabac : conséquences broncho-pulmonaires (asthme, BPCO). *Revue Des Maladies Respiratoires*. doi:10.1016/j.rmr.2019.09.001 .

Radulovich ,N., Pham ,N., Strumpf ,D., et al. Differential roles of cyclin D1 and D3 in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Cancer*. 2010;9:24. doi:10.1186/1476-4598-9-24.

Reynaud , M. Traité d'addictologie. 2e édition. Paris: Flammarion; 2006.

Robert,J.C., The Story of Tobacco in America .A UNC Press Enduring Edition . The University of North Carolina Press; New Ed Edition (July 1, 2017).1967.20P.

Ross,H., Stoklosa,M., Krasovsk,K. (June 2011). Economic and public health impact of 2007.2011. tobacco tax increases in Ukraine. Article (**PDF Available**) in Tobacco control 21(4):429-35 .

Rostoker, G., Le Faou, A.-L., & Lagrue, G. (2013). Traitement de l'addiction au tabac au cours des maladies rénales. *Néphrologie & Thérapeutique* 9 (2013) 73–84

S

Santé Publique France. Bulletin épidémiologique hebdomadaire n°15. 28 Mai 2019. <http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/15/index.html>, [consulté le 17/09/2019].

Sawnani, H., Olsen ,E., Simakajomboon ,N. The Effect of In Utero Cigarette Smoke Exposure on Development of Respiratory Control: A Review. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology* 2010; 23(3):161-6.

Scerri, C. (2005). Nicotine: Pharmacology and therapeutic implications in neurodegenerative and psychiatric disorders. *Malta Med. J.*,1(4), 17-21.

Schievelbein, H., Eberhardt ,R., Löschenkohl ,K., Rahlfs ,V., Bedall ,FK.(1973). Absorption of nicotine through the oral mucosa. I. Measurement of nicotine concentration in the blood after application of nicotine and total particulate matter *Nov*; 3(4):254-8.

Seigler,D. Plant secondary metabolism. Springer Science Business Media New York. 1st Edition 1998;506-507.

Shinton ,R., Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *British Medical Journal*, 1989, 298(6676):789–94.

Shaligram ,VL., Nighantubhushanam, S., Khemraj, K. Prakashan Mumbai. 4. th. Edition April 2004.p.908. 63. Vaidya Bapalal G.

Slattery , M L, T R Levin, K Ma, D Goldgar, R Holubkov, S Edwards *Cancer Causes & Control*. Family history and colorectal cancer: predictors of risk, volume 14, pages879–887(2003) PMID: 14682445

Smith, C. J., Perfettia ,T. A., Gargb,R ., Hansch, C.« IARC carcinogens reported in cigarette mainstream smoke and their calculated log P values », *Food and Chemical Toxicology*, Volume 41, Issue 6, juin 2003, p. 807-817.

SRNT, Subcommittee on Biochemical Verification. 01 May 2002. Biochemical verification of tobacco use and cessation. *Nicotine & Tobacco Research*, Volume 4, Issue 2, May 2002, Pages 149–159, <https://doi.org/10.1080/14622200210123581>.

Stephen, G., Saupe, Ph.D.; Biology Department, College of St. Benedict/St. John's University, Collegeville, MN 56321; Last updated: 01/07/2005. *Poisonous & Harmful Plants. Plants & Human Affairs (BIOL106)*.

Stewart B ,K.P, editors (ed). Organisation Mondiale de la Sante, world cancer report Lyon, Larc Press , 2003, pp.11.

Stick ,SM., Burton, PR., Gurrin, L., Sly, PD. Le Souef PNE effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. Lancet 348:1996:1060-1064

Strachan ,DP., Cook ,DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and casecontrol studies. Thorax 1998;53:204—12.

T

Tabac Info Service. Les risques du tabagisme actif. <https://www.tabac-info-service.fr/Le-tabac-et-moi/Les-effets-nefastes-du-tabac-pour-moi/Les-risques-du-tabagisme-actif> [consulté le 17/09/2019].

Tam Garland; A. Catherine Barr (1 January 1998). Toxic Plants and Other Natural Toxicants. CABI. ISBN 978-0-85199-263-1

Takahashi ,Y., Kanemaru ,Y., Fukushima ,T., et al. Chemical analysis of novel vapor tobacco product. Regul Toxicol Pharmacol 2018;92:94—103.

Terry, P., Ekobom ,A., Lichtenstein,P., Feychting,M. A Wolk , Long-term tobacco smoking and colorectal cancer in a prospective cohort study. First published: 28 December 2000, PMID: 11251986

TEUSCHER ,E., ANTON ,A., LOBSTEIN,A .Plantes aromatique, Ed. Tec et Doc Lavoisier Paris 2005,p 53 Ouvrage de 544 p.

Thuan , NT., Miguères ,ML., Roche ,D., Roussel, G., Mahuzier, G., Chretien, J., et al. Elimination of caffeine interference in HPLC determination of urinary nicotine and cotinine. Clin Chem 1989;35(7):1456–9.

Thun ,MJ et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. New England Journal of Medicine 2013;368(4):351–64.

Tidjani ,S. (30/10/2016) . Etude Phytochimique et Evaluation Biologique de L'espèce *Senecio delphinifolius* Vahl. THESE :Spécialité: Chimie Organique Option: Phytochimie. UNIVERSITE DES FRERES MENTOURI CONSTANTINE FACULTE DES SCIENCES EXACTES, DEPARTEMENT DE CHIMIE ,15-20.

Touati ,A, Plantes toxiques ornementales, (1985),. 33 : J Alison, D Paul, Toxicologie d'urgence, 1ère édition Elsevier, (2008) .

Tyrpien ,K., Wielkoszynski ,T., Janoszka ,B., Dobosz ,C., Bodzek, D., Steplewski ,Z. Application of liquid separation techniques to the determination of the main urinary nicotine metabolites. J Chromatogr A 2000;870(1-2):29–38.

U

Underner, M., J. Perriot, G., Peiffer, J.-C., Meurice. Influence du tabagisme sur le risque de développement de l'asthme, *Revue des Maladies Respiratoires*, Volume 32, numéro 2, pages 110-137 (février 2015).

V

VERBOIS, S. la phytothérapie ; Une synthèse de référence illustrée pour découvrir les vertus et profiter des bienfaits des plantes. *eyrolles pratique*. parution, 2015. p 24.

Voisin, C., Degreef, J.M. Maladies respiratoires chroniques et tabagisme. *Bulletin* 1988 - N°4 Sup. DOI : <https://doi.org/10.4267/2042/64596>.

W

Wang, X., Wypij, D., Gold, DR., Speizer, FE., Ware, JH., Ferris, BG. Dockery DWA longitudinal study of the effects of parental smoking on pulmonary function in children 6–18 years. *Am J Respir Crit Care Med* 149:1994-1420:1425

Wald, NJ., Idle, M., Boreham, J., Bailey, A. Carbon monoxide in breath in relation to smoking and carboxyhaemoglobin levels. *Thorax* 1981; 36(5):366–9

Weng, H.-Y., Huang, H.-L., Zhao, P., Zhou, H., Qu, L.-H. Translational repression of cyclin D3 by a stable G-quadruplex in its 5' UTR. *RNA Biol.* 2012;9(8):1099-1109. doi:10.4161/rna.21210.

Wennig, R. (2009). Back to the roots of modern analytical toxicology: Jean Servais Stas and the Bocarme murder case. *Drug Test Anal.*, 1(4), 153-155.

Wichtl, M., Anton, R. *Plantes thérapeutiques – Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*, 2ème édition, Ed. TEC & DOC, 2003.

Wrobel, J. T. (1985), *The Alkaloids: Chemistry and pharmacology* 26: 327-384.

Z

Zaidi, M.I., Wattoo, F.H., Wattoo, M.H.S., Tirmizi, S.A. (2012). Antibacterial activities of nicotine and its Zinc complex. *African J. Microbiol. Res.*, 6(24), 5134-5137.

Zimmet, JM., Ladd, D., Jackson, CW., Stenberg, PE., Ravid, K. A role for cyclin D3 in the endomitotic cell cycle. *Mol Cell Biol.* 1997;17(12):7248-7259.

Zuccaro, P., Altieri ,I., Rosa ,M., Passa, AR., Pichini, S., Ricciarello. ,G, et al. Determination of nicotine and four metabolites in the serum of smokers by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatogr* 1993;621(2):257–61.

Zuccaro ,P., Pichini ,S., Altieri, I., Rosa, M., Pellegrini ,M., Pacifici ,R. Interference of nicotine metabolites in cotinine determination by RIA. *Clin Chem* 1997;43(1):180–1.

Résumé

Résumé

Les plantes toxiques ont toujours occupées une place importante dans la discipline de l'ethnobotanique ; ces investigations ont permis d'isoler, d'identifier puis éventuellement de synthétiser ou de modifier, des molécules actives.

Dans cette présente étude on valorise l'espèce *Nicotiana tabacum* L qu'est une plante toxique et qui fait partie de la famille des SOLONACEEAS.

Ce modeste travail a visé comme objectif ultimele contrôle et l'analyse des principaux tabac commercialisé en Algérie, et afin d'atteindre ce but :

Une étude bibliographique qui traite la plante «*Nicotiana tabacum*L.», ses caractéristiques botaniques, chimiques ,et ses propriétés pharmacologiques, ainsi que l'étude de l'alcaloïde le plus important dans cette plante qui est la nicotine,toute en englobant ses propriétés biochimiques et toxicologiques,et sans oublier à la fin de cette partie la présentation de principales pathologies liées à la tabacomanie.

Sur le volet pratique ; Une enquête ethnobotanique a été réaliséeet qui nous a permet decibler les principaux marques du tabac commercialisées en Algérie ; en effet, il s'agit des conditionnements de : MARLBORO, GAULOIS, RYM ET AFRAISE.

Cette section pratique est poursuivie d'un approvisionnement des principaux tabacs commerciaux signalé dans l'enquête ethnobotanique et qui font l'objet d'une identification botanique parun examen macroscopique (*morphologiques et organoleptiques*) et un examen microscopique (*coupes histologiques et poudres*).

A signaler que L'essai physico-chimique qui comprend la préparation des solutions extractives et l'analyse spectrophotométrique de leurs teneurs respectifs en nicotine afin de révéler toute falsification de cette dernière par rapport aux informations mentionnées sur le conditionnement externe de chaque marque commerciale est suspendue à cause de la situation pandémique.

Mot- clés :*Nicotiana tabacum* L. ; la nicotine ;alcaloïde ;toxique.

Abstract

Poisonous plants have always occupied an important place in the discipline of ethnobotany; these investigations have made it possible to isolate, identify and then synthesize or modify active molecules.

In this present study we value *Nicotiana tabacum* specie. It is a poisonous plant which is a part of the SOLANACEAE family.

This modest work has aimed as an ultimate objective the control and analysis of the main tobacco marketed in Algeria, and in order to achieve this goal:

A bibliographic study that deals with the plant "Nicotiana tabacumL.", Its botanical, chemical, and pharmacological properties, as well as the study of the most important alkaloid in this plant which is nicotine while including its biochemical and toxicological properties, and without forgetting at the end of this part the presentation of the main pathologies linked to tobacco addiction.

On the practical side; An ethnobotanical survey has been carried out which allows us to identify the main brands of tobacco marketed in Algeria; in fact, it is about the packaging of: MARLBORO, GAULOIS, RYM ET AFRAISE.

This practical section is followed by a detailed vision of the main commercial tobaccos reported in the ethnobotanical survey and which are the subject of botanical identification by a macroscopic examination (*morphological and organoleptic*) and a microscopic examination (*histological sections*).

It should be noted that the physico-chemical test which includes the preparation of the extractive solutions and the spectrophotometric analysis of their respective nicotine contents in order to reveal any adulteration of the latter in relation to the information mentioned on the external packaging of each trademark is suspended because of the pandemic situation.

Key-words : Nicotiana tabacumL ;nicotine ;alkaloid ;toxic.

الملخص

احتلت النباتات السامة دائمًا مكانًا مهمًا في مجال علم النبات العرقي ؛ جعلت هذه التحقيقات من الممكن عزل وتحديد ومن ثم ربما توليف أو تعديل الجزيئات النشطة.

في هذه الدراسة الحالية ، تم تقييم نوع *Nicotiana tabacum* L. ، وهو نبات سام وهو جزء من عائلة SOLONACEAS.

يهدف هذا العمل المتواضع كهدف نهائي له إلى مراقبة وتحليل التبغ الرئيسي الذي يتم تسويقه في الجزائر ، ومن أجل تحقيق هذا الهدف:

دراسة بيليوغرافية تتناول نبات "*Nicotiana tabacum*L" ، خصائصه النباتية والكيميائية والصيدلانية ، وكذلك دراسة أهم القلويات في هذا النبات وهو النيكوتين ، مع التعرّيج إلى خصائصه الكيميائية الحيوية والسمية ، ودون أن ننسى في نهاية هذا الجزء عرض الأمراض الرئيسية المرتبطة بإدمان التبغ.

أما الجانب العملي. تم إجراء مسح عرقي نباتي مكننا من استهداف ماركات التبغ الرئيسية التي يتم تسويقها في الجزائر ؛ في الواقع، يتعلق الأمر بتغليف: MARLBORO و GAULOIS و RYM و AFRAISE .

يستمر هذا القسم العملي بعد استغلال نتائج التحقيق العرقي المتعلق بأهم ماركات التبغ الرائجة في الجزائر وذلك بدراستها بواسطة العين المجردة (المورفولوجي والحسي) والفحص المجهرى (الأقسام النسيجية والمساحيق).

و تجدر الإشارة إلى أن الاختبار الفيزيائي الكيميائي الذي يتضمن تحضير المحاليل المستخرجة والتحليل الطيفي الضوئي لمحتويات النيكوتين الخاصة بها من أجل الكشف عن أي غش لهذه الأخيرة فيما يتعلق بالمعلومات المذكورة على العبوة الخارجية لكل علامة تجارية بسبب حالة الوباء.

الكلمات المفتاحية : *Nicotiana tabacum* L ؛ النيكوتين ؛ القلويات ؛ سام

Année universitaire :
2019/2020

Présenté par : Boukebbous Rayenne Fatima Zohra.
Sabouni Kaouter.

**LE TABAC COMMERCIALISÉ EN ALGÉRIE :ENQUÊTE ETHNOBOTANIQUE
,APPROVISIONNEMENT ,CONTRÔLE ET ANALYSE .**

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en
Biochimie de la Nutrition.

Les plantes toxiques ont toujours occupées une place importante dans la discipline de l'ethnobotanique ; ces investigations ont permis d'isoler, d'identifier puis éventuellement de synthétiser ou de modifier, des molécules actives.

Dans cette présente étude on valorise l'espèce *Nicotiana tabacum* .L qu'est une plante toxique et qui fait partie de la famille des SOLONACEEAS.

Ce modeste travail a visé comme objectif ultimele contrôle et l'analyse des principaux tabac commercialisé en Algérie, et afin d'atteindre ce but :

Une étude bibliographique qui traite la plante «*Nicotiana tabacum*L.», ses caractéristiques botaniques, chimiques ,et ses propriétés pharmacologiques, ainsi que l'étude de l'alcaloïde le plus important dans cette plante qui est la nicotine,toute en englobant ses propriétés biochimiques et toxicologiques,et sans oublier à la fin de cette partie la présentation de principales pathologies liées à la tabacomanie.

Sur le volet pratique ; Une enquête ethnobotanique a été réaliséet qui nous a permet decibler les principaux marques du tabac commercialisées en Algérie ; en effet, il s'agit des conditionnements de : MARLBORO, GAULOIS, RYM ET AFRAISE.

Cette section pratique est poursuivie d'un approvisionnement des principaux tabacs commerciaux signalé dans l'enquête ethnobotanique et qui font l'objet d'une identification botanique par un examen macroscopique (*morphologiques et organoleptiques*) et un examen microscopique (*coupes histologiques et poudres*).

A signaler que L'essai physico-chimique qui comprend la préparation des solutions extractives et l'analyse spectrophotométrique de leurs teneurs respectifs en nicotine afin de révéler toute falsification de cette dernière par rapport aux informations mentionnées sur le conditionnement externe de chaque marque commerciale est suspendue à cause de la situation pandémique.

Mot -clés : *Nicotiana tabacum*; alcaloïde; nicotine; toxique,

Laboratoire de recherche : Laboratoire de pharmacognosie, département de Pharmacie ,CONSTANTE 3 .

Membre de jury :

Président du jury : Mme.TENIOU Soumia (MAA - UFM Constantine1).

Rapporteur : M .DALIA Farid (Dr- Université Salah Bounider Constantine 3).

Examineurs : MME. MAAMMERI Zineb (MCA - UFM Constantine1).