



HAL
open science

Cigarettes et vitamines antioxydantes : vitamine C, vitamine E et Béta carotène

Christine Féjoz

► **To cite this version:**

Christine Féjoz. Cigarettes et vitamines antioxydantes : vitamine C, vitamine E et Béta carotène. Sciences pharmaceutiques. 1992. dumas-03197283

HAL Id: dumas-03197283

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03197283>

Submitted on 13 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

1er exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
GRENOBLE I
Sciences Technologie Médecine

U. F. R. DE PHARMACIE
Domaine de la Merci
La Tronche

Année 1992

N° d'Ordre : 7058

TITRE DE LA THESE :

CIGARETTES ET VITAMINES ANTIOXYDANTES :
Vitamine C, vitamine E et Béta carotène

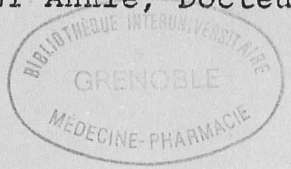
THESE

présentée à l'Université Joseph Fourier GRENOBLE I
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE

Par
Mlle FEJOZ Christine
[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le 18 Décembre 1992

devant M. le Professeur J. ROCHAT, Président du Jury
et Mme le Professeur A.M ROUSSEL
Mme CROSNIER VIVET Annie, Docteur en Pharmacie.



Ce travail est dédié :

A MES PARENTS
en témoignage de ma profonde affection

A MA SOEUR ET A FRANCK

A JEAN MARIE

A MA FAMILLE

A MA BELLE FAMILLE

A TOUS MES AMIS en particulier BRIGITTE



115 011288 8

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur LE PROFESSEUR ROCHAT

qui nous a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

Nous le remercions de la bienveillance attentive avec laquelle il nous a reçu et de l'intérêt qu'il a manifesté pour notre travail.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Madame le Professeur A.M ROUSSEL

Madame Annie CROSNIER VIVET
Docteur en pharmacie

Ils ont bien voulu s'intéresser à notre travail et le juger.
Qu'ils en soient remerciés.

A TOUS NOS PROFESSEURS DE LA FACULTE DE PHARMACIE

Ils ont enseigné la théorie de notre métier, nous leur en sommes vivement reconnaissants.

PLAN

CIGARETTES ET VITAMINES ANTIOXYDANTES(vitamines C, E, Béta carotène)

I Le tabac de cigarettes

- 1 Composition de la feuille
- 2 Composition de la fumée du tabac
- 3 Distribution de la fumée dans l'appareil respiratoire et dans l'organisme
- 4 Toxicité générale du tabac sur les poumons
 - a/Altérations fonctionnelles et lésionnelles
 - b/Irritations pulmonaires permanentes
 - c/Cancers bronchiques
 - d/Bronchopneumopathies chroniques obstructives
un exemple : l'emphysème
 - e/Inflammation
 - f/Asthme

II Les radicaux libres de la fumée de cigarettes

- 1 Définition des radicaux libres
- 2 Description des radicaux libres
 - * Les radicaux libres de l'oxygène
 - le radical superoxyde : $O_2^{\bullet -}$
 - le peroxyde d'hydrogène : H_2O_2
 - le radical hydroxyle : OH^{\bullet}
 - * L'oxygène singulet
 - * Les oxydes d'azote : NO et NO_2
- 3 Production des radicaux libres
 - a/Production physiologique
 - b/Production anormale
- 4 Les radicaux libres de la fumée de cigarettes
- 5 Toxicité des radicaux libres : la peroxydation lipidique

III Les vitamines antioxydantes

- 1 La vitamine C
- 2 La vitamine E
- 3 Le Béta carotène
- 4 Le statut vitaminique des fumeurs
- 5 Rôles protecteurs et mécanismes d'action des vitamines contre la toxicité du tabac de cigarettes
 - a/ Rôles protecteurs
 - * Systèmes enzymatiques
 - * Systèmes non enzymatiques lipophiles et hydrophiles
 - b/ Mécanismes d'actions
 - c/ Interactions entre vitamines antioxydantes
- 6 Un exemple de toxicité des radicaux libres
 - * l'athérome

IV Supplémentation en vitamines antioxydantes

- 1 Besoins augmentés chez les fumeurs
- 2 Effets de suppléments
- 3 Un exemple de supplémentation chez les fumeurs

V Conclusion générale

Annexes

Bibliographie

INTRODUCTION

Le tabac de cigarettes nuit particulièrement à la santé. La mortalité est très augmentée par rapport à celle des non fumeurs(elle dépasse de 30 à 80 % celle des non fumeurs). L'intensité de cette mortalité est parallèle à la quantité de tabac consommée quotidiennement et est d'autant plus forte que le tabagisme a été plus précoce. L'espérance de vie des fumeurs diminue en comparaison des non fumeurs. Environ 80% de cette surmortalité est dûe aux cancers bronchopulmonaires, aux maladies obstructives, aux maladies cardiovasculaires.

Cette nocivité a donné lieu à une somme considérables de travaux sur la composition du tabac, de la fumée, sur leurs effets au niveau de l'organisme en gardant à l'esprit que le rôle du tabac ne peut être qu'artificiellement séparé d'autres facteurs toxiques, industriels etc qui agissent en synergie et dont les effets sont cumulatifs.

Des molécules appelées radicaux libres de par leur structure sont aussi bien produites dans certaines réactions métaboliques normales endogènes que présentes dans la fumée de tabac et générées par certaines cellules stimulées par cette fumée entre autre.

Le rôle de ces radicaux libres en tant que molécules très toxiques en pathologie pulmonaire est certain. Les dégats causés par les radicaux libres contribuent dans l'étiologie de beaucoup de maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, inflammatoires, cancéreuses, bronchiques. Face à cette agression permanente de l'organisme, celui ci possède des systèmes lui permettant de limiter ou de prévenir les lésions engendrées par ces radicaux libres dérivés de l'oxygène et autres , en particulier des systèmes antioxydants.

Mais dans certaines circonstances comme fumer, un excès de radicaux libres dépasse les moyens de défense et peut conduire à des lésions plus ou moins graves puisque l'importance des dommages tissulaires est le résultat de la balance Radicaux libres générés/Systèmes de défense protecteurs antioxydants.

Les poumons de fumeurs sont continuellement exposés à la fumée de cigarettes, ce qui provoque une agression permanente des tissus par les radicaux libres.

Elucider la relation d'espèces radicalaires seules avec les lésions tissulaires pourrait aider à la compréhension des processus mais aussi au contrôle de ces processus lésionnels.

I LE TABAC DE CIGARETTES

1 Composition chimique de la feuille :

Elle varie qualitativement et quantitativement d'une espèce à l'autre(il existe environ 60 espèces dans le monde), elle dépend de différents facteurs(climat, conditions de culture, sol, conditions de séchage ...). Nous procéderons à une étude succincte.

Les différents composants sont les suivants :

* eau : 90 % dans la feuille fraîche.

Il ne reste plus que 8 à 20 % d'eau dans la feuille après séchage et fermentation.

* Matières minérales : 15 à 20 % dont le Sodium, le Potassium, le Calcium, les ions Phosphates, les Nitrates, les Chlorures, les Sulfates.

Métaux : le Fer, le Nickel, l' Arsenic, le Mercure, le Chrome, le Cadmium, l'Aluminium, le Baryum, le Bore, le Cuivre, le Lithium, le Magnésium, le Manganèse, le Molybdène, le Rubidium, l'Argent, le Strontium, le Thorium, l'Etain, le Titane, le Zinc, le Plomb et le Polonium, tous deux radioactifs.

* Acides organiques : 15 à 20 % de la plante
Le principal est l'acide malique. D'autres sont aussi présents tels que l'acide citrique, l'acide oxalique ... annexes 1

* Acides phénols et polyphénols : annexes 1
Les acides chlorogénique et caféique sont des précurseurs de tanins.

* Huiles essentielles : le cinalol et le bornéol sont présents sous forme de trace.

* Bases volatiles : Pyridine, collidine, N Methyl pyrrolidine
annexes 1

* Alcaloïdes : Nicotine, nornicotine, anabasine
annexes 1

* Composés polyterpéniques : terpénoïdes dont la synthèse est réalisée dans les poils sécreteurs(trichomes) de l'épiderme de la feuille. annexes 2
Ils comprennent des sesquiterpènes, des triterpènes, un alcool trisesquiterpénique à 45 atomes de carbone : le solanésol qui est l'un des précurseurs des hydrocarbures aromatiques polycycliques.

* Azote total et protéines

Le premier représente 1 à 5 % dans la feuille de tabac à maturité.

Les protéines représentent 10 à 15 % du poids sec y compris certaines enzymes telles que des glucidases, des oxydases, des catalases.

* Lipides : ils représentent 5 % du poids sec. On trouve des glycérols, des phosphatidylcholines, des phosphatidyléthanolamines et des sulfolipides.

* Glucides et dérivés :

Sont analysés le fructose, le glucose, le saccharose, de l'amidon et des acides uroniques, de la cellulose et de l'hémicellulose, des matières pectiques résultant de l'association des galactanes, arabanes et galacturonanes.

On observe des variations qualitatives et quantitatives selon les conditions de culture, de séchage et de fermentation.

* Alcools et dérivés : alcool isoamylique, furfurylique, phytostérols
lignine dont les éléments de base sont l'alcool conifèrilique et l'alcool synapique.

* Divers : annexes 3 et 4
Cétones hydroxylées, lactones.

Des composés inoffensifs à priori pourraient lors de la combustion être à l'origine de substances toxiques cocarcinogènes :

L'acide chlorogénique, la cellulose, le glucose, le fructose, le saccharose donnent par pyrolyse des catéchols cocarcinogènes.

2 Composition de la fumée de tabac :

Les substances présentes dans la feuille ne se retrouvent pas forcément telles quelles dans la fumée.

Si cela est vrai pour certaines, d'autres sont transformées lors de la combustion par pyrolyse(décomposition par la chaleur en molécules plus petites).

C'est un mélange complexe qui résulte donc de la combustion incomplète du tabac. La fumée de cigarettes est une véritable usine chimique miniaturisée qui transforme le tabac en fumée en 4 phases :

§ Distillation : c'est la vaporisation partielle et la condensation des vapeurs formées ; c'est le cas de la nicotine.

§ Pyrolyse : c'est la décomposition par la chaleur en molécules plus petites.

§ Pyrosynthèse : c'est la structuration de nouvelles molécules inexistantes dans la feuille.

§ Combustion : c'est la combinaison avec l'oxygène des constituants du tabac.

Pour analyser la fumée, on sépare les gaz de l'aérosol par un filtre microporeux.

Une cigarette dure en moyenne 10 minutes et le fumeur fait en moyenne 10 bouffées.

Entre chaque bouffée, la fumée qui s'échappe de la cigarette est appelée courant secondaire qui se dilue dans l'atmosphère et contient aussi des substances toxiques ; le courant primaire constitue la fumée aspirée par le fumeur :

DESCRIPTION : - Le courant primaire :

C'est la partie qui parvient par aspiration à la bouche et arrive dans les poumons. Il est formé :

d'une phase gazeuse qui contient des gaz permanents et des vapeurs non condensées dont les concentrations sont considérablement majorées par rapport aux concentrations des atmosphères urbaines les plus polluées ; Ces gaz sont des gaz de combustion tels que le monoxyde de carbone et des oxydes d'azote, des hydrocarbures, des corps gras, des radioéléments etc ... annexes 5

d'une phase particulaire étant définie comme un liquide hydrophile ayant un pH légèrement acide et contenant des milliers de particules de 0,1 à 1 μ . annexes 6.

C'est cette phase qui contient une partie des oxydants. Citons comme particules la nicotine, les goudrons sur le filtre et dans les poumons, les phénols et crésols ; à partir des phénols, il y a formation des radicaux libres.

La composition de la fumée varie entre le début et la fin de la combustion(la dernière bouffée est plus toxique que la première).

On peut regrouper les composants toxiques en 4 catégories :

- La nicotine
- Le monoxyde de carbone
- Les irritants bronchiques
- Les substances cancérogènes

DETAIL :

LA NICOTINE : c'est une base organique qui résulte de la condensation de la pyridine avec la N Methyl pyrrolidine.

Elle se dissout dans pratiquement tous les liquides secrétés par l'organisme. Il existe de plus des récepteurs cérébraux à la nicotine. L'absorption a lieu au niveau des muqueuses nasale, buccale, pulmonaire. L'excrétion se fait au niveau du rein.

Elle a une action au niveau des ganglions sympathiques(le fumeur débutant peut faire une crise de vagotonie) et des ganglions parasympathiques du Système Nerveux Autonome.

LE MONOXYDE DE CARBONE : Il a une affinité pour l'hémoglobine très supérieure à celle de l'oxygène et peut ainsi induire la formation de carboxyhémoglobine.

LES IRRITANTS : L'oxyde d'azote
Le formaldéhyde
L'acroléine
Les phénols et crésols
Les dérivés quinoniques

Tous diminuent l'activité du tapis mucociliaire de l'épithélium bronchique en altérant des cellules pulmonaires appelées macrophages alvéolaires. Ils sont responsables du déséquilibre de la balance oxydants- antioxydants qui joue un rôle important dans l'emphysème.

LES CANCEROGENES : Les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les nitrosamines, les radicaux libres produits lors de la combustion appartiennent à ce groupe.

L'acroléine est un irritant, nous l'avons vu, elle paralyse le mouvement des cils et se dépose ainsi ; de plus la durée de contact avec la muqueuse épithéliale est augmentée, ce qui potentialise l'effet cancérogène.

3 Distribution de la fumée dans l'appareil respiratoire et altérations de celui-ci

Chez le chien anesthésié, la fumée se dépose au hasard et plus ou moins uniformément dans les parties des poumons.

D'autres études ont montré que la distribution se faisait préférentiellement au niveau nasal et rhinopharyngé et au niveau des lobes inférieurs.

L'aérosol complexe investit profondément les voies respiratoires par la volonté du fumeur dans certains cas et sollicite à tout instant la mise en oeuvre de mécanismes de défense locaux pour protéger l'appareil respiratoire mais les altérations au niveau des différents territoires cibles pulmonaires provoquent une faillite des défenses vis à vis d'autres contaminants. La protection pulmonaire à l'égard d'autres organes cibles extra respiratoires se trouve donc compromise.

L'agression du tabac s'oppose aux différents mécanismes de défense pulmonaire aussi bien physiques que biochimiques qu'immunologiques.

Le destin de la phase dispersante de l'aérosol (phase gazeuse) obéit aux lois de la diffusion gazeuse qui dépend de la pression partielle dans le mélange, de la solubilité dans les milieux biologiques, de l'affinité pour l'hémoglobine.

En ce qui concerne la phase particulaire, il est habituel de séparer 2 secteurs de l'arbre respiratoire dont les conditions d'agression et de défense sont différentes :

- le tractus respiratoire supérieur
- le poumon profond

Au niveau du premier secteur, on parlera des particules de forte granulométrie à temps de rétention court tandis que dans le deuxième, des particules de faible granulométrie à temps de rétention prolongé.

L'action du tabac sur le tractus respiratoire supérieur (trachée et bronches cartilagineuses) est d'ordres physique et pharmacodynamique : la toxicité porte sur la fonction mucociliaire car le tabac modifie qualitativement et quantitativement la composition du mucus .

Au niveau du poumon profond, le dépôt des particules sur le film tensioactif (surfactant) suit les voies de drainage amenant une concentration particulaire maximale sur les voies bronchiques distales (bronchioles terminales). Ce dépôt de particules peut être à l'origine d'un granulome terminal des petites voies aériennes. Il se produit aussi des multiples dépôts aléatoires peuplants notamment les ganglions lymphatiques où se compromet alors le drainage lymphatique.

En définitif, il existe un empoussièrage prolongé des poumons avec une épuration ralentie. On évalue de 4 à 13 ans selon les données épidémiologiques les délais de restauration du poumon créant une situation proche de celle des non fumeurs(des facteurs individuels étant à prendre en compte).

LE MACROPHAGE ALVEOLAIRE

C'est une cellule fondamentale dans la défense du poumon où a lieu une action toxique de l'aérosol tabagique.

La morphologie de cette cellule et leur nombre varient chez le fumeur par rapport au non fumeur.

Chez le tabagique, il y a sollicitation incessante du capital monocytaire intracapillaire disponible comme " éboueur" .

Une partie des macrophages est contenue dans le surfactant.

Un lavage bronchoalvéolaire réalisé chez des fumeurs a une composition différente de celui des non fumeurs.

Le macrophage alvéolaire est rendu sensible aux modifications du contenu gazeux alvéolaire en particulier à la présence d'oxydants apportés par la phase dispersante de l'aérosol tabagique.

a/ Variation de la morphologie :

La cellule est hypertrophiée, elle devient multinucléée, le réticulum endoplasmique est hypertrophié, les mitochondries possèdent des crêtes épaisses ; un nombre important d'inclusions chez le fumeur est observé, celles ci contiennent des substances complexes telles que les lipofuscines, des hydrocarbures polycycliques dissouts dans les lipides intracytoplasmiques, des débris de cellules lysées par la fumée, des poussières minérales(Al, Si), des dépôts de kaolinite insolubles cytotoxiques.

b/ Variation du nombre de macrophages :

On observe une diminution immédiate de courte durée mais si l'exposition à la fumée se prolonge, le nombre de macrophages augmente(il y a hyperproduction cellulaire, diminution de l'excrétion mucociliaire qui accroît la population macrophagique du poumon profond).

Le nombre de macrophages est triplé voire quintuplé chez le fumeur par rapport au non fumeur.

Par microscopie à contraste de phase, la membrane du macrophage chez le fumeur contient un certain nombre de territoires lisses sans villosités.

Pour certains auteurs, il se produit une diminution du nombre de récepteurs du complément ce qui aurait pour conséquence une diminution de l'adhérence cellulaire lors de la phagocytose.

Le tabac agit au niveau de la synthèse protéique du macrophage en la diminuant et au niveau de la respiration en altérant les mitochondries.

Nous développerons ultérieurement les évènements qui se déroulent au niveau des macrophages.

ACTION DU TABAC SUR LES AUTRES POPULATIONS CELLULAIRES INTERVENANT DANS L'IMMUNITE :

- * Augmentation des lympho T chez les fumeurs
- * Leucocytose périphérique avec ou sans polyglobulie chez les fumeurs
- * Systèmes enzymatiques de défense pulmonaire à l'égard des polluants particulaires perturbés

4 Toxicité générale du tabac sur l'organisme

4-1 Les poumons

lésionnelles a/ *Altérations* *fonctionnelles* *et*

** fonctionnelles*

On observe une modification de la spirométrie juste après avoir fumer une cigarette avec volumes et débits pulmonaires, compliance thoracique modifiés. On doit remarquer que la fonction ventilatoire dépend de la surface corporelle, de l'entraînement des sujets et de l'habitude tabagique.

Il se produit une augmentation des résistances des voies aériennes distales par un mécanisme de bronchoconstriction induite par l'éthanal et l'acroléine présents dans la fumée.

L'activité mucociliaire est altérée par des anomalies de fonctionnement des cils et/ou par modification qualitative et quantitative du mucus.

De nombreux travaux ont démontré l'effet toxique de la fumée sur l'activité mucociliaire selon l'origine de la fumée (cigarettes ou cigares), la durée de l'exposition, l'effet d'expositions répétées, l'intervalle séparant les inhalations de fumée.

Des expériences ont montré que les propriétés ciliotoxiques de la fumée de cigarettes peuvent être diminuées par l'emploi de filtres, les plus efficaces étant ceux qui dénaturent le goût du tabac (filtres à granules de charbon de bois activé).

** lésionnelles*

Au niveau de la muqueuse bronchique, on observe une multiplication et une hypertrophie des cellules à mucus, une hypertrophie des glandes muqueuses, une hyperplasie des cellules basales de l'épithélium, une altération du tapis ciliaire, des lésions inflammatoires avec infiltration cellulaire.

Au niveau du parenchyme pulmonaire apparaissent des lésions des bronchioles terminales.

L'altération des propriétés du surfactant donne une épuration des aérocontaminants particulaires solubles compromise.

b/ Irritation pulmonaire permanente

Elle est créée par la présence d'irritants dans la phase particulaire(phénols, acides organiques, benzoquinones) et dans la phase gazeuse(acroléine, aldéhydes, oxydes d'azote, acide cyanhydrique).

Ils agissent sur l'ensemble des défenses respiratoires en diminuant l'activité du tapis mucociliaire de l'épithélium bronchique, en modifiant la structure fibrillaire du mucus, en diminuant la production des IgA, en altérant les cellules du poumon profond(les macrophages alvéolaires en particulier).

Ces actions entraînent une rétention des particules et des germes infectants au niveau de l'épithélium bronchique favorisant les infections et l'altération des petites voies aériennes conduisant à la bronchite chronique.

Ils agissent sur l'activation des cellules pulmonaires telles que les macrophages, les polynucléaires neutrophiles et sont directement responsables de déséquilibres enzymatiques, de déséquilibres de la balance oxydants - antioxydants qui jouent un rôle essentiel dans le déterminisme de l'emphysème. (Nous approcherons ce point plus précisément).

Autre point important : chez le fumeur l'effet des irritants dépend de l'intensité du fumage : pour un niveau faible, le drainage est accéléré tandis que pour des intensités de fumage importantes , il est ralenti. Cette réduction du ramonage trachéobronchique augmente la rétention de la phase particulaire de la fumée réputée cancérogène.

c/ Cancers bronchiques

§ les agents carcinogènes :

Nous venons de décrire les effets nocifs des substances irritantes qui paralysent le tapis mucociliaire entraînant ainsi une rétention des particules et à fortiori un accroissement du temps de contact avec la muqueuse épithéliale.

Certaines substances irritantes de la phase gazeuse sont à potentialisation cancérogène. C'est le cas de l'acroléine qui s'est montrée inhibitrice de la synthèse de l'acide ribonucléique sur des cellules de rein de souris en culture.

D'autres composés de la fumée sont cancérrogènes : les hydrocarbures polycycliques dont le chef de file est le benzo a pyrène, les dérivés de la pyrolyse de la nicotine, les nitrosamines, les produits utilisés pour la culture (Nickel, Polonium 210), les radicaux libres provenant de la combustion.

Les modèles animaux qui tentent de reproduire les cancers chez l'homme sont assez mal adaptés. Il est difficile de reproduire expérimentalement chez l'animal un cancer bronchogène par inhalation de fumée de cigarettes même durant plus d'une année. On observe au niveau de la muqueuse bronchique des modifications de type hyper et métaplasique mais exceptionnellement des cancers épidermoïdes comme chez l'homme.

La reproduction expérimentale du cancer trachéobronchique du fumeur fait appel à des artifices techniques qui rendent les faits observés peu convaincants. Les expériences par inhalation directe se rapprochent des conditions humaines mais la réalisation d'un cancer bronchique par un tel procédé reste exceptionnelle lorsque l'on exige des conditions voisines de la consommation humaine c'est à dire à environnement égal, à modalités d'absorption égales et à des doses comparables. Toutefois, l'obtention de cancers expérimentaux par l'application directe de composants de la fumée de cigarettes sur l'épiderme de diverses espèces animales, en particulier la souris, a permis de comprendre un certain nombre de points.

En badigeons répétés avec le goudron provenant de machines à fumer, on obtient des tumeurs malignes en nombre significatif et on a pu identifier les agents cancérrogènes et leurs mécanismes d'action. On s'est ainsi aperçu qu'il existe des agents "initiateurs" (on pense que les hydrocarbures aromatiques polycycliques dont le benzo a pyrène sont les principaux initiateurs). Ce dernier ne serait actif qu'après transformation enzymatique par la benzo pyrène hydroxylase qui le rendrait hydrosoluble et lui permettrait d'agir sur les acides nucléiques.

Les concentrations en Polonium 210 et en cadmium cités plus haut semblent insuffisantes et ne joueraient qu'un rôle adjuvant.

On a aussi identifier des "accélérateurs tumoraux" . L'expérimentation a permis d'étudier le rôle du tabac comme cofacteur agissant en synergie avec les autres carcinogènes, ce qui semble un aspect fondamental dans les mécanismes de la carcinogénèse.

Les difficultés de l'expérimentation animale ont conduit à des recommandations élémentaires à observer lors de l'utilisation de modèles expérimentaux (standardisation des conditions d'inhalation de la fumée, adaptation de la dose selon l'espèce animale, inhalation plus ou moins profonde de la fumée par la bouche, appréciation des résultats en fonction de l'anatomie de l'espèce utilisée).

§ le cancer bronchique :

C'est le carcinome viscéral le plus fréquent chez l'homme dans les pays industrialisés.

Sa fréquence n'a cessé de croître. Les femmes fument de plus en plus et de plus en plus tôt.

Le cancer bronchique est significativement plus élevé chez les fumeurs que chez les non fumeurs. Le cancer bronchique est essentiellement l'apanage des fumeurs de cigarettes.

La fréquence augmente avec le nombre de cigarettes mais il faut l'affecter d'un coefficient variable selon les conditions du tabagisme :

- £/ inhalation de la fumée et profondeur de l'inhalation

- £/ nombre de bouffées retenues

- £/ habitude de garder la cigarette à la bouche entre deux bouffées

- £/ habitude de rallumer une cigarette éteinte

Il faut apporter à toutes ces constatations les éléments de pondération suivants :

- &/ à consommation égale, le cancer bronchique est plus fréquent dans les groupes de population urbaine que dans les populations rurales ; cette notion pose le problème des cofacteurs.

En effet, le rôle associé des substances radioactives, des polluants collectifs urbains ou industriels, de l'alcool, des pathologies infectieuses, des lésions locales préexistantes, de l'hérédité, de l'influence hormonale voire de la configuration psychologique du sujet sont à prendre en compte.

- &/ chez les hommes fumant la pipe ou le cigare, la mortalité par cancer bronchique est supérieure à celle des non fumeurs mais reste en retrait de l'augmentation de fréquence liée à la consommation de cigarettes.

&/ le sevrage tabagique, sans annuler le risque de cancer bronchique, entraîne progressivement sa diminution et ceci significativement. Plusieurs années sont nécessaires pour "normaliser" l'épithélium de la muqueuse bronchique et ces longs délais sont à rapprocher de la diminution de la fréquence du carcinome bronchique au fur et à mesure que l'on s'éloigne du sevrage.

Pour résumer schématiquement le mécanisme de carcinogénèse, on peut retenir que le tabac a : - une action cancérogène directe

- l'apparition d'un cancer chez un fumeur peut relever d'autres mécanismes d'ordre enzymatique, immunodépresseur, par action de contaminants, par gêne de l'épuration pulmonaire.

d/ Bronchopneumopathies chroniques obstructives

Ce sont des pathologies respiratoires non tumorales qui s'observent essentiellement dans les pays à haut niveau de vie et ce sont principalement ces pays qui consomment la plus grande quantité de tabac.

La bronchopneumopathie chronique obstructive(BPCO) est une maladie grave puisqu'elle entraîne non seulement des conséquences économiques désastreuses mais elle comporte un risque vital considérable avec évolution sévère(hypoxémie, insuffisance respiratoire aigue).

Il faut retenir les polluants professionnels et industriels qui ont une influence certaine sur l'augmentation de la fréquence des BPCO. La mortalité est d'environ 0, 3 pour mille en France.

Les mécanismes de nuisance liés au tabac concernant les BPCO sont en partie communs à ceux décrits dans le chapitre de la carcinogénèse. La ciliotoxicité apparaît essentielle, elle dépend des composés volatils de la fumée, de l'intervalle séparant l'inhalation de chaque bouffée, de l'hydrosolubilité des composés particulaires... nous l'avons vu précédemment.

L'arrêt du tabagisme est habituellement suivi d'une diminution notable voire une disparition complète de la toux et de l'expectoration au stade de bronchite chronique simple. En revanche, l'influence du sevrage sur l'évolution du trouble obstructif est diversement appréciée : pour certains auteurs, la diminution ou la suppression du tabac n'influence pas nettement l'évolution de la maladie obstructive ; pour d'autres, l'obstruction pulmonaire disparaît pour rejoindre un volume d'expiration maximum d'une population de non fumeurs indemnes d'affections respiratoires, après interruption suffisamment prolongée.

Un exemple de BPCO : l'emphysème

C'est une maladie pulmonaire chronique au même titre que la bronchite chronique dans laquelle la paroi des alvéoles est détruite. L'emphysème est à l'origine d'un essoufflement et dans les cas les plus sévères, il peut conduire à une insuffisance respiratoire et cardiaque.

Il touche environ 100 000 personnes par an en France.

Le tabac induit une augmentation du nombre des macrophages et de leur activité comme réponse à l'inflammation de la muqueuse et au contraire une lyse des macrophages entraînée par l'aérosol particulaire tabagique. Ces deux phénomènes sont à l'origine d'une libération plus importante de facteurs protéolytiques déterminant une lyse du parenchyme pulmonaire et aidant au développement de l'emphysème.

Les oxydants de la fumée et ceux libérés par les cellules inflammatoires recrutées par le poumon jouent un rôle important dans la pathogénèse de l'emphysème. L'exposition chronique à ces oxydants contribuent aux lésions de l'emphysème en dommageant à la fois la matrice tissulaire et les cellules du parenchyme pulmonaire.

Il est à noter que la fumée et les phagocytes activés peuvent inhiber l'alpha 1 antitrypsine (antiélastase pulmonaire majeure) ; un mauvais fonctionnement de cette enzyme conduit à la dégradation de la matrice tissulaire pulmonaire.

Faisons une approche du rôle des vitamines antioxydantes avant de les décrire.

L'importance du taux bas en vitamines antioxydantes, en particulier la vitamine E, au niveau pulmonaire est en partie la conséquence d'une défense diminuée contre les lésions oxydantes.

La vitamine E peut neutraliser les espèces réactives de l'oxygène et ainsi prévenir la peroxydation lipidique : ceci constitue une partie importante dans la défense pulmonaire contre les lésions oxydantes.

La signification d'un taux bas en vitamine E dans le liquide alvéolaire avec la pathogénèse de l'emphysème chez les fumeurs reste encore obscure. Malgré cela, la vitamine E dans le fluide alvéolaire fonctionnerait comme neutralisant les radicaux libres présents dans la fumée et ceux libérés par les cellules inflammatoires pulmonaires.

Les expériences de cytotoxicité confirment le rôle protecteur de la vitamine E. La cytotoxicité des macrophages alvéolaires pour les cellules du parenchyme pulmonaire était en relation inverse avec le taux de vitamine E présent.

Des taux bas en antioxydants chez les fumeurs exposeraient les cellules du parenchyme pulmonaire à une augmentation de toxicité des oxydants et contribueraient à l'emphysème.

e/ l'inflammation

Le tabac provoque au niveau de la muqueuse bronchique des perturbations telles que les lésions inflammatoires avec infiltrations cellulaires de la paroi bronchique.

L'inflammation chronique est accompagnée par la migration de vagues successives de polynucléaires neutrophiles dans les tissus avec génération localisée et libération extra cellulaire de superoxydes qui surchargent les défenses antioxydantes.

Fumer est utilisé comme un modèle d'inflammation chronique pour l'investigation d'antioxydants alimentaires avec l'interaction hyperactive des phagocytes.

Les caractéristiques de l'inflammation chronique décrites ci dessous sont associées au tabac :

- * augmentation du nombre des polynucléaires neutrophiles et des macrophages dans le sang et les poumons

- * augmentation de la production d'oxydants par ces deux types de cellules activées

- * diminution des taux de vitamine C, E, Béta carotène dans le sang et les poumons

- * dysfonctionnement pulmonaire médié par les oxydants et quantifié par spirométrie.

Quand un tissu hôte subit un stress pathologique de nature immunologique ou non, une réaction inflammatoire survient. Les phagocytes jouent un rôle important dans ces réactions inflammatoires aiguës et chroniques.

Les espèces réactives de l'oxygène sont en parties responsables des lésions pulmonaires.

Ces lésions tissulaires résultent soit d'effets directs de l'agent pathologique(les oxydants) ou sont la conséquence d'une affluence de cellules de l'inflammation. Trois des plus importantes cellules phagocytiques étudiées sont les leucocytes, le tissu macrophage et les monocytes circulants. Chaque cellule joue un rôle clé dans les réponses inflammatoires aiguës ou chroniques.

Quand un agent pathogène est déposé dans un tissu hôte, les polynucléaires neutrophiles circulants et / ou les monocytes sont recrutés à partir du compartiment intravasculaire au site de la lésion par une génération locale de médiateurs.

Le rôle probable des radicaux libres en tant que médiateurs de l'inflammation a été décrit.

L'activation des macrophages alvéolaires par la fumée implique une libération secondaire de radicaux libres dérivés de l'oxygène par les macrophages.

Lors de l'inflammation, les leucocytes, les macrophages et les mastocytes libèrent des médiateurs à l'origine de bronchoconstriction et oedème comme dans l'asthme.

f/l'asthme

C'est une maladie caractérisée par une réponse exagérée, c'est à dire une hypersensibilité de la trachée et des bronches, à des stimuli divers(la fumée de cigarettes en fait partie). Ceci va se traduire par un rétrécissement diffus des voies aériennes en rapport avec une contraction excessive du muscle lisse et une hypersecrétion de mucus donnant lieu à des accès dyspnéiques.

L'origine de cette maladie est surtout allergique par sensibilité à des substances domestiques, professionnelles(pollen, poussière de maison, farine, oléagineux...).

D'autres facteurs sont susceptibles de déclencher une crise d'asthme à savoir l'inhalation de polluants tels que la fumée de tabac, une contrariété, la prise de certains médicaments, des conditions météorologiques...

La fréquence est la suivante : la population française compte environ 3 à 4 % d'asthmatiques mais la fréquence chez les enfants est plus grande, environ 8 % .

L'hérédité est l'un des éléments essentiels du développement de l'asthme.

En France, environ 2 000 personnes meurent chaque année soit d'une crise d'asthme ou d'une complication de la crise.

II LES RADICAUX LIBRES CONTENUS DANS LA FUMEE DE CIGARETTES

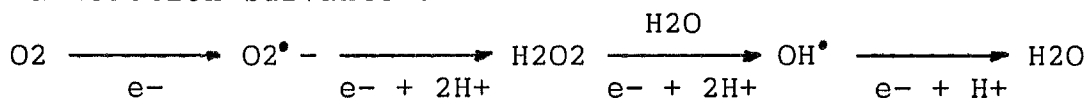
1 Définition des radicaux libres :

Un radical libre est un atome ou groupe d'atomes ou une molécule possédant sur son orbitale externe un électron isolé célibataire. La molécule ou l'atome va chercher à appairier cet électron en réagissant avec les molécules qui l'entourent. Le radical libre possède une très grande réactivité biologique. Pour appairier son électron, le radical libre va arracher un électron à une molécule voisine initialement stable (possédant un nombre pair d'électrons) mais qui, au terme de la réaction, se trouve automatiquement porteuse d'un électron célibataire et va donc se comporter à son tour comme un radical libre. C'est le point de départ de réactions en chaîne qui pourra aboutir à la mort cellulaire.

2 Description des radicaux libres

* les radicaux libres de l'oxygène :

Nous allons les décrire succinctement et successivement d'après la réaction suivante :



La réduction complète de l'oxygène résulte dans la formation du radical anion superoxyde puis du peroxyde d'hydrogène puis du radical hydroxyle pour aboutir à la formation d'eau.

Ces intermédiaires sont beaucoup trop réactifs et toxiques pour être tolérés dans les tissus vivants.

§ le radical superoxyde :

La chimie de l'anion superoxyde a été très étudiée.

Il réagirait comme un agent réducteur donnant son électron externe ou comme un agent oxydant qui serait réduit en H₂O₂.

L'anion superoxyde est capable de :

dépolymériser l'acide hyaluronique,
dégrader le collagène,
inactiver certaines enzymes,
oxyder les acides gras insaturés,
scinder les brins d'acide désoxyribonucléique (ADN).

Il est aussi capable d'oxyder des molécules telles que l'acide ascorbique, l'adrénaline.

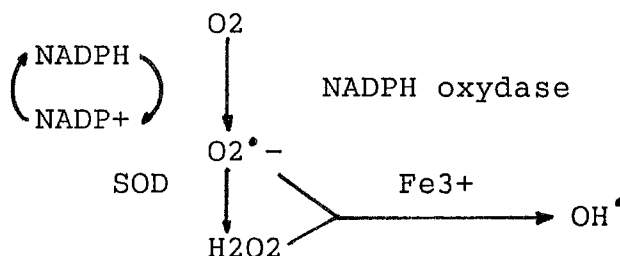
Bien qu'il ne soit généralement pas considéré comme réagissant avec les lipides, il peut quand même réagir avec les hydroperoxydes lipidiques pour former des radicaux alkoxy RO^\bullet .

Il peut subir une dismutation qui aboutit à la formation de peroxyde d'hydrogène et d'oxygène en présence de la superoxyde dismutase. Une proportion significative de la production de superoxyde est rejetée dans l'espace extracellulaire où une dismutation spontanée aboutit à la formation du peroxyde d'hydrogène.

L'interaction entre l'anion superoxyde et son dérivé de dismutation H_2O_2 résulte dans la génération du radical hydroxyle encore plus toxique.

§ le peroxyde d'hydrogène :

Sa formation résulte de la réduction univalente de l'oxygène en anion superoxyde pendant l'oxydation aérobie de substrats par certaines enzymes telles que la xanthine oxydase ou pendant l'autooxydation de composés variés avec la dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène :

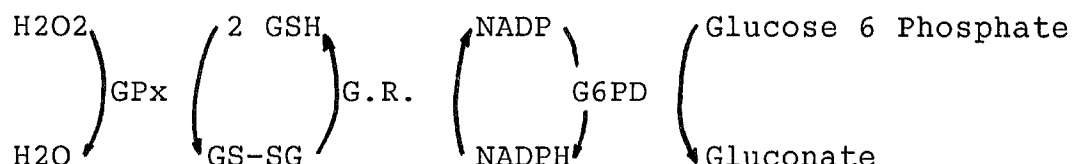


Ces enzymes divalentes sont contenus dans des organites cellulaires spéciaux appelés peroxysomes.

Aussi la catalase catalyse la réduction de H_2O_2 en H_2O selon la réaction :



Une enzyme, la glutathion peroxydase (GPx) peut transformer le peroxyde d'hydrogène en eau en présence de glutathion réduit :



Avec GSH : glutathion réduit
GS-SG : glutathion oxydé
GPx : glutathion peroxydase
G.R. : glutathion réductase
G6PD : glucose 6 phosphate déshydrogénase

Le peroxyde d'hydrogène est toxique à haute concentration. Il n'est pas préjudiciable par lui même mais il réagit avec des chélateurs de métaux pour donner le radical hydroxyle par la réaction de FENTON :



§ le radical hydroxyle :

C'est un radical très réactif et une espèce oxydante très instable qui réagit avec une large variété de composés organiques.

Sa durée de vie est très courte (quelques nanosecondes) et sa toxicité serait médiée à travers d'autres composés OH^\bullet dépendants tels que le radical anion carbonate et/ ou par les dérivés du radical hydroxyle induits par la réaction avec les lipides (acides gras polyinsaturés) ou d'autres composants cellulaires.

Ses propriétés ont largement été étudiées :

- bactéricide,
- oxydant : dommages de l'ADN, la cible étant le désoxyribose. Le radical hydroxyle hydroxyle la guanine de l'ADN dans le thymus de vache,
- inducteur de la peroxydation lipidique.

Il serait généré selon la réaction d'HABER WEISS à partir de l'anion superoxyde et du peroxyde d'hydrogène (réaction décrite plus loin).

Une évaluation de la génération et du rôle du radical hydroxyle dans les systèmes vivants apparait essentielle à la compréhension des lésions tissulaires initiées par les radicaux libres dérivés de l'oxygène.

* l'oxygène singulet :

Il est formé par l'excitation lumineuse ou chimique de l'oxygène moléculaire qui possède deux électrons célibataires sur l'orbitale externe, entraînant une modification de sa conformation électronique.

* les oxydes d'azote :

Il s'agit du monoxyde d'azote et du dioxyde d'azote.

Ce sont des radicaux libres car ils possèdent un électron célibataire dans leur état normal.

Ils sont capables d'attaquer les lipides des membranes biologiques(en particulier les acides gras polyinsaturés) des cellules telles que les macrophages alvéolaires mais aussi les membranes d'autres cellules pulmonaires.

Le dioxyde d'azote NO₂ est un puissant oxydant capable de générer un processus radicalaire et de causer une fibrose pulmonaire, de l'emphysème et peut induire la peroxydation lipidique.

3 Production des radicaux libres :

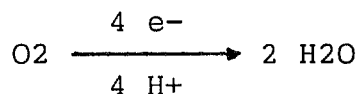
a- Production physiologique de radicaux libres :

Les radicaux libres peuvent provenir de réactions métaboliques normales endogènes.

Physiologiquement, l'incorporation de 4 électrons sur la molécule d'oxygène pour former une molécule d'eau s'effectue selon deux voies distinctes :

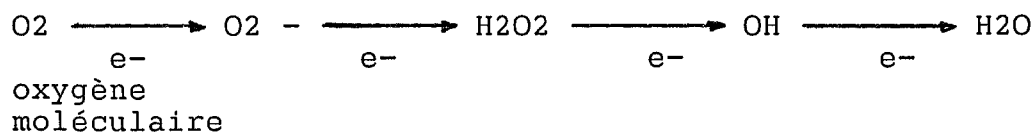
§ réduction tétravalente : elle prédomine à 95 % et met en jeu le système de transfert d'électrons localisés sur la membrane mitochondriale interne.

Elle conduit directement à la formation d'eau sans passer par la production d'intermédiaires radicalaires.



§ réduction univalente : pour 5 % de l'oxygène restant. Elle génère à chaque étape un intermédiaire radicalaire.

La réaction est la suivante :



anion superoxyde qui
 peut être transformé
 en H₂O₂ spontanément
 ou sous l'action de
 la Superoxyde Dismutase

peroxyde d'hydrogène

radical hydroxyl

eau

Nous pouvons préciser à ce niveau le rôle de la Superoxyde Dismutase (SOD), des catalases, des glutathion peroxydases (GPx).

Les SOD catalysent la réaction de dismutation des anions superoxydes en peroxyde d'hydrogène :



Les SOD "travaillent" en coopération avec deux autres types d'enzymes, les catalases et les GPx.

Les catalases sont responsables de la réduction de H₂O₂ en H₂O ; elles sont localisées à l'intérieur des peroxysomes et particulièrement abondantes dans le foie et les érythrocytes.

Les GPx sont des enzymes à Sélénium. Elles sont cytoplasmiques et érythrocytaires.

Elles sont capables de transformer H₂O₂ en H₂O en présence de glutathion réduit.

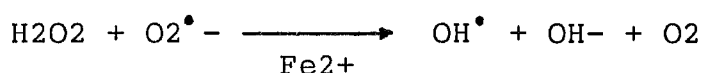
Si malgré l'action des enzymes sur l'anion superoxyde et sur le peroxyde d'hydrogène, le radical hydroxyle est produit et déclenche un cycle d'autooxydation, les GPx interviennent à nouveau pour limiter la production radicalaire.

Si H₂O₂ n'est pas éliminé par voie enzymatique(SOD), il se décompose en eau spontanément selon la réaction :

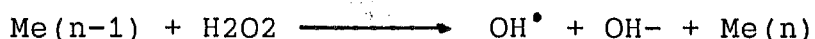


mais cette réaction est très lente dans les milieux biologiques du fait de la présence de métaux de transition(Me) qui catalysent la production de radical hydroxyl beaucoup plus réactif que l'anion superoxyde donc beaucoup plus toxique.

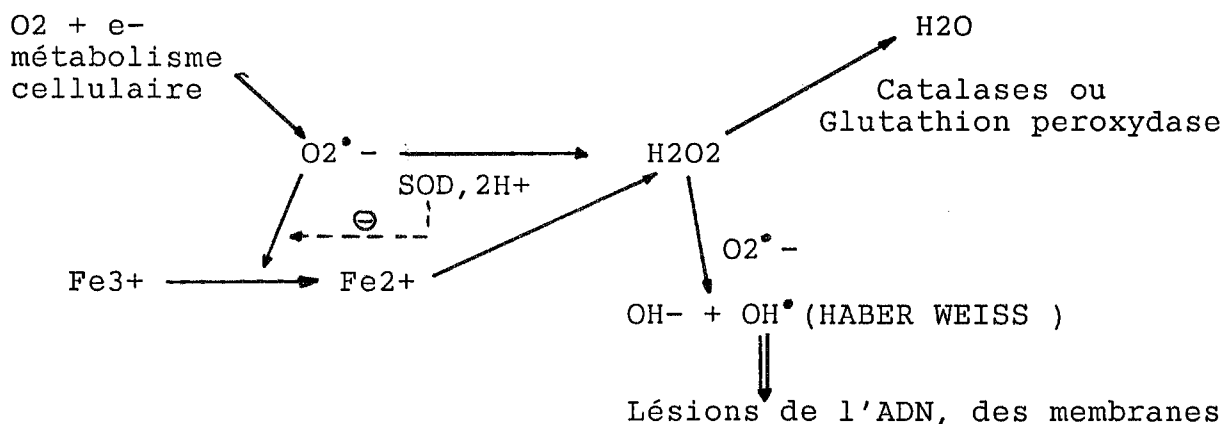
H₂O₂ peut être impliqué dans la réaction d'HABER WEISS :



et dans la réaction de FENTON :



En résumé, on considère la cascade de réactions suivante :



Remarque :

Le fer ferreux peut initier la réaction de Fenton in vitro. In vivo, le fer lié à la transferrine est incapable de produire cette réaction sauf si les protéines sont saturées en fer. Donc les effets du fer dans les lésions sont dûs au " fer libre".

Citons une liste non exhaustive de réactions endogènes normales qui impliquent la production de radicaux libres :

- la respiration cellulaire est à l'origine d'une production de radicaux libres : les mitochondries génèrent l'anion superoxyde.

- une des fonctions essentielles de certaines cellules telles que les macrophages est de produire des radicaux libres. Ces cellules ont un équipement enzymatique membranaire particulier leur permettant de libérer brutalement des radicaux libres lors de la phagocytose qui sont très utiles dans la bactéricidie et la lyse de la cellule étrangère dans l'organisme. En effet, le mécanisme biochimique de la phagocytose dans les conditions physiologiques consiste en l'englobement des particules étrangères puis l'internalisation dans les vacuoles cytoplasmiques a lieu pour former les phagolysosomes en libérant des enzymes, des radicaux libres dérivés de l'oxygène afin de détruire l'agent pathogène.

- l'agrégation plaquettaire s'accompagne aussi d'une libération de radicaux libres(métabolisme oxydatif de l'acide arachidonique).

- l'oxydation de composés tels que les catécholamines, les flavines, la ferridoxine implique une libération d'anion superoxyde.

Tout ceci constitue une source endogène de radicaux libres que l'on peut séparer en deux groupes :

- + ceux qui sont générés et qui restent dans la cellule

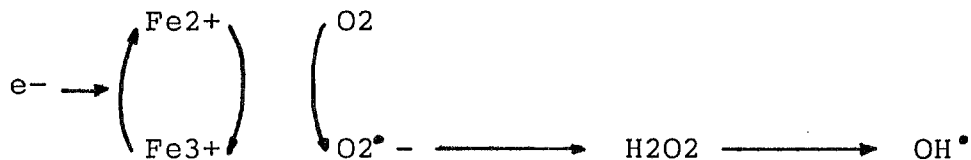
- + ceux qui sont formés dans la cellule et qui sont libérés dans le milieu extracellulaire

Les radicaux libres intracellulaires peuvent être générés à partir de l'activité de certaines enzymes à savoir les oxydases(xanthine oxydase, aldéhydes oxydases), la cyclooxygénase, la lipooxygénase, les déshydrogénases, les peroxydases.

Les oxydases et les systèmes de transport d'électrons sont la principale source continue de radicaux libres de l'oxygène intracellulaire.

Le transfert d'électrons des métaux de transition tels que le fer à des molécules contenant de l'oxygène peut initier des réactions radicalaires : l'ion ferreux est très sensible à l'oxygène bien que la vie ait besoin des deux. Il est fascinant de penser que la vie dépend d'une association explosive de ces frères ennemis. Ceci montre que l'équilibre est fragile et qu'il est nécessaire de contrôler les concentrations en ion Fe^{2+} et en oxygène.

Il est nécessaire de prévenir la réaction radicalaire suivante qui produit des radicaux toxiques de l'oxygène :



Nous verrons plus tard que les vitamines E et C piègent la formation des espèces réduites de l'oxygène catalysées par le fer actif.

b- Production anormale des radicaux libres :

Il existe une source exogène diversifiée qui peut être à l'origine d'une production augmentée de radicaux libres :

- les polluants atmosphériques
- les solvants organiques
- les anesthésiques
- les pesticides
- les radiations
- les UV
- l'ozone
- l'alcool
- le paraquat
- la fumée de tabac...

Les systèmes de défense disponibles à l'intérieur et à l'extérieur des cellules doivent être adéquats pour la protection des dégâts oxydatifs. La balance oxydants/antioxydants peut être déséquilibrée par surproduction de radicaux libres, par exposition à des sources qui dépassent les défenses ou par prise inadéquate de nutriments qui contribuent aux systèmes de défense.

La production d'un flux croissant de radicaux dans les espaces intra et extra cellulaires a lieu lors d'irradiations ou avec certaines substances chimiques contenues dans la fumée de tabac par exemple. En effet, celle-ci contient des radicaux libres, (environ 10^{14} par inhalation) mais peut aussi en générer à partir des hydrocarbures aromatiques polycycliques lors de leur oxydation.

La fumée contient des oxydes d'azote sources d'agents nitrosants très réactifs aboutissant à la formation de nitrosamines cancérigènes.

Cette fumée provoque une inflammation chronique de la muqueuse épithéliale pulmonaire avec un afflux important des cellules de l'inflammation(augmentation du nombre des macrophages, variations de leur morphologie, augmentation de leur sensibilité aux modifications du contenu gazeux alvéolaire par la présence d'oxydants apportés dans la phase dispersante de l'aérosol tabagique).

L'activation des macrophages et des polynucléaires neutrophiles par les particules de la fumée fait subir à ces cellules une véritable "explosion respiratoire" ; ceci étant associé à l'augmentation de consommation en oxygène(jusqu'à 20 fois) et à l'augmentation du métabolisme du glucose par la voie des hexoses phosphates dépendant des cellules et de la nature du stimulus.

L'augmentation de la consommation en oxygène a pour résultante une augmentation de la production d'anions superoxydes et de peroxyde d'hydrogène par les macrophages et les neutrophiles. D'autres dérivés de l'oxygène ont été identifiés comme sous produits des cellules : OH^{\bullet} qui provient de la réaction entre l'anion superoxyde et le peroxyde d'hydrogène dans la réaction de FENTON modifiée :



Les taux d'anion superoxyde et de peroxyde d'hydrogène produits par les macrophages et les polynucléaires neutrophiles est dépendant de leur état d'activation et du site.

Cette surproduction de radicaux libres dans le milieu extracellulaire par les cellules de l'inflammation serait toxique sur un grand nombre de cellules eucaryotes telles que les globules rouges, les cellules endothéliales, les fibroblastes, les leucocytes, les plaquettes, les spermatozoïdes ...

Chacun des métabolites de l'oxygène($O_2^{\bullet -}$, H_2O_2 , OH^{\bullet}) a été impliqué dans la cytolyse extracellulaire de la cellule hôte.

Les dommages oxydatifs seraient donc le résultat de l'action directe des radicaux libres et oxydants présents dans la fumée de cigarettes ou un effet indirect causé par les espèces dérivées de l'oxygène telles que l'anion superoxyde, l'oxygène singulet, le peroxyde d'hydrogène, le radical hydroxyle qui sont générés par les macrophages alvéolaires et les polynucléaires neutrophiles activés par la fumée de cigarettes.

La fumée implique en effet une activation chronique de la phagocytose et accroît la génération d'oxydants au niveau des poumons. Car les poumons des fumeurs contiennent plus de trois fois plus de macrophages et polynucléaires neutrophiles par rapport aux non fumeurs et ces oxydants sont hautement réactifs, ont des propriétés mutagènes, de dommages de l'ADN :

Ce sont des inducteurs potentiels de cassures de l'ADN et d'aberrations chromosomiques.

Ils peuvent agir comme promoteurs de tumeurs.

L'inflammation chronique peut être à l'origine d'un risque accru de cancers.

Les deux types de cellules (macrophages et neutrophiles) génèrent chez les fumeurs un total d'oxydants très augmenté pendant l'exposition .

Tout ceci contribuerait à l'étiologie des maladies pulmonaires relatives au tabac.

4 Les radicaux libres de la fumée de cigarettes :

Les radicaux libres ont été incriminés dans les processus de la carcinogénèse dûs au tabac et à sa fumée.

L'importance des radicaux libres dans la carcinogénèse chimique a été soulignée.

Le rôle des radicaux libres de l'oxygène tels que le peroxyde d'hydrogène, l'anion superoxyde, tous deux générés à partir des métabolites actifs de naphtylamines et de colorants aminoazoïques carcinogènes présents dans la fumée de cigarettes a été décrit.

Les différentes espèces chimiques d'oxygène seraient formées lors de l'autooxydation de constituants présents dans la fumée et en particulier à partir des polyphénols tels le pyrocatechol, ses dérivés méthylés ainsi que l'hydroquinone.

Les radicaux libres de l'oxygène sont formés indirectement dans les macrophages alvéolaires pulmonaires stimulés par la fumée de cigarettes.

Ces molécules pouvant s'accumuler dans les cellules cibles par action directe et indirecte de la fumée de cigarettes sont formés selon la réaction d'HABER WEISS en présence de métaux de transition, le fer.

La fumée de cigarettes contient des radicaux libres alkylés, alkoxylés et peroxylés.

Elle initie l'autooxydation des acides gras polyinsaturés (AGPI) dans les macrophages pulmonaires ; cet effet est dû aux radicaux libres de l'oxygène qui peuvent donner des réactions d'addition sur les doubles liaisons des AGPI.

L'oxydation de ces AGPI conduit au malonalaldéhyde et au 4 hydroxy 2 nonéal.

Les oxydes d'azote (NO et NO₂) sont en partie responsables de l'inactivation par la fumée des enzymes thiol dépendantes.

Les radicaux peroxylés peuvent époxyder des composés insaturés, on obtient alors des époxydes mutagènes ou cancérigènes.

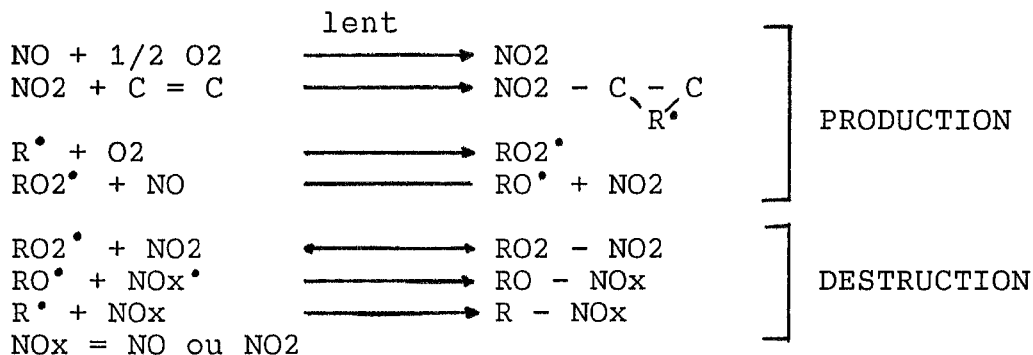
La fumée de cigarettes produit des anions superoxydes et du peroxyde d'hydrogène à partir des métabolites actifs de naphtylamines carcinogènes.

Les radicaux libres sont présents dans le goudron ainsi que dans la phase gazeuse.

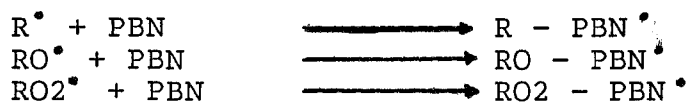
Dans le goudron, les radicaux libres ont une durée de vie longue. On peut les détecter par Electron Spin Resonance (ESR) encore appelée résonance paramagnétique électronique.

La phase gazeuse renferme des radicaux dont la durée de vie est beaucoup plus courte, que l'on ne détecte pas par ESR mais par l'alpha phényl N ter butylnitrone (PBN).

Ces radicaux sont continuellement produits et détruits ; les mécanismes réactionnels étant les suivants :



PIEGEAGE DES RADICAUX :



5 Toxicité des radicaux libres :

L'une des conséquences principales de la surproduction non contrôlée des radicaux libres de l'oxygène est l'initiation des phénomènes de PEROXYDATION LIPIDIQUE membranaire qui constitue in vivo la cible élective de ces radicaux libres.

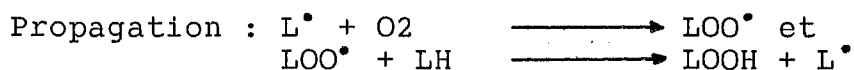
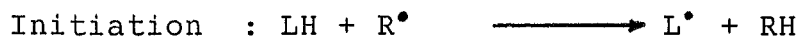
La fumée de cigarettes contient un certain nombre d'agents oxydants réactifs, nous les avons cités auparavant, les oxydes d'azote, les peroxydes organiques, les hydroperoxydes, les hydrocarbures polycycliques aromatiques avec le benzo a pyrène.

La démonstration de l'augmentation de la peroxydation lipidique (PL) par l'extrait de fumée de cigarettes sur les macrophages alvéolaires pulmonaires prévoit l'évidence pour le rôle des mécanismes oxydatifs dans les lésions induites par le tabac.

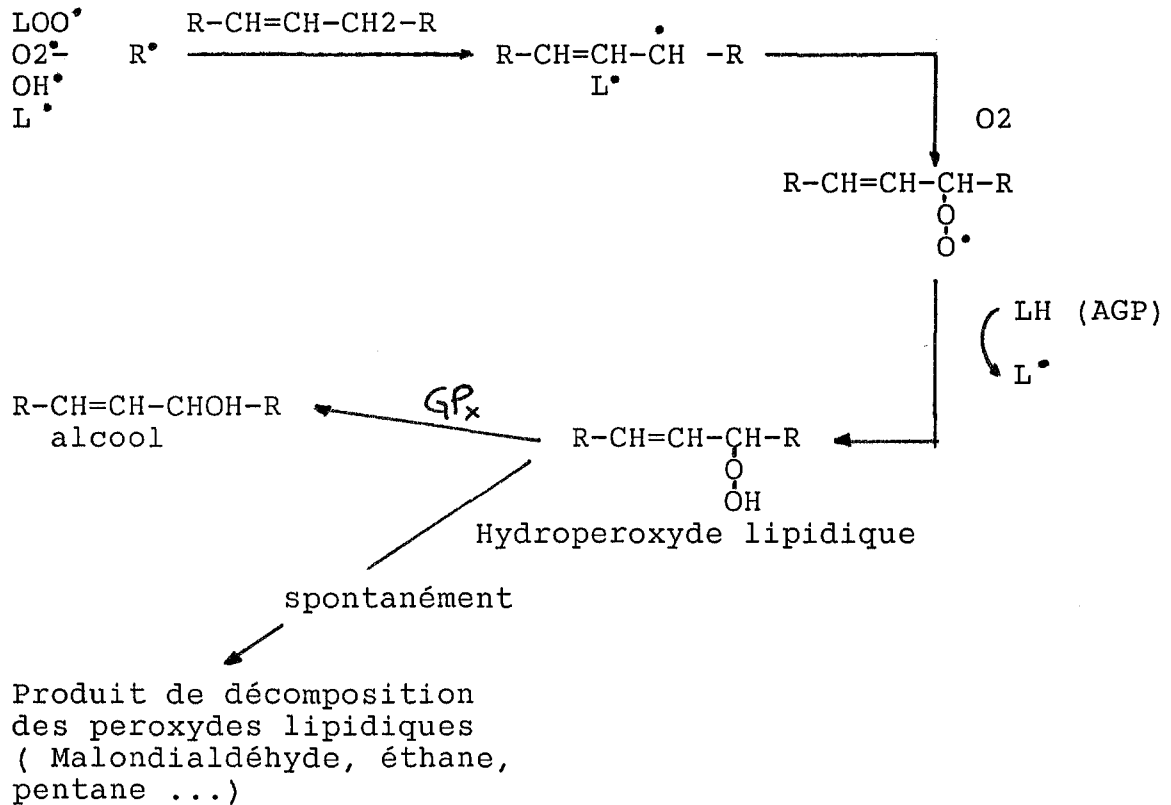
LA PEROXYDATION LIPIDIQUE :

& définition :

C'est la réaction d'un oxydant R^\bullet initiateur avec un acide gras polyinsaturé de formule générale LH pour former un intermédiaire radicalaire L^\bullet , pour former un radical peroxy libre LOO^\bullet qui provient de la réaction entre l'oxygène et cet intermédiaire radicalaire :



Ces réactions sont :



L'oxydation des "graisses" dépend de la présence de doubles liaisons. Ceci est vrai surtout pour les graisses insaturées puisque les lipides saturés ne renferment, par définition, que des liaisons simples.

On observe le départ d'un atome d'hydrogène sur le carbone en alpha de la double liaison, ce qui constitue la première étape des réactions en chaîne.

Les lipides insaturés des tissus sont continuellement soumis à l'attaque directe des radicaux libres quand un individu fume de façon répétée : les lipides polyinsaturés abondant les membranes des cellules sont une cible de choix des radicaux libres par la présence de(s) double(s) liaison(s). Ils cèdent donc facilement un électron.

Ceci constitue le point de départ de la peroxydation lipidique qui contribue à la perturbation de la structure des membranes, à la formation de produits de dégradation tels que le malondialdéhyde (MDA), toxique pouvant induire la mort de la cellule.

La peroxydation lipidique des membranes cellulaires est considérée comme cinétiquement et du point de vue mécanisme identiques avec le processus d'autooxydation par lequel les graisses insaturées peuvent s'oxyder in vitro.

L'oxydation des lipides membranaires par les radicaux libres donne naissance à des composés très instables qui, à leur tour, peuvent oxyder les acides gras membranaires voisins ; on a alors diminution de la fluidité membranaire, déséquilibre fonctionnel des protéines membranaires(canaux ioniques, récepteurs...), ce qui constitue un changement avec perturbation de la fonction des membranes des cellules.

Les fumeurs de cigarettes ont une peroxydation lipidique augmentée puisque la fumée contient des substances oxydantes et prooxydantes capables d'initier ou jouant le rôle de promoteurs de la peroxydation lipidique dans les cellules pulmonaires mais aussi capables de stimuler les macrophages alvéolaires à produire du peroxyde d'hydrogène entre autre.

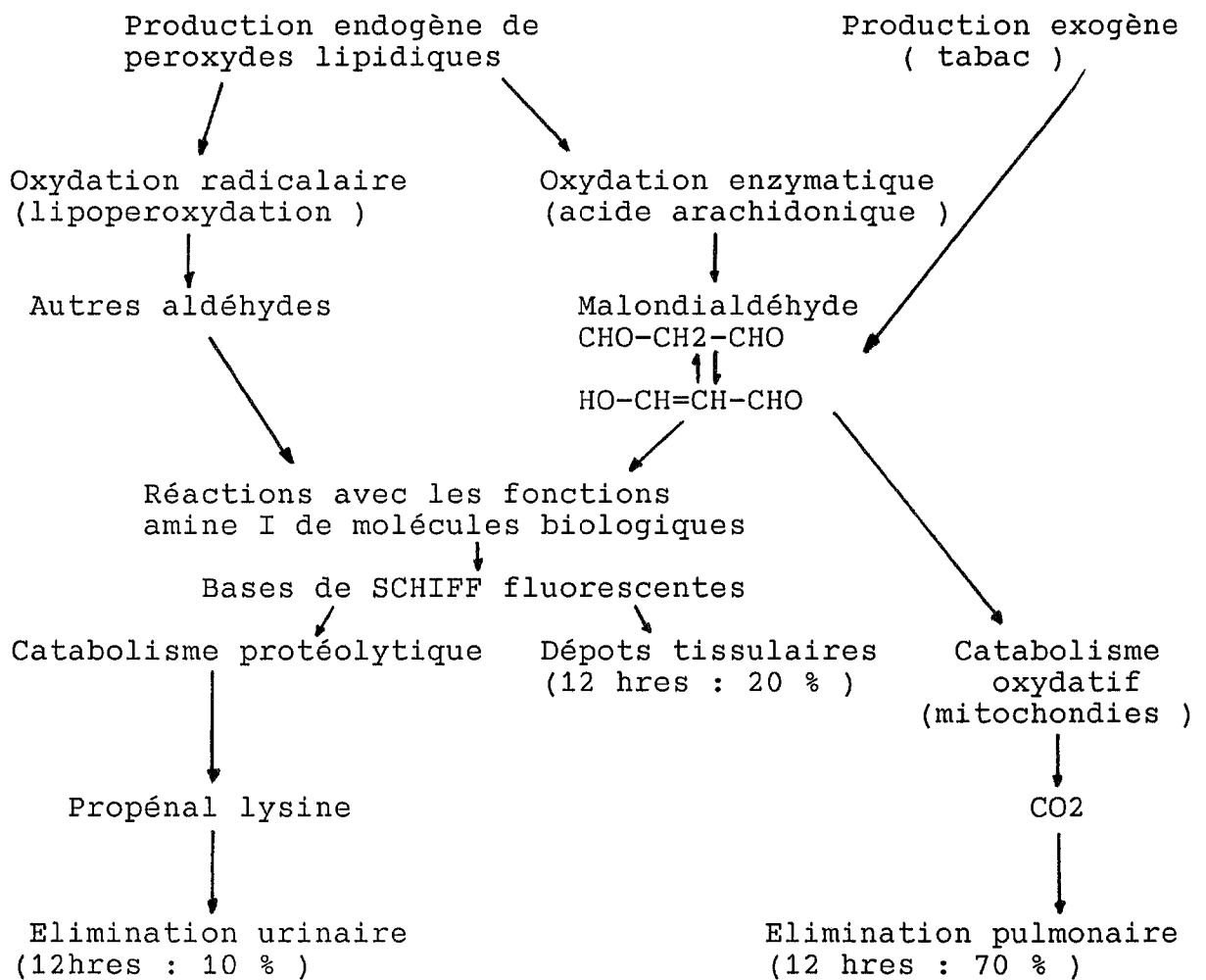
& Mesure de la peroxydation lipidique :

Les principales preuves de la peroxydation lipidique consistent en la mesure des produits de dégradation tels que le malondialdéhyde(MDA), d'autres aldéhydes ; on peut aussi avoir recours à la quantité de pentane et d'éthane rejetés dans l'air expiré(hydrocarbures gazeux), à la formation d'hydroperoxydes, à la mesure des diènes conjugués.

* Le Malondialdéhyde :

Cliniquement, le taux plasmatique de peroxydes lipidiques et l'élimination urinaire de MDA ont été pris comme indicateurs de la peroxydation lipidique.

Nous rappellerons la production et le devenir du MDA dans l'organisme :



L'élimination du MDA a lieu selon trois voies :

- sous forme de CO₂ à 70 % par la voie pulmonaire
- sous forme de propénal lysine à 10 % par la voie urinaire
- sous forme de dépôts tissulaires à 20 %.

Remarque : dans certaines circonstances où le taux d'acide arachidonique augmente dans l'organisme, la production de MDA peut augmenter.

Dans une étude sur la peroxydation lipidique des macrophages alvéolaires produite par un extrait aqueux de fumée de cigarettes, Patrick E Lentz et al(1-) montrent que :

+ l'incubation des macrophages avec l'extrait aqueux de fumée provoque une augmentation de la peroxydation lipidique dans toutes les cellules(environ le double) par rapport aux mêmes cellules non exposées à la fumée,

+ l'augmentation marquée de production de MDA dans la solution de facteurs protecteurs pulmonaires incubés avec différents pourcentages d'extraits aqueux de fumée est en rapport avec une peroxydation lipidique augmentée,

+ certains acides gras insaturés présents dans les cellules des poumons sont peroxydés par les composants présents dans l'extrait de fumée de cigarettes.

* Production de pentane et d'éthane :

Plusieurs hydrocarbures volatils sont produits comme éléments terminaux des réactions en chaîne des radicaux libres à partir des acides gras polyinsaturés : la dégradation complète des peroxydes lipidiques aboutit à leur libération.

Parmi eux, l'éthane et le n pentane sont en quantité importante.

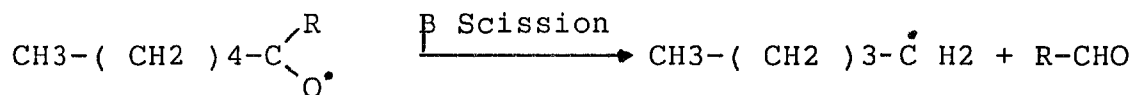
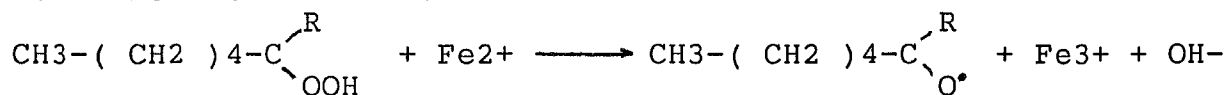
Ils sont respectivement dérivés des acides gras oméga 3(acide linoléique) et oméga 6(acide linoléique et arachidonique).

Ce sont de véritables indicateurs de la peroxydation lipidique. Leur utilisation en temps que tel a l'avantage d'être représentative de la production totale de ces gaz dans l'organisme.

Ces hydrocarbures volatils produits in vivo proviennent de la décomposition des hydroperoxydes lipidiques.

Le pentane a été estimé dans un système in vivo comme étant formé à un taux d'environ 0, 002 mole par mole d'hydroperoxyde formé lors de la peroxydation lipidique survenant chez des rats après injection d'hydrocarbures halogénés.

FORMATION DU PENTANE :



Tous les laboratoires ont développé une méthode de mesure des hydrocarbures volatils produits lors de la peroxydation lipidique in vivo. Les analyses sont réalisées en chromatographie par ionisation de flamme sur une colonne d'alumine.

D'autres scientifiques ont mesuré la peroxydation chez le rat par chromatographie gazeuse du pentane dans l'air expiré.

* produits qui s'accumulent dans les cellules :

On peut effectuer une mesure directe des produits de la peroxydation lipidique qui s'accumulent dans les cellules. Ce sont des céroïdes fluorescents et un dépôt de lipofuscine.

Les pigments qui s'accumulent dans les tissus animaux par déficience en vitamine E, par stress oxydatif (le tabac en fait partie) sont variés. Ils ont la propriété d'être fluorescents.

Ce sont des complexes formés de lipides et de protéines qui dérivent donc de la peroxydation des lipides insaturés des membranes cellulaires.

Le mécanisme de formation des pigments liposolubles est le suivant :

§ peroxydation des acides gras polyinsaturés oméga 6 suivants :

C 20 : 4 acide arachidonique
C 22 : 5 acide docosapentaénoïque
C 22 : 6 acide docosahexaénoïque

§ production de MDA pendant la peroxydation

§ réaction d'une mole de MDA avec deux moles de phosphatidyléthanolamine pour former un dérivé fluorescent, une base de SCHIFF : $R-N=CH-CH=CH-NH-R$.

La mesure de l'accumulation de ces produits fluorescents et pigments de lipofuscine peut être à l'origine du développement de l'une des méthodes les plus faciles et les plus sûres pour déterminer la survenue de la peroxydation des lipides in vivo. Des méthodes ont été développées pour l'extraction et la mesure des produits fluorescents liposolubles. Des solvants lipidiques ont été testés pour leur possibilité d'extraire ces composés ; le solvant chloroforme- méthanol (2/1) fût choisi car il est suffisamment polaire pour extraire les flavines fluorescentes.

Le dépôt de pigments de lipofuscine représente les lésions de plusieurs sites et leur présence dans les tissus peut être prise comme évidence d'un nombre assez important de réactions concurrentes en ce qui concerne les radicaux libres.

& conséquence de l'augmentation de la peroxydation lipidique :

La peroxydation lipidique est un exemple de toxicité des radicaux libres.

Les acides aminés, les peptides, les protéines sont très vulnérables à l'attaque de nombreuses espèces radicalaires en modifiant les structures primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire.

Les produits dérivés de la peroxydation lipidique sont cytotoxiques et peuvent induire des lésions des cellules endothéliales du système vasculaire et donc provoquer une augmentation de l'infiltration des Low Density Lipoproteins (LDL), de l'agrégation plaquettaire, un déséquilibre de l'homéostasie des eicosanoïdes et une accumulation des cellules de l'inflammation.

Des études expérimentales suggèrent que la peroxydation lipidique sur les membranes des cellules jouerait un rôle important voire fondamental dans les lésions cellulaires médiées par les radicaux libres. Des études in vitro avec des préparations purifiées de membranes ont montré des anomalies structurales et fonctionnelles de ces membranes.

Les sous produits de la peroxydation lipidique serait à l'origine de diverses perturbations biologiques :

- * attaque des acides nucléiques,
- * mutations qui peuvent devenir carcinogènes,
- * dégats oxydatif des hydrates de carbone responsables de l'altération de la fonction des récepteurs cellulaires tels que les récepteurs hormonaux et la réponse aux neurotransmetteurs.

Certains aldéhydes tels que le malondialdéhyde, l'hydroxynonéal provenant de la dégradation des acides gras polyinsaturés par les radicaux libres peuvent causer un "cross linking" des lipides, protéines et acides nucléiques. Ce sont des carcinogènes potentiels.

Il est à remarquer que les peroxydes lipidiques réactifs et les aldéhydes produits lors de la peroxydation lipidique ont une durée de vie plus longue en regard de celle des radicaux libres eux mêmes et peuvent ainsi affecter à distance les tissus et organes par le système circulatoire.

Nous avons déjà évoqué que la cible majeure des radicaux libres est la membrane de la cellule donnant des réactions de peroxydation lipidique mais ils peuvent aussi atteindre les membranes des organites cellulaires.

En effet, les membranes mitochondriales, des microsomes contiennent un nombre important d'acides gras polyinsaturés qui sont loin d'être à l'abri de la peroxydation lipidique.

Les membranes de ces organites contiennent des acides gras avec 2, 4, 5 ou 6 doubles liaisons pour lesquelles les taux relatifs de peroxydation in vivo et in vitro sont respectivement de 1, 4, 6 et 8.

L'exposition au dioxyde d'azote(NO₂) a causé la peroxydation lipidique au niveau des cellules pulmonaires par des altérations morphologiques caractéristiques des cellules lésées et des cellules mortes avec libération d'hydrolases provenant des lysosomes.

L'importance de cette peroxydation lipidique sur la physiopathologie des maladies liées en partie au tabac de cigarettes donne la possibilité de penser que les agents peroxydants de la fumée de cigarettes interagissent avec les lipides insaturés pour produire des radicaux libres instables pouvant entrer en attaque secondaire sur les molécules voisines et potentialiser les lésions cellulaires.

La génération des radicaux libres, la présence des radicaux libres dans la fumée de cigarettes, les produits de la peroxydation lipidique dans les tissus animaux exposés à cette fumée jouent un rôle important dans l'initiation de la carcinogénèse au niveau des poumons.

Les radicaux libres de la fumée initient la peroxydation lipidique dans les tissus.

L'augmentation de la peroxydation lipidique stimulent les enzymes de détoxification et de dégradation des peroxydes lipidiques. Il est concevable qu'au bout d'un certain temps d'exposition et d'une certaine quantité de fumée inhalée, l'activité de ces enzymes diminue par un simple phénomène de "dépassement".

Le mécanisme précis par lequel les radicaux libres de l'oxygène, les peroxydes lipidiques causent des lésions cellulaires est bien connu. La peroxydation lipidique des membranes des cellules jouerait un rôle fondamental dans les lésions médiées par les radicaux.

Il a été suggéré que des produits de génération radicalaire altèreraient l'activité de la phospholipase A2, enzyme clé responsable de la transformation des phospholipides membranaires en acide arachidonique, et ultérieurement conduit à la formation de prostaglandines et d'endoperoxydes. Cette formation est alors perturbée.

Les échanges par perméabilité vasculaires qui sont vus pendant les processus inflammatoires seraient en relation avec les radicaux libres.

Les interactions membrane biologique/ radicaux libres et d'autres composés intracellulaires/ radicaux libres détermineraient à un certain degré le type de lésion cellulaire dans certains processus pathologiques à savoir cancers, BPCO ...

III LES VITAMINES ANTIOXYDANTES :

Parmi la diversité des vitamines (les plus importantes sont au nombre de 13), il en est qui ont des propriétés antioxydantes : la vitamine C, la vitamine E, la provitamine A encore appelée Béta carotène.

Deux termes sont à définir :

vitamine
antioxydant

Les vitamines sont des substances organiques complexes et des cofacteurs enzymatiques indispensable au fonctionnement normal de l'organisme.

L'apport en faible quantité par l'alimentation est obligatoire, l'organisme ne peut les synthétiser (sauf les vitamines K et D en faible quantité)

L'antioxydant joue un rôle contre l'oxydation en l'inhibant ou en la stoppant. Il a des propriétés réductrices.

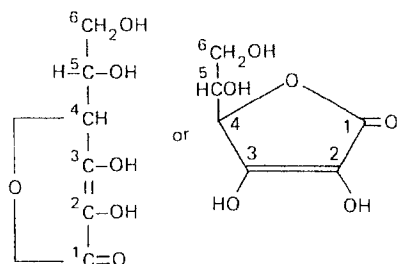
L'oxydation correspond à la fixation d'oxygène sur une molécule.

Les réactions qui se déroulent entre les vitamines protectrices et les oxydants sont des réactions d'oxydo réduction : au cours de la réaction, l'un des éléments cède des électrons en s'oxydant, c'est la réducteur et l'autre élément capte ces électrons en se réduisant, c'est l'oxydant.

1 La vitamine C :

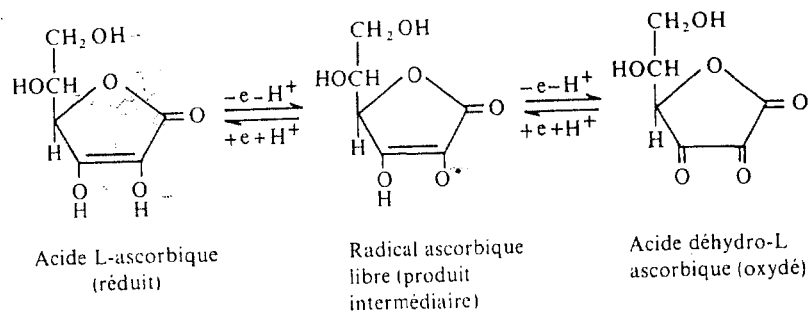
C'est une vitamine hydrosoluble très répartie dans les règnes végétal et animal.

Structure : c'est l'acide L ascorbique.



L-ascorbic acid

La vitamine C se présente sous trois formes :
 une réduite : l'acide ascorbique,
 une oxydée : l'acide déhydroascorbique,
 une intermédiaire monooxydée instable et réactive désignée
 sous le nom de radical ascorbate libre (observé et mesuré
 quantitativement dans le sérum humain par la technique de
 ESR (Electron Spin Resonance) .



Propriétés biochimiques et physiologiques :

* biochimiques :

L'acide ascorbique joue un rôle important dans de nombreuses réactions qui mettent en jeu l'oxygène moléculaire.

Ses propriétés réductrices et sa réaction avec les radicaux libres oxygénés (RLO) semblent être au centre de ses fonctions biologiques.

Il est impliqué dans de nombreux systèmes biochimiques importants :

- transport d'hydrogène et d'électrons (oxydo réduction),
- synthèse du collagène,
- diverses réactions d'hydroxylation,
- synthèse de carnitine, de catécholamines,
- catabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine,
- métabolisme de l'histamine,
- interaction avec les radicaux libres

Détail de l'interaction avec les radicaux libres :

La destruction des radicaux libres oxygénés tels que le radical hydroxyle, l'oxygène singulet et le radical superoxyde représente une fonction biologique très importante de la vitamine C.

Les réactions éliminant ces RLO ont leur importance au niveau du liquide interstitiel pulmonaire où elles exercent une protection contre les agents oxydants contenus dans la fumée de cigarettes entre autre.

* physiologiques :

- antiscorbut,
- maturation des globules rouges par assimilation du fer,
- rôle trophique au niveau de l'os,
- stimule les défenses de l'organisme contre les infections,
- prévention de l'athérome coronarien,
- propriétés anticancéreuses,
- baisse sensiblement l'hypercholestérolémie...

Métabolisme :

L'absorption intestinale est réalisée par transport actif. Une concentration plus importante de vitamine C dans les tissus périphériques est observée : leucocytes, surrénales, hypophyse, foie.

Le catabolisme est essentiellement urinaire chez l'homme sous forme d'acide ascorbique inchangé et d'acide déhydro L ascorbique, d'acide 2, 3 dioxo L gulonique et d'acide oxalique.

Sources :

Les principales denrées riches en vitamine C sont les légumes, les fruits, le foie et les reins.

Les fruits apportent environ 40 % de la vitamine C de notre alimentation.

La méthode de cuisson fait beaucoup varier le taux de vitamine C dans les aliments :

Un exemple sera cité afin d'illustrer ceci ; la cuisson à l'eau entraîne une extraction de la vitamine par l'eau qui sera ensuite jetée.

La conservation des aliments provoque le même phénomène à savoir les légumes verts et surtout la laitue perd jusqu'à 90 % de la vitamine C en trois jours à température ambiante.

La réfrigération(0°C) permet de conserver l'activité de la vitamine C à son niveau initial.

Le blanchiment provoque des diminutions en vitamines hydrosolubles par destruction thermique ; la décongélation produit le même phénomène.

La décomposition de la vitamine est réalisée à 190°C.

Besoins :

En France, le centre national de coordination des études et recherches sur la nutrition et l'alimentation(CNERNA) propose les chiffres suivants :

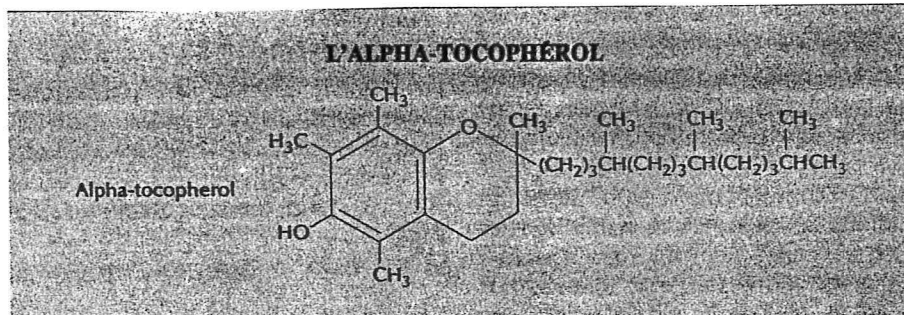
Nourrissons	35 mg/j
1-3 ans	35 mg/j
Enfants 4-13 ans	40 à 60 mg/j
Adolescents 13-19 ans	60 à 100 mg/j
Adultes	60 à 100 mg/j
Femmes enceintes ou allaitantes	80 à 100 mg/j

2 La vitamine E

C'est une vitamine liposoluble qui appartient au groupe des tocophérols(alpha tocophérol, Béta tocophérol, gamma tocophérol, delta tocophérol).

La vitamine qui nous intéresse est l'alpha tocophérol.

Structure :



C'est l'alpha tocophérol qui a la plus haute activité vitaminique pour l'homme et les animaux.

L'alpha tocophérol naturel est le RRR alpha tocophérol.

La forme prédominante de la vitamine libre pour ses utilisations chimiques est l'acétate de dl alpha tocophérol tandis que la forme naturelle, l'acétate de d alpha tocophérol est utilisé comme supplément alimentaire chez les personnes qui préfèrent les vitamines naturelles et non de synthèse.

L'ester acétate est la forme la plus vendue de la vitamine mais l'ester succinate est aussi disponible.

Les esters sont stables à la lumière et à l'air tandis que les tocophérols libres peuvent être oxydés et détruits dans diverses conditions.

Rôles physiologiques :

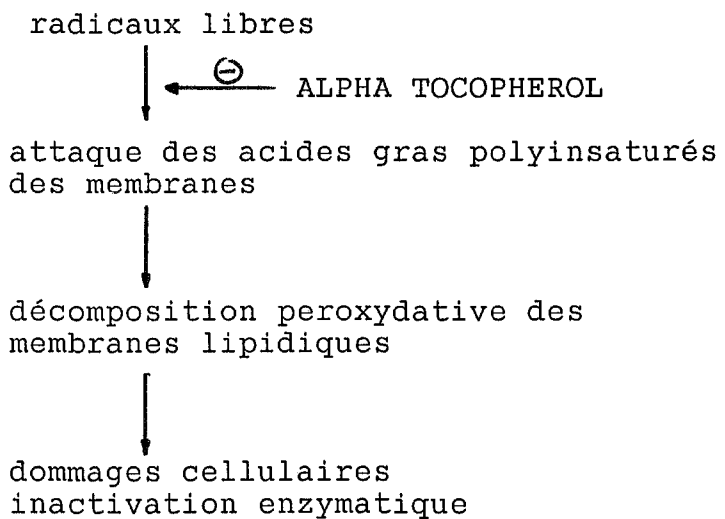
Vers 1920, la vitamine E fut décrite comme une substance importante pour la reproduction chez le rat et depuis plusieurs études ont décrit les effets de la vitamine E dans le maintien de la reproduction, de l'état musculosquelettique, du système vasculaire, de l'intégrité du système nerveux central.

Généralement, la fonction de la vitamine E reste dans un ou deux rôles métaboliques importants :

- antioxydant liposoluble s'opposant aux phénomènes de peroxydation lipidique ; c'est un antioxydant efficace dans la stabilisation des lipides insaturés contre l'oxydation dans les tissus.

Les radicaux libres, générés par les processus métaboliques normaux ou des composés toxiques exogènes tels que la fumée de cigarettes, réagissent avec les acides gras polyinsaturés. Leur décomposition réside en des dommages cellulaires.

Le tocophérol peut réagir avec les radicaux libres et avec les intermédiaires oxydés en prévenant la cascade d'évènements suivante :



- action sur le métabolisme du sélénium et des acides aminés soufrés.

Si on devait résumer les rôles de la vitamine E, ils seraient les suivants :

favorise la fertilité et la gestation,
participe au métabolisme de l'hème. Protège la membrane des érythrocytes et augmente leur résistance vis à vis des agents hémolytiques,
empêche la dégénérescence musculaire et les nécroses hépatiques,
action régulatrice sur le système hypophyse-cerveau intermédiaire et accélération de la production des hormones hypophysaires,
influence le métabolisme des acides nucléiques et la synthèse des acides gras polyéniques,
antioxydant biologique qui protège de l'oxydation les substances essentielles au métabolisme cellulaire,

inhibiteur de l'aggrégation plaquettaire car s'oppose à la peroxydation de l'acide arachidonique, stabilisation des acides gras insaturés...

Métabolisme :

L'absorption des tocophérols est dépendante de la possibilité de chaque individu à "digérer et absorber les graisses". La bile et les sécrétions pancréatiques sont essentielles pour l'absorption.

La forme tocophérol estérifiée est hydrolysée dans l'intestin et seulement la forme libre est retrouvée dans le sang.

L'absorption intestinale est faible puisque 65 à 70 % des prises quotidiennes de vitamine E sont excrétées dans les fécès.

L'incorporation de la vitamine E dans les micelles est nécessaire pour une absorption maximale.

Les tocophérols sont transportés dans les chylomicrons au niveau du passage intestin/lymphe.

Dans le sang, le tocophérol des chylomicrons va s'équilibrer avec les autres lipoprotéines plasmatiques et la plus grande partie est retrouvée dans les Low Density Proteins (LDL) à 65 %, dans les High Density Lipoproteins (HDL) à 24 % et dans les Very Low Density Lipoproteins (VLDL) à 8 %.

Certaines pathologies peuvent perturber l'absorption :

- les maladies des voies biliaires,
- les fibroses kystiques du pancréas (mucoviscidose),
- les pancréatites chroniques,
- les gastrectomies,
- les entéropathies,
- la maladie coeliaque...

Il n'y a pas de transporteurs ou de "tocopherol binding proteins" dans le plasma.

Il a été montré que le taux plasmatique de tocophérol est hautement corrélé avec les lipides totaux plasmatiques et aussi avec le cholestérol total plasmatique.

Le tocophérol circulant est lentement accumulé dans les tissus. Il n'y a pas un seul organe de stockage comme pour la vitamine A (le foie), mais plusieurs à savoir le tissu adipeux, le foie, les muscles.

Sources :

La source la plus importante est représentée par les huiles végétales(soja, tournesol, arachide, olive, noix).
On trouve aussi l'alpha tocophérol dans les germes de céréales, les légumes à feuilles vertes.

Une origine animale existe également :
abats(foie, surrénales, rate, hypophyse),
lait, produits laitiers,
le jaune d'oeufs.

La vitamine E est sensible à la congélation.

Besoins : 1 UI d'alpha tocophérol = 1 mg d'alpha tocophérol

nourrissons	3 à 4 UI
1 à 12 ans	5 à 15 UI
adulte	12 à 15 UI
grossesse et allaitement	15 UI

d'après le CNERNA 1981

Toxicité de la vitamine E :

L'ingestion excessive ou une administration excessive chez l'adulte ou l'animal est associée à une créatinurie, une diminution de l'agrégation plaquettaire, une hépatomégalie, une irritation au site d'injection.
Des effets indésirables gastrointestinaux ont été notés.

Des interactions avec certains médicaments sont à prendre en compte ; les anticoagulants voient leur effet diminué lors d'une supplémentation en vitamine E à 1200 UI/j.
Une prise élevée en vitamine E peut diminuer l'absorption intestinale de vitamines A et K.

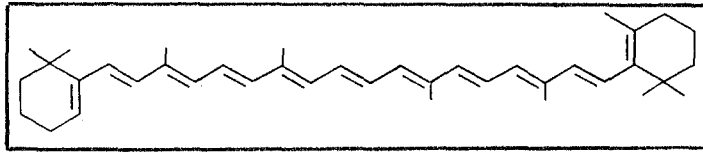
Il faut se méfier des doses élevées chez les prématurés.

3 Le Béta carotène :

Il appartient à la famille des caroténoïdes.
C'est la provitamine A.

Structure :

C'est le trans Béta carotène.



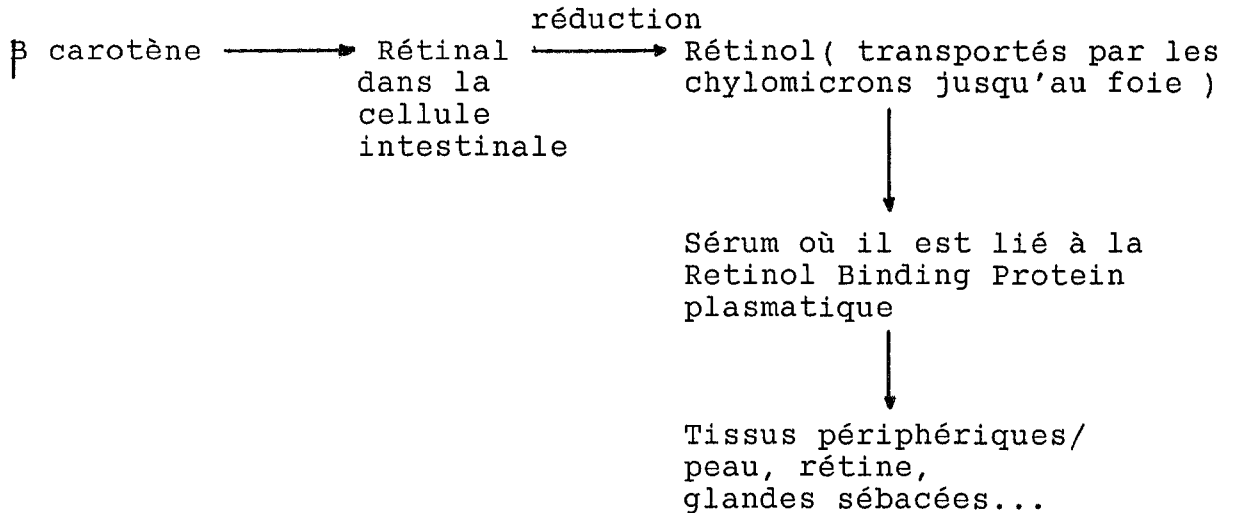
Rôles physiologiques :

- stimule les fonctions immunologiques,
- activité sur la croissance,
- activité sur la vision,
- activité sur les tissus épithéliaux(peau, muqueuse),
- activité en oncologie,
- action sur les glandes endocrines,
- activité antioxydante en inhibant la peroxydation lipidique,
- désactive l'oxygène singulet...

Métabolisme :

Dans la pratique, les apports alimentaires sont constitués d'un mélange de vitamine A et de Béta carotène. Ce dernier va subir une hydrolyse seulement au niveau de la cellule intestinale et une petite partie du Béta carotène ne subit aucune hydrolyse et gagne le foie par le canal thoracique et la circulation générale et sera stocké à ce niveau.

Chez un sujet normal, 50 % de provitamine A de l'alimentation est absorbé dans l'intestin :



Le rétinol joue un rôle dans la différenciation des tissus épithéliaux, la croissance et la reproduction.

Sources :

- \$ végétales : légumes verts
carottes
pigments de certains fruits (abricot, brugnons...)
- \$ animales : abats (foie, reins)
lait et produits laitiers

La stabilité du Béta carotène dépend de la chaleur (destruction)

de la lumière
de l'oxygène
du pH

4 Statut vitaminique chez les fumeurs :

Dans nos pays, certaines personnes traversent des périodes plus ou moins longues pendant lesquelles elles reçoivent un apport vitaminique insuffisant pour leurs rythmes et leurs conditions de vie. Ce n'est pas pour autant qu'elles développeront une avitaminose au sens strict mais elles risquent de se trouver dans un état intermédiaire de subcarence.

Ces états subcarenciels peuvent apparaître dans des conditions extrêmement diverses et il existe des causes favorisantes d'apparition de subcarence vitaminique ; le tabac en est une.

Les fumeurs sont considérés comme un groupe à risque de subcarence en vitamines dans la population au même titre que les femmes sous contraceptifs oraux, les femmes enceintes, les alcooliques...

En effet, les expériences montrent que fumer provoque une diminution du taux des vitamines du groupe B (B1, B2, B6, B9, B12), de la vitamine C, de la vitamine E, du Béta carotène, de la vitamine A.

Il faut évidemment comparer cette population à la population dite normale dont l'apport est suffisant par rapport aux besoins journaliers.

On entend par population normale les personnes en bonne santé, sans troubles apparents de carence et dont les besoins sont couverts par une alimentation équilibrée.

Nous nous attarderons sur les vitamines C, E, Béta carotène, vitamines antioxydantes qui font l'objet de cet exposé.

a/ statut en vitamine C chez les fumeurs :

Depuis des dizaines d'années, les chercheurs se sont aperçus et ont confirmé par des expériences sur l'homme et sur l'animal que fumer induit une diminution dans le sang et dans certaines cellules du taux de vitamine C.

Une publication(2-) parle des investigations suivantes :

- l'inhalation de la fumée de cigarettes à des souris et des grenouille,
- le dosage de la vitamine C dans le sang, le foie, le cerveau, les surrénales,

Ces deux recherches font observer une diminution importante du taux normal de vitamine C au niveau de tous les organes. Sous l'effet de l'intoxication tabagique chronique, le taux de vitamine C de la cortico surrénale, après une chute massive précoce, tend à remonter pour se stabiliser aux environs de 65 % de sa valeur initiale mais ne retrouve pas son taux normal.

Ils entreprennent donc l'expérience chez 77 sujets fumeurs et non fumeurs chez qui ils dosent la vitamine C dans le plasma frais.

Leur conclusion ramène une variabilité des taux de vitamine C chez les fumeurs selon le nombre de cigarettes fumées par jour : plus ce nombre est grand, plus l'ascorbémie est basse.

En exposant des rats à la fumée de cigarettes pendant 7 jours, une altération significative du taux plasmatique de vitamine C survient.

Chez le cochon d'inde et les rats utilisés pour déterminer les effets de la fumée à long terme sur le statut en vitamine C, CHOW et al(3-) ont montré que, par rapport aux groupes contrôles correspondants, l'exposition des cochons d'inde à la fumée pendant 17 ou 20 semaines affecte le taux sanguin de vitamine C mais l'exposition des rats à la fumée n'altère pas le taux de vitamine C dans le plasma, le foie, les poumons, et les reins.

Un paradoxe existe et les auteurs ont pu l'expliquer de la façon suivante : il y a adaptation métabolique selon l'exposition à long terme de la fumée de cigarettes chez le rat.

Le manque d'effets sur le taux de vitamine C dans le plasma et les poumons des rats proviendrait de leur possibilité de synthétiser de la vitamine C ; la vitamine C n'est pas une vitamine essentielle chez le rat.

Nous pouvons tirer de cette expérience que les animaux utilisés dans les laboratoires en vue de démontrer un mécanisme, un effet d'une substance supposés chez l'homme ne reflète parfois pas du tout l'hypothèse posée.

PELLETIER(4-) a investigué une étude sur la comparaison du taux moyen de vitamine C dans le sérum de fumeurs et de non fumeurs regroupés selon différents paramètres : région, âge, sexe, habitudes tabagiques, prise quotidienne de vitamine C. Les résultats sont les suivants :

+ Les fumeurs ont des taux plus bas en vitamine C par rapport aux non fumeurs : moins 25 % pour les fumeurs de moins de 20 cigarettes,

moins 40 % pour les fumeurs de plus de 20 cigarettes.

Le taux moyen de vitamine C sérique des fumeurs diminue de 30 % quand ils sont comparés aux non fumeurs de même âge et de même sexe.

+ Le taux moyen de vitamine C chez des fumeurs hommes est plus bas de 25 % par rapport aux femmes fumant la même quantité de cigarettes et ayant le même âge.

+ Le taux de vitamine C sérique diminue quand l'âge des fumeurs augmente.

+ Les fumeurs consomment en général moins de vitamine C que les non fumeurs.

Certains auteurs affirment que les fumeurs mangent moins de fruits et de légumes, d'autres disent qu'ils en mangent autant que les non fumeurs.

SMITH et HODGES(5-), en utilisant des données de "The Second National Health and Nutrition Examination Survey of the United States", ont examiné la prise alimentaire et le taux sérique de vitamine C chez des fumeurs et des non fumeurs :

- o les fumeurs ont une prise moyenne journalière plus basse(53 mg) que les non fumeurs(65 mg) et 41 % des fumeurs consomment moins de 70 % de la Recommended Dietary Allowance par rapport aux non fumeurs(30 %),

- o le taux moyen de vitamine C dans le sérum des fumeurs était plus bas de 0 ,2 mg/ dl par rapport à celui des non fumeurs avec des prises alimentaires similaires de vitamine C.

+ Plus de 50 % des fumeurs Québécois sont classés à haut risques selon les directives de la "Nutrition Canada" par rapport à 15 % chez les non fumeurs(un individu est défini à haut risque de carence en vitamine C quand son taux sérique est inférieur à 0, 2 mg/ dl).

Plus récemment, en analysant les mêmes données, on a montré que l'effet nocif de fumer sur le taux de vitamine C a lieu indépendamment de la prise de vitamine C bien que celle ci soit plus basse chez le fumeur.

En conclusion, les fumeurs ont un apport insuffisant en vitamine C puisqu'ils consomment moins d'aliments riches en vitamine C que les non fumeurs.

SCHECTMAN(6-) montre une mauvaise alimentation chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs mais l'association spécifique entre fumer et la prise de vitamine C n'est pas reconnue.

De nombreuses investigations montrent des taux bas en vitamine C dans le sang total, le sérum, le plasma, l'urine, les leucocytes chez les fumeurs en comparaison aux non fumeurs :

= dans le sang total :

PELLETIER(4-) a montré que le taux de vitamine C dans le sang total des fumeurs est significativement abaissé par rapport aux non fumeurs bien que les deux groupes aient des caractéristiques et des alimentations comparables.

= dans le sérum :

Le statut nutritionnel en vitamine C est usuellement basé sur la détermination des taux sériques ou plasmatiques. Cet auteur examine les taux sériques de vitamine C de fumeurs et de non fumeurs de différentes régions du Canada. L'étude a déjà été décrite auparavant.

SCHECTMAN et al(6-) ont confirmé que fumer était associé avec des taux bas de vitamine C dans le sérum. Ils ont aussi trouvé que l'effet nocif de fumer sur le taux sérique de vitamine C était indépendant de l'âge, du sexe, du poids corporel, de la race, de l'alcoolisme.

= dans le plasma :

Il existe beaucoup de rapports sur les taux plasmatiques de vitamine C chez les fumeurs. Certains auteurs ont montré que ces taux chez les fumeurs consommant plus de 15 cigarettes par jour étaient plus bas que ceux des fumeurs consommant moins de 15 cigarettes par jour. Des résultats identiques sont trouvés chez des femmes qui fument.

D'autres ont observé, en plus des taux diminués dans le plasma des hommes et des femmes qui fument, des taux de vitamine C plus bas chez les hommes que chez les femmes.

Des auteurs ont examiné les taux de vitamine C dans le plasma de fumeurs et de non fumeurs de plus de 75 ans et ont découvert des taux plus bas chez les fumeurs par rapport aux autres même si les valeurs moyennes étaient dans une zone subnormale.

MURATA et al(7-) ont examiné le statut en vitamine C de fumeurs et de non fumeurs japonais pendant plus de 4 ans et ont confirmé les données précédentes des caucasiens.

CHOW et al(8-) ont déterminé les taux plasmatiques de micronutriments et ont trouvé que les taux de vitamine C et de carotènes totaux sont significativement plus bas chez les fumeurs bien que les taux plasmatiques de vitamine A, Sélénium et vitamine E ne soient pas significativement différents entre les 2 groupes.

Des chercheurs ont examiné les taux de vitamine C chez les femmes enceintes et à l'accouchement et se sont aperçus que les femmes qui fument(même en arrêtant de fumer pendant la grossesse) ont un taux abaissé en cette vitamine dans leur plasma mais aussi dans le plasma du cordon ombilical en comparaison aux femmes qui ne fument pas.

L'examen du taux plasmatique de vitamine C chez des femmes qui fument et qui sont sous contraceptifs oraux versus des non fumeuses ont un taux sérique significativement bas en vitamine C.

Aucune association n'a été faite entre le tabagisme et la contraception orale en ce qui concerne le taux de vitamine C parmi des fumeuses de moins de 26 ans tandis que le taux bas en vitamine C était évident chez les fumeuses de plus de 26 ans.

= dans les leucocytes :

Le taux de vitamine C dans les leucocytes(LK) reflète l'approvisionnement des tissus en vitamines mieux que le sérum ou le plasma et est moins affecté par les changements alimentaires.

Malheureusement, la détermination de la vitamine C dans les LK est techniquement difficile et infaisable en routine.

Néanmoins, des dosages ont pu être effectués :

le taux de vitamine C dans les LK des fumeurs est plus bas,

le taux de vitamine C dans les LK est plus bas chez les fumeurs que chez les femmes qui fument,

la concentration en vitamine C est plus basse chez les fumeurs de plus de 15 cigarettes par rapport à ceux qui fument moins de 15 cigarettes par jour,

l'étude de la concentration en vitamine C dans les leucocytes des fumeurs selon leur âge ne donne pas de changements significatifs avec l'augmentation de l'âge des fumeurs tandis que la concentration des non fumeurs diminue avec l'âge ,

la mesure de la concentration en vitamine C dans les LK de plus de 1000 femmes enceintes fumeuses et non fumeuses donne les résultats suivants : les fumeuses ont des concentrations plus basses que les non fumeuses.

= dans l'urine :

Fumer plus de 20 cigarettes par jour pendant une période plus ou moins longue stoppe entièrement l'excrétion urinaire de vitamine C.

Ceci paraît exagéré pour certains mais plusieurs rapports montrent la diminution de l'excrétion de la vitamine C dans l'urine des fumeurs.

= autres :

Le lait des femmes qui fument contient moins de vitamine C que celui des non fumeuses.

Le placenta, le cordon des fumeuses de plus de 5 cigarettes par jour pendant la grossesse contient moins de 50 % de vitamine C en comparaison aux femmes qui ne fument pas pendant leur grossesse.

Ces données suggèrent donc que fumer pendant la grossesse place la mère et le fœtus à risque d'hypovitaminose C.

A la fois chez l'homme et l'animal d'expérience (le hamster), la concentration en vitamine C est supérieure dans les macrophages alvéolaires des fumeurs et animaux enfumés par rapport aux groupes témoins de la même espèce.

Ceci peut refléter l'utilisation protectrice de la vitamine C dans les conditions de stress oxydatif permanent de la fumée de cigarettes.

L'effet aigu de la fumée de cigarettes a été entrepris :

- une cigarette détruit plus de 25 mg de vitamine C dans l'organisme,

- certains auteurs ont été incapables de trouver une diminution du taux de vitamine C plasmatique chez des fumeurs et des non fumeurs à qui on fait fumer une cigarette toutes les demi heures sur une période de 6 heures et chez des fumeurs qui fument 19 à 25 cigarettes en 6 heures,

- des jeunes femmes en bonne santé qui fument 2 cigarettes voient leur taux de vitamine C diminué de façon très minime. On mesure le taux de vitamine C avant de fumer et 20 minutes après.

La fumée ne semble avoir qu'un effet aigu minime voire un effet nul sur le taux de vitamine C dans le sang ou les leucocytes,

- l'effet subaigu de la fumée sur le taux de vitamine C dans le sang total est investigué :

On fait fumer 10 cigarettes par jour à un certain nombre de personnes pendant 4 jours ; le taux de vitamine C est plus bas par rapport aux sujets contrôles qui ne fument pas.

Ce rapport n'utilise que 3 sujets, il est considéré comme non concluant.

L'effet de la fumée sur le statut en vitamine C ne semble pas aigu mais à long terme.

LES CAUSES D'UN TAUX BAS EN VITAMINE C CHEZ LES FUMEURS :

Le statut affaibli en vitamine C chez les fumeurs a été bien documenté dans des publications depuis 1940.

Les causes peuvent être de plusieurs types :

/ la prise diminuée de vitamine C dans l'alimentation des fumeurs est une cause peu probable,

/ la nicotine accélère l'oxydation de la vitamine C in vitro ;

Elle cause aussi un retard dans l'absorption de la vitamine C : une étude (3-) sur l'effet de la nicotine in vivo avec des cochons d'inde sur l'absorption de la vitamine C et sur son métabolisme a été proposée. Une heure après ingestion de vitamine C marquée au carbone 14, il y a encore de la radioactivité et de la vitamine C dans le tractus gastro-intestinal des animaux traités par de la nicotine par rapport aux animaux contrôles.

De plus, la concentration en vitamine C marquée dans les surrénales, le cerveau, les reins et le foie des animaux traités par la nicotine est plus basse par rapport aux contrôles une heure après l'ingestion.

L'absorption semble donc moins efficace chez les fumeurs.

/ le turn over est augmenté d'au moins 40 % chez les fumeurs,

Les études menées permettent de conclure que la cause la plus évidente et la plus probable des taux abaissés de vitamine C chez les fumeurs est un métabolisme de la vitamine plus élevé avec un turn over augmenté et une absorption intestinale diminuée.

Le turn over serait augmenté en réponse à la charge oxydante plutôt qu'à une diminution de prise alimentaire.

Une prise alimentaire non adaptée en vitamine C, une augmentation de l'utilisation de la vitamine C par certains tissus(pulmonaire) pour la défense contre les agressions des radicaux libres, l'oxydation directe de la vitamine C par les oxydants de la fumée pourraient être des facteurs influençants non négligeables.

b/ statut en vitamine E chez les fumeurs :

Au même titre que la vitamine C, la vitamine E voit son taux diminué chez les fumeurs au niveau du liquide bronchoalvéolaire(LBA) en comparaison aux non fumeurs.

L'augmentation des oxydants et leur présence au niveau des poumons de façon permanente chez les fumeurs sont accompagnées d'une diminution de la protection antioxydante si ces personnes ne se supplémentent pas(nous verrons cela ultérieurement) caractérisée par des taux abaissés en vitamine E dans le LBA : la concentration est diminuée de 7 fois dans ce LBA obtenu par lavage bronchoalvéolaire.

Le fluide du tractus respiratoire des fumeurs est relativement déficient en vitamine E car l'oxydation de celle ci est augmentée dans les poumons des fumeurs.

Le métabolisme oxydatif de la vitamine E se traduit par la formation d'un dérivé quinonique de la vitamine E.

La signification possible de déficience en vitamine E dans le LBA des fumeurs est mise en évidence par des expériences de cytotoxicité :

chez l'animal, les macrophages alvéolaires des fumeurs donnent une destruction augmentée des cellules parenchymateuse pulmonaires déficientes en vitamine E.

Ceci est confirmé par l'expérience suivante(9-) :
des rats sont divisés en 2 groupes au hasard

- un groupe dont le régime est avitaminique E
- un groupe avec un taux normal de vitamine E dans l'alimentation,

les résultats obtenus sont :

o le taux de vitamine E dans les poumons du deuxième groupe est plus élevé que dans le premier groupe,
o quand des préparations de poumons des 2 groupes sont incubées avec des macrophages alvéolaires de fumeurs, la cytotoxicité est inversement proportionnelle avec le taux de vitamine E présent dans les poumons.
Les macrophages alvéolaires des fumeurs sont plus cytotoxiques pour les préparations de poumons de rats déficients en vitamine E par rapport à ceux qui ont une alimentation normale.

PACHT et al (9-) ont montré que des rats exposés à un stress oxydant tel que le dioxyde d'azote contenu dans la fumée augmente leur taux de vitamine E dans les poumons. Cette augmentation n'est pas observée dans les autres tissus et suggère que la vitamine E est mobilisée à partir des autres tissus pour aider à neutraliser les oxydants présents dans les poumons.

Ce même phénomène surviendrait chez les fumeurs qui sont exposés de façon chronique aux substances oxydantes de la fumée. Leur parenchyme pulmonaire capturerait la vitamine E en laissant d'autres compartiments, le liquide alvéolaire, avec une déficience relative.

Le parenchyme pulmonaire est composé des macrophages alvéolaires, de cellules structurales telles que les cellules épithéliales, endothéliales, les fibroblastes. Les macrophages justifieraient certainement cette augmentation de capture en vitamine E.

De plus, leur nombre est augmenté considérablement chez les fumeurs et leur contenu en vitamine E est plus haut que celui des macrophages alvéolaires des non fumeurs.

De façon similaire, les macrophages des fumeurs contiennent des taux de vitamine C plus élevés en comparaison aux macrophages des non fumeurs.

En définitif, il est fort possible que la déficience en vitamine E dans le fluide alvéolaire des fumeurs reflèterait la capture augmentée par des cellules du parenchyme pulmonaire, les macrophages alvéolaires.

Egalement, certaines personnes pensent que les taux diminués en vitamine E dans le liquide alvéolaire des fumeurs reflètent à la fois la capture par les macrophages mais aussi l'oxydation augmentée de la vitamine E en un métabolite quinonique dans le liquide alvéolaire, métabolite connu et isolé.

La vitamine E semble être mobilisée à partir d'autres compartiments que le sang.

c/ statut en Béta carotène chez les fumeurs :

Nous allons décrire deux études :

c1- AOKI et al (10-) décrivent les effets du tabagisme sur le taux sérique de caroténoïdes d'une population japonaise de 19818 habitants(925 habitants sont inclus dans l'étude).

Ils obtinrent les résultats suivants :

- une différence significative dans la concentration sérique en Béta carotène existe entre les fumeurs et les non fumeurs,

- les taux sériques en Alpha et Béta carotène sont bas chez les fumeurs chroniques,

- les non fumeurs ont des concentrations sériques en Alpha et Béta carotène plus élevées que celles des fumeurs invétérés,

- les ex fumeurs ont des valeurs sériques en Alpha et Béta carotène intermédiaires entre celles des non fumeurs et des fumeurs chroniques,

- l'effet du tabagisme sur la concentration sérique en Béta carotène est en relation directe avec le nombre de cigarettes fumée par jour,

- les prises de végétaux jaunes et verts ne montrent pas de différences significatives entre les différents groupes de non fumeurs, ex fumeurs et fumeurs chroniques,

- le taux sérique de Béta carotène est plus haut chez la femme que chez l'homme,

- le taux sérique de Béta carotène augmente avec l'âge chez l'homme à partir de 70 ans et diminue chez la femme à partir de 70 ans.

c2- un article(11-) concernant les effets du tabac de cigarettes sur les concentrations sériques d'alpha et de béta carotène chez des adultes en bonne santé peut être résumé ainsi :

L'effet de la consommation de cigarettes sur les concentrations sériques en alpha et béta carotène chez 312 adultes âgés de 20 à 58 ans est investigué et aboutit à la conclusion que l'alpha et le béta carotène voient leur concentration augmentée chez les non fumeurs par rapport aux fumeurs.

Fumer est corrélé négativement avec la concentration sérique en alpha et béta carotène. A l'inverse, leur concentration sérique augmente significativement avec une prise accrue de végétaux et fruits riches en pigments caroténoïdes chez les fumeurs.

Quelques remarques concernant le Béta carotène :

+ fumer de façon habituelle est associé à un taux bas dans le plasma de rétinol et de Béta carotène chez les fumeurs.

+ la concentration sérique en Béta carotène chez les fumeurs est basse et tend à diminuer selon la consommation d'alcool par jour(de nombreuses données épidémiologiques et statistiques rapportent que les fumeurs sont souvent des alcooliques).

+ le taux sérique de Béta carotène est inversement proportionnel avec la consommation de cigarettes. En contraste avec cette conclusion, le taux sérique de Retinol Binding Protein qui reflète le taux sérique de rétinol est proportionnel au nombre de cigarettes fumées par jour.

+ les adultes fumeurs seraient dans l'état activé de consommation de rétinol et de conversion du Béta carotène en rétinol et auraient une prise plus basse de repas riches en vitamines et/ ou une absorption diminuée.

Les taux bas en vitamines C, E, Béta carotène seraient dûs à un effet combiné d'une prise alimentaire basse et de l'action des composants de la fumée de cigarettes.

5 Rôles protecteurs et mécanismes d'actions des vitamines contre la toxicité du tabac de cigarettes :

a/ rôles protecteurs :

Les mécanismes de contrôle des intermédiaires radicalaires générés par la fumée et les radicaux libres déjà présents à ce niveau comprennent :

* des systèmes enzymatiques : la glutathion peroxydase(enzyme à Sélénium), les catalases, la superoxyde dismutase(déjà décrites) et

* des systèmes non enzymatiques qui appartiennent aux composants alimentaires(puisque l'homme ne sait les synthétiser) spécialement les micronutriments tels que les vitamines C, E et le Béta carotène.

Nous pourrions diviser ces substances en 2 catégories :

composés hydrophobes : vitamine E et Béta carotène
composés hydrophiles : vitamine C.

annexe 7

Ces vitamines sont connues comme étant impliquées dans la défense antioxydante contre les effets nuisibles des espèces réactives de l'oxygène et d'autres radicaux libres.

Normalement, ces systèmes de défense sont suffisants pour permettre un fonctionnement cellulaire satisfaisant mais l'équilibre pourra être rompu par une surproduction de radicaux libres et/ ou une diminution des moyens de défense. S'exprime alors la toxicité des radicaux libres.

a1- le système non enzymatique lipophile :

Les lipides membranaires représentés par les acides gras polyinsaturés sont les seules régions hydrophobes de la cellule.

La peroxydation lipidique décrite précédemment aurait lieu dans toutes les cellules aérobies.

Le contrôle se fait par des "nettoyeurs" hydrophobes tels que la vitamine E ou alpha tocophérol qui est intercalée avec les acides gras dans les membranes cellulaires (sa conformité est complémentaire avec celle des acides gras polyinsaturés dans les phospholipides membranaires) par des atomes d'hydrogène et qui prévient les réactions de propagation en chaîne sur les lipides membranaires.

La vitamine E joue donc un rôle dans le maintien de l'intégrité des membranes cellulaires.

L'antioxydant le plus important présent dans les membranes des cellules est la vitamine E qui protégerait ainsi les cellules de la peroxydation lipidique en agissant directement sur les radicaux peroxydes ROO^\bullet , hydroxyle OH^\bullet , l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$ et l'oxygène singulet.

Des expériences montrent que la peroxydation lipidique in vivo est inhibée par la vitamine E. Elle finit ainsi la cascade de réaction de la peroxydation lipidique due aux radicaux libres.

La protection des membranes cellulaires par l'alpha tocophérol contre l'attaque oxydative serait différente d'une cellule à l'autre.

La vitamine E a un rôle protecteur contre les lésions peroxydatives des tissus avec dommages cellulaires au site des réactions mais aussi à distance des sites de l'organisme par les peroxydes circulants produits dans les poumons.

Au contraire de l'effet de la SOD et de la catalase qui fonctionnent comme inhibiteurs de l'initiation de la peroxydation lipidique et de la GPx (glutathion peroxydase) qui inhibe les deux premières phases de la peroxydation lipidique, l'alpha tocophérol fonctionne en phase terminale de la réaction des radicaux libres par compétition avec le radical peroxyde ROO^\bullet .

Les nitrosamines sont des substances présentes dans la fumée et générées par la fumée.

La vitamine E est un agent bloquant des nitrosamines. La fonction majeure de la vitamine E est de réduire l'agent nitrosant en un composé inactif et d'inhiber la réaction de nitrosation. Cette inhibition a lieu parce que la vitamine E peut entrer en compétition avec des amines ou des amides. Le produit de réaction pour la vitamine E est un dérivé quinonique.

Le Béta carotène est la deuxième substance lipophile dont nous parlerons.

Il est considéré comme "l'éboueur liposoluble" de l'anion superoxyde, de l'oxygène singulet et des radicaux peroxydes.

C'est le précurseur majeur de la vitamine A mais cette dernière ne piège pas l'oxygène singulet et a une très faible capacité à piéger les radicaux libres.

Le Béta carotène inhibe la peroxydation lipidique initiée par la xantine oxydase.

Il est probable que le fait de fumer de façon chronique est associé à des taux sériques bas en Béta carotène, augmente les dommages cellulaires, tissulaires et serait associé avec l'initiation ou la propagation des cancers.

a2- le système non enzymatique hydrophile :

Les mécanismes protecteurs hydrophiles sont ces substances chimiques impliquées dans le contrôle des réactions radicalaires qui se produisent dans les compartiments ioniques et hydrosolubles de la cellule.

L'acide ascorbique appartient à cette catégorie.

La vitamine C joue un rôle dans la défense extra et intra cellulaire par son hydrosolubilité.

Chez la souris enfumée, les chercheurs observent une diminution d'extension de la peroxydation lipidique contre les radicaux libres des tissus tels que les poumons où environ 50 % de la vitamine C est trouvée dans le surfactant.

Les propriétés réductrices de la vitamine C sont employées en prévention du stress oxydatif du tabac.

Elle réagit directement avec l'anion superoxyde, le radical hydroxyle et l'oxygène singulet.

La vitamine C peut aussi régénérer la forme réduite antioxydante de la vitamine E. Nous aurons l'occasion de le voir dans le chapitre "interaction vitamine A/ vitamine E".

Il est à remarquer qu'en présence de métaux de transition, la vitamine C peut induire la formation de radicaux libres.

La vitamine C neutralise l'activité des oxydants dérivés des polynucléaires neutrophiles ; elle pourrait réguler dans les poumons de fumeurs la toxicité de l'oxygène médiée par les phagocytes.

Les macrophages alvéolaires des poumons de fumeurs ont une concentration doublée en vitamine C par rapport aux non fumeurs : cela reflèterait l'utilisation protectrice de la vitamine C par mobilisation à ce niveau dans les conditions de surnombre d'oxydants.

Elle piège donc la libération d'oxydants toxiques par les cellules de l'inflammation hyperactives des fumeurs.

Le pouvoir de la fumée de cigarettes à augmenter la formation endogène de nitrosamines chez les fumeurs a été mesuré par l'excrétion urinaire d'un métabolite, la N nitrosoproline. Une dose unique de 1 gramme de vitamine C pourrait inhiber la formation endogène de N nitrosoproline chez le fumeur.

On a découvert le rôle protecteur de la vitamine C contre l'acétaldéhyde, composant toxique de la fumée de cigarettes. Chez "les gros fumeurs", on a mis en évidence l'action hautement toxique de ce composé sur les cils du tractus respiratoire, un effet nocif relatant l'état prémalin de l'arbre trachéobronchique.

Plus récemment, sa présence dans la fumée de cigarettes en association avec celle du goudron a été hautement corrélée avec la "free lung cell response" (12-). Cette réponse est définie comme le changement du nombre de macrophages alvéolaires et des leucocytes induit par la fumée d'où une augmentation de la libération de radicaux libres.

La vitamine C donne une protection marquée contre la toxicité de l'acétaldéhyde chez 30 rats intubés avec une dose standard (18 millimole/ kilogramme d'acétaldéhyde pendant 2 jours consécutifs par rapport à des rats contrôles (intubation d'une solution saline). (13-)

L'observation des rats 72 heures après l'intubation est menée pour voir les effets toxiques et léthaux de l'acétaldéhyde : des taux diminués d'acide ascorbique pourraient résulter de l'effet de la fumée de cigarettes qui oxyde l'acide ascorbique par l'intermédiaire des radicaux libres.

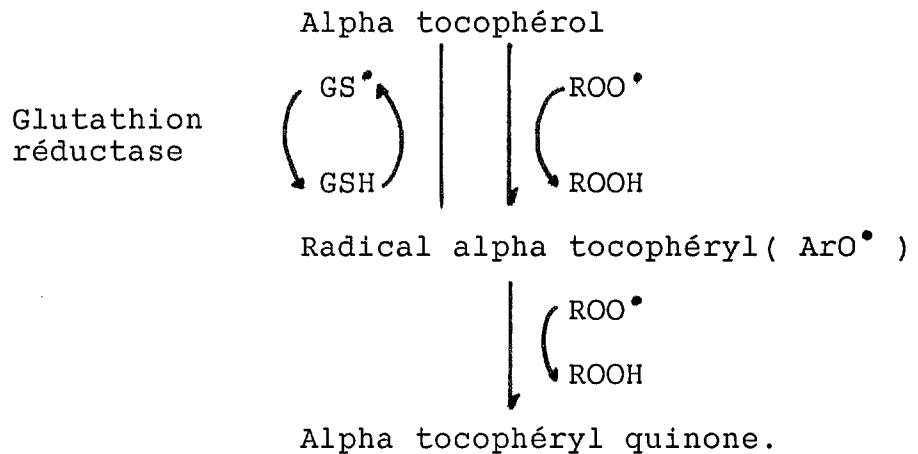
L'acétaldéhyde pourrait être impliqué dans une telle oxydation par la voie de formation d'hémi acétal avec les groupements OH en position 2 et 3 de l'acide ascorbique.

b/ mécanisme d'actions :

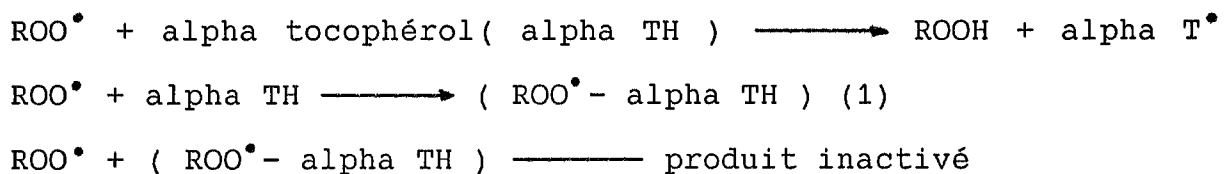
A coté des antioxydants dits préventifs(enzymes) qui diminuent le taux de réactions d'initiation de la peroxydation lipidique, il existe des antioxydants qui agissent au sein des réactions en chaine en interférant au niveau des réactions de propagation en piègeant le radical peroxyde ROO[•] ou alkyles R ou les deux.

Parmi les phénols, un des 4 tocophérols est la vitamine E. La vitamine E intervient dans les réactions des radicaux libres plus particulièrement dans la peroxydation lipidique. Par sa solubilité dans les lipides, elle donne une protection membranaire.

La peroxydation lipidique mesurée par la production de malondialdéhyde est en relation avec le statut en vitamine E. La vitamine E piège le radical peroxyde de la façon suivante :

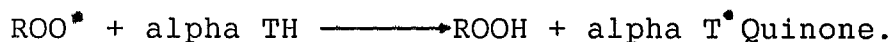


La réaction de propagation par laquelle les lipides polyinsaturés RH sont peroxydés est inhibée par la capture d'un hydrogène à partir de l'alpha tocophérol(réaction ci- dessus) et/ ou par la formation d'un complexe(radical peroxy de lipide polyinsaturé- alpha tocophérol) :



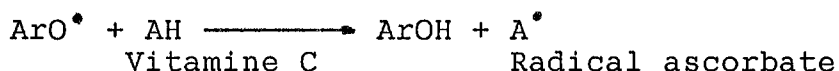
Dans plusieurs études sur les produits d'oxydation de l'alpha tocophérol isolés de tissus animaux, la réaction d'abstraction d'un hydrogène semble être prédominante (l'activité de la vitamine E nécessite un hydrogène réactif comme atome fonctionnel de la molécule).

Dans le mécanisme supposé prédominant, l'alpha tocophérol est oxydé en alpha tocophéryl quinone :



Les produits d'oxydation de l'alpha tocophérol sont complexes : in vivo, il y a production de tocophéryl quinone, de dimères et trimères, de produits d'oxydation hautement polaires.

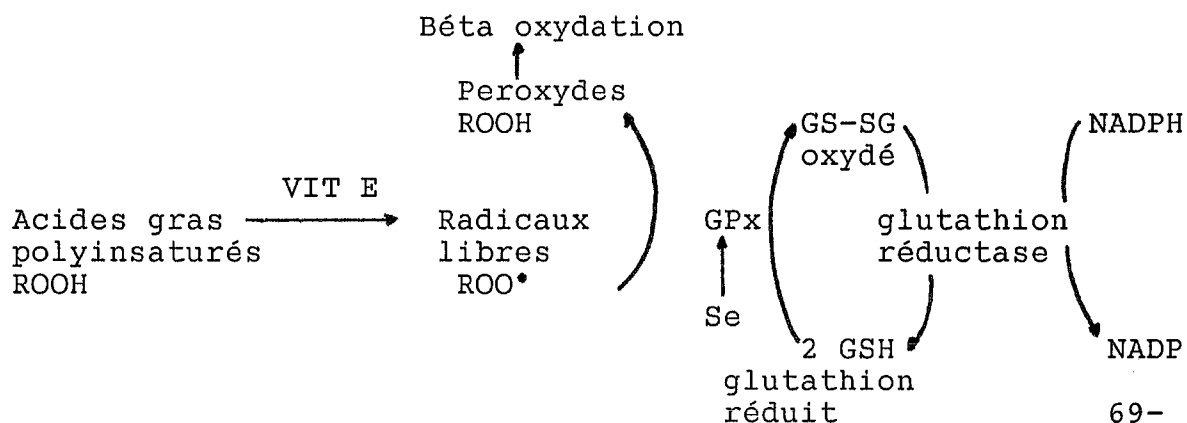
Le radical alpha tocophéryl de formule générale ArO[•] peut être éventuellement détruit par la réaction avec un deuxième radical peroxyde par doublement radicalaire selon la réaction déjà décrite(1) ou dans certains systèmes, il se passe une réduction en phénol du départ (alpha tocophérol) par réaction avec un agent réducteur tel que la vitamine C :



L'alpha tocophérol possède une activité antioxydante supérieure à celle du bêta tocophérol, elle même supérieure à celle du gamma tocophérol elle même supérieure à celle du delta tocophérol.

La protection antioxydante chez les hommes et les animaux par la vitamine E est fournie par un système enzymatique qui implique la glutathion peroxydase(GPx).

En effet, nous ne pouvons concevoir le rôle de la vitamine E sans celui de la GPx et des acides aminés soufrés car ces derniers agissent en synergie avec la vitamine E et leur rôle est de s'opposer à l'hydroperoxydation des acides gras :



La possibilité des macrophages et des polynucléaires neutrophiles à léser les cellules et les tissus est dépendante de la production de radicaux libres dérivés de l'oxygène, de leurs métabolites et du pouvoir des cellules cibles et des tissus à les détoxifier.

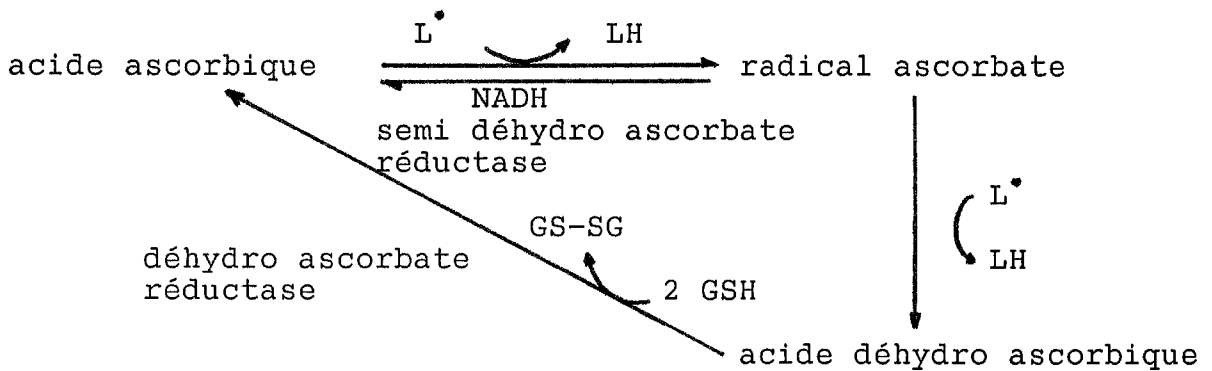
L'activité antioxydante dans le plasma humain par le contenu en vitamine E est elle même dépendante du taux de céruléoplasmine (alpha 2 glycoprotéine). Ni cette enzyme, ni le cuivre n'ont d'activité antioxydante à eux seuls ; trois possibilités se présentent :

* la céruléoplasmine piège l'anion superoxyde par une réaction de dismutation similaire à la superoxyde dismutase,

* l'anion superoxyde est piégé par la réduction du cuivre dans la protéine,

* la céruléoplasmine a une activité ferroxidase qui convertit le fer ferreux en fer ferrique ; puisque Fe^{2+} peut initier la peroxydation lipidique par la réaction de FENTON, la céruléoplasmine inhiberait cette réaction par l'oxydation de Fe^{2+} en Fe^{3+} .

En ce qui concerne la vitamine C, le schéma montrant ses propriétés antioxydantes est le suivant :



La fonction biologique importante de la vitamine C est la destruction des radicaux dérivés de l'oxygène tels que l'anion superoxyde, le radical hydroxyle et l'oxygène singulet.

Voir annexes 8 : acide ascorbique et ses métabolites.

En ce qui concerne le **Béta carotène**, il est capable de piéger l'oxygène singulet et il inhibe la lipoperoxydation en formant avec les radicaux peroxydes un radical plus stable(14-).

c/ interactions entre ces vitamines :

En décrivant les rôles et mécanismes des vitamines antioxydantes sur les radicaux libres, nous nous apercevons qu'il existe des liens entre elles, notamment entre les vitamines C/ E et les vitamines E/ A.

La vitamine E aurait un effet sur la synthèse de la vitamine C.
La vitamine C aurait un effet sur le statut en vitamine E.
La vitamine E "épargnerait" la vitamine A.
annexe 9.

= *vitamine E/ vitamine C*

(L'acide ascorbique hydrosoluble piège les radicaux libres dans la phase aqueuse tandis que l'alpha tocophérol lipophile piège les radicaux libres dans les membranes).

In vivo, la synthèse de vitamine C est diminuée dans le foie de rats déficients en vitamine E. Un certain nombre de signes de déficience en vitamine E ressemble aux signes d'un scorbut :
chez le porc : hémorragies
chez le rat : ulcérations de la peau qui signent une synthèse défectueuse du collagène.

Ces symptômes "scorbut- like" seraient expliqués par une synthèse défectueuse d'acide ascorbique chez les animaux déficients en vitamine E in vivo(15-).

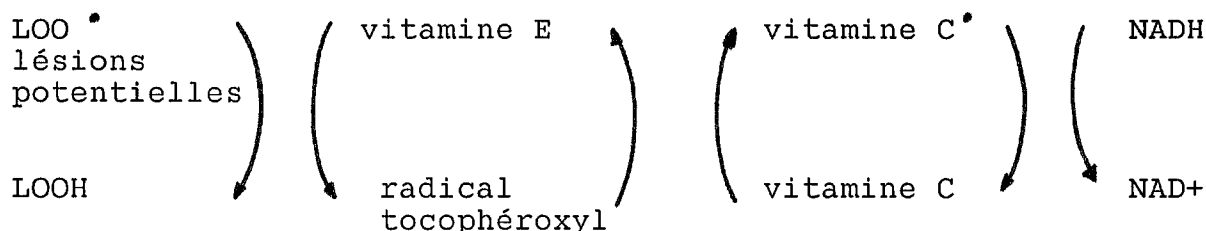
Les taux plasmatiques d'acide ascorbique total et réduit sont plus bas chez des animaux déficients par rapport à des animaux contrôles.

Cet effet pourrait être expliqué par la susceptibilité d'une enzyme clé de la synthèse de la vitamine C aux effets de la peroxydation lipidique.

Les radicaux libres sont piégés par la vitamine E, ce qui induit normalement une diminution de son taux dans l'organisme. Pourtant, une absence de destruction détectable du tocophérol a été observée. Une explication possible de cette non détection serait que le tocophérol se convertit en radical tocophéryl qui réagit alors avec soit le glutathion ou l'acide ascorbique pour régénérer le tocophérol.

En effet, il y a formation d'un radical phénoxy qui disparaît en même temps qu'apparaît un radical ascorbate. L'acide ascorbique participerait donc à la régénération du radical vitamine E. Le radical ascorbate sera réduit enzymatiquement en acide ascorbique par le NADH.

Il existe donc un mécanisme qui régène continuellement le tocophérol afin de maintenir son taux constant dans les systèmes biologiques :



L'action épargnante de la vitamine C envers la vitamine E est ainsi attribuée à la réduction du radical tocophéroxyle par la vitamine C en régénérant le tocophérol.

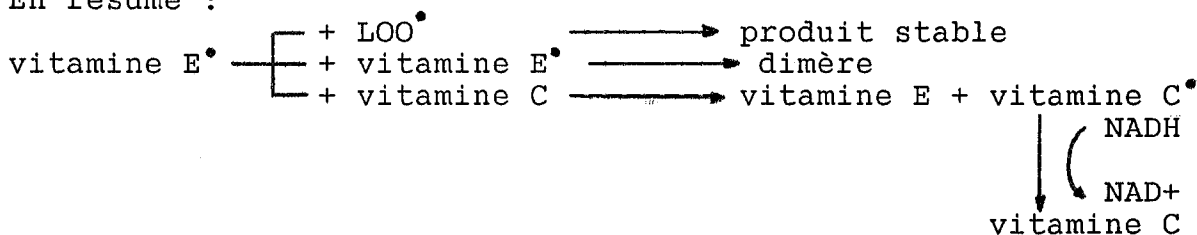
Le radical vitamine E formé peut subir plusieurs réactions compétitives :

§ piéger un deuxième radical LOO^\bullet pour donner un produit stable,

§ réagir avec un autre radical vitamine E pour donner un dimère,

§ régénérer la vitamine E par la vitamine C.

En résumé :



L'interaction vitamine C/ vitamine E se produit dans les membranes des cellules en particulier où les vitamine C et E résident respectivement en dehors et en dedans des membranes cellulaires.

= vitamine E/ vitamine A

La vitamine E "épargnerait" la vitamine A selon 4 possibilités

- + Protection contre l'oxydation de la vitamine A dans l'intestin,
- + Augmentation de l'absorption de la vitamine A,
- + Diminution de l'utilisation de la vitamine A,
- + Augmentation du stockage de la vitamine A.

(nous rappelons que la vitamine A provient de la coupure du Béta carotène).

La vitamine E protège contre l'oxydation des doubles liaisons conjuguées du Béta carotène. Cette interaction du tocophérol avec le Béta carotène a été décrite chez l'homme par URBACH et al(16-)

6 Un exemple de toxicité des radicaux libres chez les fumeurs :

* l'athérome :

a/ Définition :

C'est une association variable de remaniement de l'intima des artères consistant en une accumulation de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux, de dépôt de calcium, le tout accompagné de modification de la média.

L'athérosclérose est considérée comme une des maladies du siècle : en 1987, il y a eu 200 000 morts en France.

Sont associés à cette maladie des facteurs de risque dont le tabac, l'hypertension, le diabète, l'hypercholestérolémie...

Des efforts de prévention sont à réaliser.

De nombreuses études montrent qu'actuellement la fréquence des maladies cardiovasculaires(MCV) est augmentée chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs et croît avec la quantité(nombre de cigarettes) et l'inhalation de la fumée.

La toxicité radicalaire est mise en cause en ce qui concerne les MCV chez les fumeurs.
Rappelons que la fumée de cigarettes contient environ 10 puissance 14 radicaux libres par inhalation.

Fumer est considéré comme un risque majeur dans le développement des MCV mais les mécanismes physiopathologiques ne sont pas complètement élucidés.

Le rôle crucial des plaquettes dans le développement de l'athérosclérose et leur activation pendant l'ischémie myocardique suggère que les facteurs responsables de la fonction de régulation des plaquettes sont impliqués.
Les fumeurs présentent un nombre augmenté de plaquettes et une hyperagrégabilité plaquettaire.

L'incidence des artériopathies des membres inférieurs augmente aussi de façon considérable avec la consommation de cigarettes alors que le lien cigarettes- pathologies vasculaires cérébrales est plus faible.

Dans les 3 localisations de l'athérosclérose, le calcul statistique montre que la cigarette est associée à la survenue de la maladie indépendamment de tout autre facteur.

Si on considère la consommation de cigarettes comme un facteur de risque important des MCV, un mécanisme possible serait celui de l'altération de l'endothélium vasculaire par une inflammation chronique de ce dernier avec entrée de cholestérol dans la paroi vasculaire.

b/ Mécanismes possibles d'initiation de l'athérome :

b1/ *Le mécanisme des Low Density Lipoproteins(LDL) :*

Certaines données(17-) expliquent l'initiation de l'athérosclérose en relation avec les radicaux libres, la peroxydation lipidique et les modifications oxydatives des Low Density Proteins(LDL).

Les radicaux de l'oxygène et les sous produits de la peroxydation lipidique sont cytotoxiques et peuvent produire des lésions de la couche des cellules endothéliales(l'intima) du système vasculaire et donc provoquer une augmentation de l'infiltration des LDL, de l'agrégation plaquettaire créant ainsi un déséquilibre de l'homéostasie des eicosanoïdes et une accumulation de cellules inflammatoires.

Comme nous l'avons expliqué auparavant, un évènement précoce dans l'athérogénèse est l'accumulation de couches successives chargées de lipides dans l'intima qui peuvent aboutir à la plaque proprement dite.

Les cellules appartenant à ces couches dérivent des macrophages tissulaires ou des monocytes sanguins qui entrent dans l'intima de l'artère en réponse aux facteurs chimiotactiques.

Un autre mécanisme possible dans la relation tabac-athérome serait l'effet délétère du tabac par action sur les lipoprotéines plasmatiques, les changements en lipoprotéines plus athérogènes qui pourraient être reconnues par les récepteurs des macrophages.

Le tabac rendrait ces lipoprotéines plus prédisposées au stress oxydatif.

Les LDL oxydées sont impliquées dans la formation des couches successives de la plaque d'athérome.

L'OXYDATION DES LDL :

L'oxydation des LDL est un processus radicalaire dans lequel les acides gras polyinsaturés contenus dans ces LDL sont dégradés par la voie de la peroxydation lipidique en une variété d'aldéhydes (malondialdéhyde, propanal, hexanal...) et autres produits.

L'attaque et la progression de la peroxydation lipidique dans une solution de LDL peut être suivie en mesurant l'augmentation de production du malondialdéhyde, des peroxydes lipidiques ; une autre possibilité est la mesure de la disparition des antioxydants et des acides gras polyinsaturés.

Les produits de la peroxydation lipidique se lient à un côté des chaînes d'acides aminés des apo B lipoprotéines (apo B) et créent donc un nouvel épitope non reconnu par les récepteurs des apo B/E mais par des récepteurs piègeurs.

Des lésions d'athérome de l'aorte humaine contiennent des peroxydes lipidiques et le contenu en peroxydes est en relation avec l'extension de l'athérome.

L'oxydation des LDL a plusieurs caractéristiques en commun avec la peroxydation lipidique des membranes biologiques des liposomes, microsomes et des cellules. Les oxydants cassant la chaîne de réactions seraient des composés importants dans la protection des LDL contre le processus oxydatif.

Il a été montré (18-) que l'oxydation des acides gras polyinsaturés dans les LDL est précédé d'une perte en antioxydants endogènes tels que la vitamine E et les caroténoïdes et que la supplémentation de cultures de cellules de la média avec de hautes doses de vitamine E prévient les modifications oxydatives des LDL.

Plusieurs auteurs s'orientent vers une même vision à savoir la charge des radicaux libres contenus dans la fumée et ceux formés en excès par les cellules de l'inflammation peut augmenter l'oxydation des LDL ce qui faciliterait le développement de la plaque d'athérome.

Ces LDL oxydées ne sont plus reconnues par leurs récepteurs cellulaires mais par des récepteurs dits "scavengers". Ces récepteurs "scavengers" sont spécifiques des LDL modifiées et sont présents en particulier au niveau des macrophages. Par des techniques immunohistochimiques, ce récepteur a été retrouvé au niveau des lésions athéromateuses chez l'homme, en particulier sur les macrophages.

Les LDL oxydées - sont cytotoxiques en particulier vis à vis des cellules endothéliales,
- favorisent l'agrégation plaquettaire,
- peuvent stimuler la production de facteurs de croissance cellulaire par les macrophages, les cellules musculaires lisses et les plaquettes.

b2/ Rôle des plaquettes :

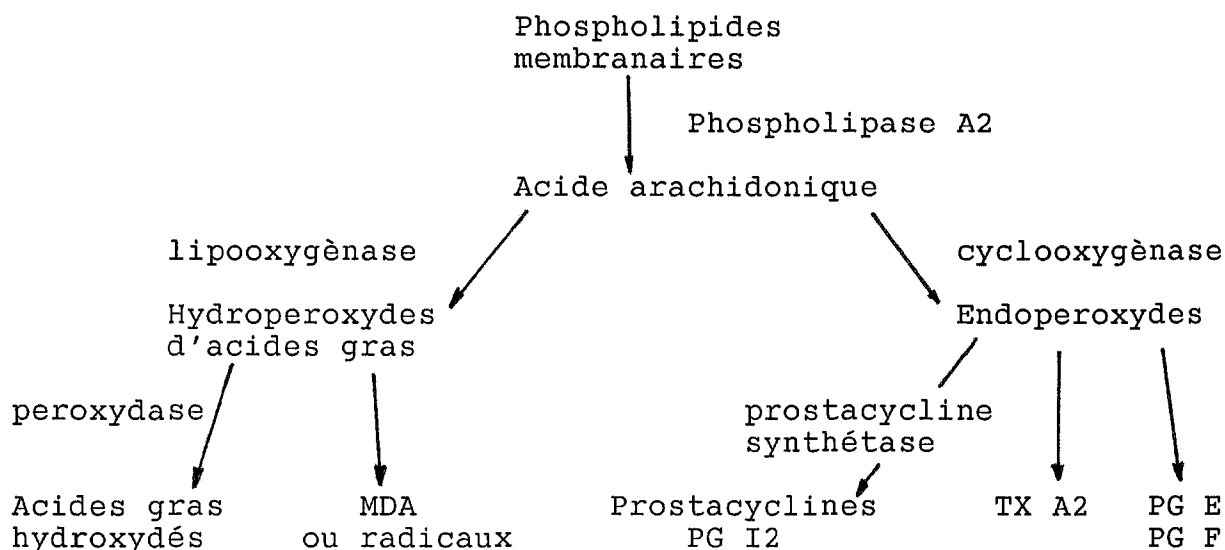
Les fumeurs ont un nombre de plaquettes augmenté par rapport aux non fumeurs et ils présentent une hyperagrégabilité plaquettaire.

La progression des lésions athéromateuses est un cheminement biologique complexe et semble commencer avec la lésion de l'endothélium et l'agrégation des plaquettes.

Les phospholipides des membranes cellulaires, en particulier des plaquettes, sont sujets à la peroxydation lipidique.

Ils subissent une dégradation qui conduit à des dommages structuraux.

Ces altérations locales dans la structure de la membrane influencent l'activité de la phospholipase A₂ (PL A₂) : cette enzyme serait activée et déclencherait la cascade de réactions aboutissant à la production accrue de thromboxane A₂ (TX A₂) et d'endoperoxydes selon le schéma :



La peroxydation de l'acide arachidonique et la formation des radicaux libres hydroxydés à partir de l'acide arachidonique seraient augmentées chez les fumeurs.

Dans les vaisseaux normaux, il existe un équilibre entre la production pariétale de prostacyclines PG I2 vasodilatatrices et antiagrégantes et le thromboxane A2 vasoconstricteur et agrégant plaquettaire.

Cet équilibre serait rompu chez les fumeurs dans le sens d'une augmentation de TX A2, ce dernier étant impliqué dans le développement de l'athérosclérose et l'ischémie myocardique aigue et aurait un rôle dans le mécanisme biochimique en relation avec l'augmentation du risque des maladies coronariennes parmi les fumeurs.

La production de TX A2 après avoir fumé est impliquée dans l'augmentation de l'agrégation plaquettaire chez les fumeurs ; en d'autres termes, l'hyperagrégabilité plaquettaire induite par la cigarette serait due à une production accrue de TX A2.

Les données sur l'effet de la cigarette concernant la production de prostacyclines sont en désaccord. Bien que cette production soit inchangée ou augmentée par la fumée (pour certains), la majorité des données suggère que fumer inhibe la synthèse des prostacyclines (19-).

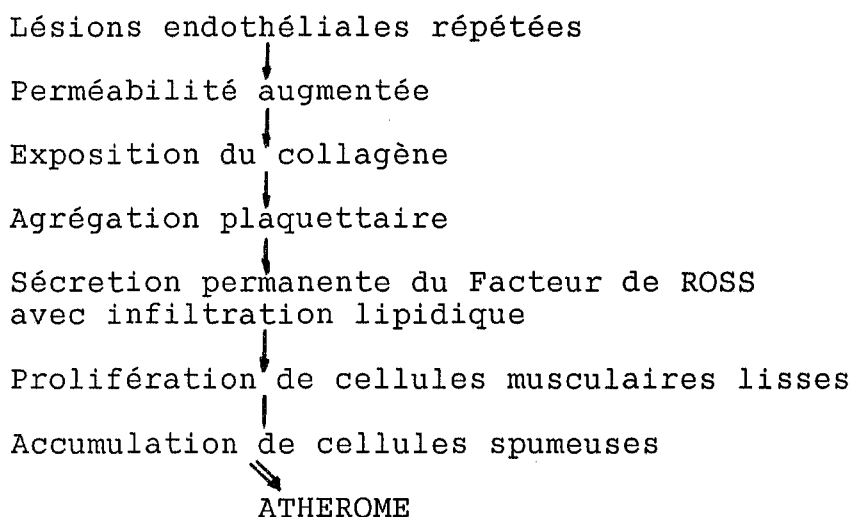
Les peroxydes lipidiques sont des inhibiteurs potentiels de la production des prostacyclines et leur surproduction pourrait expliquer la suppression de synthèse des prostacyclines.

La synthèse diminuée voire inhibée des prostacyclines serait signifiante dans la pathogénèse des maladies cardiovasculaires et pulmonaires.

L'hypothèse que fumer diminue la production des protacyclines est très probable puisqu'on a montré une excrétion urinaire réduite significativement de PG F1 alpha, métabolite stable des prostacyclines par hydrolyse, chez l'homme et que les vaisseaux ombilicaux de mères qui fument produisent moins de prostacyclines in vitro par rapport aux vaisseaux des non fumeuses(20-).

Un schéma simplifié sur le développement de l'athérome par un processus radicalaire peut être proposé :

Radicaux libres et
produits de la
peroxydation



c/ Rôles des vitamines antioxydantes sur l'athérogénèse :

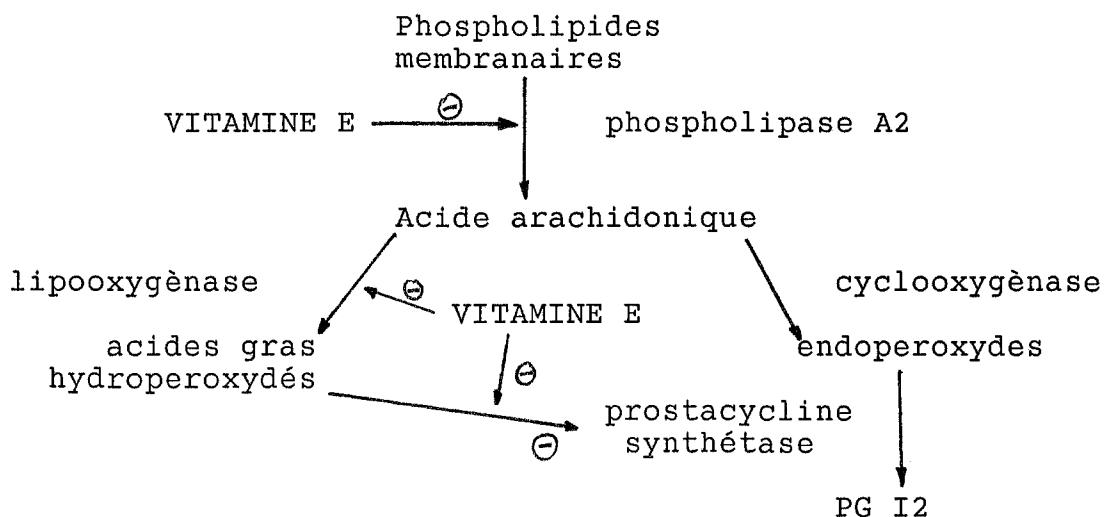
Beaucoup d'études mentionnent le rôle des vitamines antioxydantes comme freinant la fréquence des maladies cardiovasculaires. Nous avons vu auparavant que le statut des fumeurs en vitamines est perturbé : les taux sont diminués. Or, les protecteurs naturels contre la peroxydation des lipoprotéines (et des membranes cellulaires) dans le plasma sont entre autres les 3 vitamines antioxydantes décrites.

Les taux abaissés chez les fumeurs augmentent la susceptibilité des lipoprotéines à l'oxydation.

De plus, l'implication des vitamines antioxydantes au niveau de la dégradation des phospholipides membranaires a été prouvée.

La vitamine E et le Béta carotène modulent la voie de biosynthèse dans le métabolisme de l'acide arachidonique sur différents stades de la réaction :

- la vitamine E inhibe la libération de l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires,
- la vitamine E inhibe l'activité de la lipooxygénase des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles,
- les vitamines antioxydantes augmentent la libération des prostacyclines en bloquant l'effet inhibiteur des lipoperoxydes (acides gras peroxydés) sur la prostacycline synthétase.



On s'est aperçu que la déficience en vitamine E a des conséquences importantes au niveau des plaquettes :

= l'activité de la phospholipase A2 est augmentée : on retrouve donc une augmentation de la libération d'acide archidonique à partir des phospholipides,

= la libération du thromboxane A2 à partir des plaquettes est augmentée ; une hyperagrégabilité plaquettaire est obtenue,

= l'augmentation du nombre des plaquettes par la déficience en vitamine E donne aussi une hyperagrégabilité des plaquettes,

= le nombre des thromboses est accru,

= la déficience en vitamines antioxydantes fait que la synthèse en prostacyclines est diminuée, ce qui pourrait initier l'agrégation des plaquettes,

= l'augmentation de la biosynthèse d'endoperoxydes est obtenue quand le taux en antioxydants est bas par prolongation de l'activité de la cyclooxygénase.

Si le déficit ou le subdéficit en vitamines antioxydantes est impliqué en partie et appartient aux facteurs de risque des maladies cardiovasculaires par le biais de l'agrégation des plaquettes, quels seraient les effets d'une supplémentation chez les fumeurs sur la fréquence des maladies cardiovasculaires ?

Le but est donc d'investiguer le rôle des vitamines C, E et Béta carotène dans la protection des lipoprotéines plasmatiques et de la fonction plaquettaire contre les effets nocifs de la fumée de cigarettes.

Une étude(17-) sur ces faits montre que l'effet de la supplémentation en vitamine E sur l'augmentation de la résistance des LDL isolées à la peroxydation lipidique est net. L'observation d'une épargne de la vitamine E dans les LDL qui deviennent de ce fait moins susceptibles à l'oxydation a été conclue.

La vitamine E protègerait les lipoprotéines de la peroxydation, préviendrait leur reconnaissance par les récepteurs des macrophages et les rendrait donc moins athérogènes.

Afin d'étudier l'efficacité de la supplémentation en vitamines antioxydantes dans la protection des LDL contre le stress oxydatif du tabac, des chercheurs(21-) ont enrichi des LDL en vitamine E et élucidé cet effet :

la vitamine E est localisée dans la chaîne externe des LDL avec le noyau chromane orienté vers la phase aqueuse(les LDL sont des protéines formées d'esters du cholestérol et de triglycérides à l'intérieur et d'une monocouche de phospholipides et de cholestérol libre à l'extérieur).

Chaque LDL contient environ 6 molécules d'alpha tocophérol ; la résistance relative des LDL à la peroxydation lipidique serait due à la présence de vitamine E dans la particule.

Les résultats donnent une protection considérable contre la peroxydation lipidique des LDL par la vitamine E et les caroténoïdes.

En ce qui concerne l'agrégabilité plaquettaire, la supplémentation en vitamines antioxydantes la diminue et la libération des produits de sécrétion des plaquettes est ralentie elle aussi.

Le taux des prostacyclines s'élève dans l'aorte des animaux de laboratoire quand ils ont été supplémentés.

L'alpha tocophérol est un inhibiteur des réactions de libération des plaquettes. Une démonstration directe de cet effet peut être obtenue en mesurant l'aggrégation des plaquettes et la libération d'Adénosine Tri Phosphate (ATP) simultanément induite par l'épinéphrine.

La libération des produits de sécrétion des plaquettes est inhibée de façon dose dépendante par l'alpha tocophérol.

Une supplémentation à long terme avec une combinaison de vitamines C, E et Béta carotène chez des personnes ayant un statut bas en ces vitamines antioxydantes diminue les peroxydes lipidiques sériques, diminue l'activation des plaquettes et leur agrégabilité induite par l'ADP, diminue la production de thromboxane A2 des plaquettes.

CONCLUSION DE CET EXEMPLE :

Les études épidémiologiques ont impliqué le rôle de la fumée de cigarettes dans les pathologies cardiovasculaires.

D'autres études ont réellement montré que ces pathologies appartiennent aux pathologies radicalaires : un processus qui met en jeu des radicaux libres de la fumée et ceux générés par la fumée est découvert comme étant un des mécanismes athérogènes.

Les fumeurs ont un statut vitaminique, en particulier les vitamines antioxydantes bas versus celui des non fumeurs.

Le mécanisme par lequel la déficience en vitamine C, E et Béta carotène peut augmenter le risque de maladies coronariennes est essentiel.

Le rôle des plaquettes dans l'athérome est lui aussi essentiel : l'effet des radicaux libres peut être direct sur des paramètres qui favorisent le développement des maladies cardiovasculaires, les plaquettes jouant un rôle clé de paramètre intermédiaire.

La membrane des plaquettes subit la peroxydation lipidique qui aboutit à la cascade de réactions avec formation des radicaux libres et aussi libération de substances agrégantes vasoconstrictrices responsables de l'hyperagrégabilité des plaquettes tandis qu'une inhibition de la synthèse de composés antiagrégants est observée.

La formation de ces "dépôts" dans les artères n'est pas uniquement la conséquence de la fumée de cigarettes puisqu'elle ne joue qu'un rôle de facteur de risque à coté d'autres non négligeable tels que le patrimoine héréditaire, l'alimentation, l'alcool, le stress, la sédentarité... ou même plusieurs d'entre eux à la fois.

La prévention de ces pathologies cardiovasculaires est fondamentale, certains facteurs de risque peuvent être plus ou moins évités ou éliminés dans les habitudes de vie, le tabac en est un dont il est parfois difficile d'éradiquer.

IV SUPPLEMENTATION EN VITAMINES ANTIOXYDANTES

1- besoins augmentés chez les fumeurs :

Le statut en vitamines chez le fumeur est altéré par rapport au sujet normal qui a une alimentation équilibrée et diversifiée, qui ne fume pas, ne boit pas. L'individu normal a un apport quotidien suffisant pour ne pas voir se développer des signes de subdéficit ou de déficit vrai.

Toutes les études montrent des taux plasmatiques, sériques bas en vitamines antioxydantes chez les fumeurs en comparaison aux non fumeurs.

La cause serait les effets nocifs de la fumée de tabac et/ ou de la phase particulaire du tabac de cigarettes associés ou non à des effets environnementaux, génétiques, alimentaires...

De plus, la prise alimentaire en vitamines antioxydantes est plus basse chez les fumeurs.

LA VITAMINE C :

Une étude(22-) a investi la validité d'utilisation d'un questionnaire sur la répartition des repas "food frequency questionnaire" afin de classer par catégories les fumeurs et les non fumeurs pour les vitamines antioxydantes d'une population d'hommes vivants au nord de Glasgow et Aberdeen. L'observation des résultats donne :

* une prise énergétique totale supérieure chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs(le pourcentage de l'énergie provenant des féculents est plus bas chez les fumeurs et celui provenant des sucres est plus élevé),

* une prise alimentaire, un taux en vitamine C, Béta carotène, vitamine E sériques significativement plus bas chez les fumeurs.

Avec l'intérêt grandissant dans la compréhension du rôle de ces vitamines dans le processus des maladies coronariennes, des cancers..., il est important de se rendre compte que la prise alimentaire doit être fixée et a un rôle primordial pour tenter d'éviter l'apparition de ces phénomènes.

Bien que des marqueurs biochimiques convenables ne soient réalisables pour tous les aliments, les valeurs sériques pour les vitamines sont reportées comme reflétant leur prise en dépit des inévitables bouleversements dûs aux variabilités individuelles(absorption, métabolisme...).

Les différences notables entre l'alimentation des fumeurs et des non fumeurs et un besoin accru en vitamines antioxydantes chez les fumeurs ont fait l'importance de fixer la validité de répartition des repas dans les 2 groupes.

Une prise augmentée de vitamine C chez les fumeurs est nécessaire pour amener les taux sériques à des taux dits normaux correspondant à ceux des non fumeurs.

En effet, la prise de vitamine C est entre 69 et 200 % plus basse chez les fumeurs par rapport à la Recommended Dietary Allowance (RDA).

Le pourcentage des fumeurs non supplémentés est multiplié par 2 et même 4 par rapport aux non fumeurs non supplémentés.

Ces données suggèrent que les fumeurs ont des besoins spéciaux en vitamines antioxydantes pour compenser les taux bas dus à un effet combiné d'une prise basse, de l'action des composants de la fumée, d'une biodisponibilité diminuée...

Les fumeurs, répétons le encore, ont des besoins différents en vitamines par rapport aux non fumeurs.

Ils devraient prendre au moins 40 mg en plus par jour de vitamine C quand on sait qu'un non fumeur en a besoin de 100 mg. Le taux moyen sanguin de vitamine C des fumeurs est d'environ 0, 2 mg/ dl plus bas que celui des non fumeurs pour une même prise de vitamine C.

Certains auteurs pensent à un besoin de 1, 4 à 2 fois plus grand chez les fumeurs pour compenser les taux abaissés.

En France, la RDA chez les fumeurs pour la vitamine C est de 120 mg par jour ; la RDA des non fumeurs étant de 80 mg par jour.

Cette RDA de l'acide ascorbique chez les fumeurs est récemment passée de 80 à 100 mg par jour aux Etats Unis (les non fumeurs ont toujours la même 80 mg par jour).

Pour déterminer si la nouvelle valeur de 100 mg est suffisante en vue de réduire les risques de concentration sérique basse en vitamine C, une étude a analysé la prise alimentaire et les concentrations sériques d'acide ascorbique chez environ 10 000 adultes (23-).

Seulement un petit pourcentage de fumeurs consommant plus de 200 mg de vitamine C par jour avaient une concentration sérique normale (égale à celle des non fumeurs) et un risque de taux bas en vitamine C équivalent à celui des non fumeurs ayant une consommation très inférieure aux 200 mg par jour.

Ce qui exige de la part des fumeurs un ou plusieurs changements diététiques majeurs.

Les buts de cette étude étaient de déterminer le taux d'acide ascorbique alimentaire nécessaire pour prévenir une concentration trop basse sérique des fumeurs, de déterminer la protection contre les taux sériques bas équivalents à ceux proposés par la RDA pour les non fumeurs, de déterminer le pourcentage de fumeurs qui ont une prise alimentaire basse en vitamine C.

Les résultats sont les suivants :

- + la concentration sérique en vitamine C augmente avec la prise croissante de cette vitamine chez les fumeurs et aussi chez les non fumeurs mais elle est toujours plus basse chez les fumeurs sauf s'ils consomment au moins 200 mg de vitamine C par jour, dans ce cas la concentration sérique est égale à celle des non fumeurs,

- + chez les personnes non supplémentées, le risque de déficience en vitamine C chez les fumeurs est de 33, 4 % contre 11, 4 % chez les non fumeurs,

- + plus de 50 % des non fumeurs consomment 60 mg/ jour de vitamine C
moins de 30 % des fumeurs consomment 100 mg/ jour de vitamine C
moins de 10 % des fumeurs consomment 200 mg/ jour de vitamine C,

- + environ 30 % des fumeurs se supplémentent.

Au vu de cette étude, la consommation journalière de vitamine C chez les fumeurs doit être d'au moins 200 mg,

Une RDA de 100 mg par jour en vitamine C serait inadéquate pour obtenir une protection contre un subdéficit en vitamine C chez les fumeurs,

Une prise alimentaire de 200 mg/ jour chez les fumeurs semble irréalisable, la supplémentation doit être basée sur un autre type.

La prise de vitamine C chez les fumeurs ne peut être effectuée par une augmentation de consommation d'aliments riches en vitamine C, des spécialités à base de vitamine C naturelle ou de synthèse sont à envisager ; fumer a une influence négative sur la consommation d'aliments à teneur élevée en vitamine C, il est extrêmement difficile de changer l'attitude et les habitudes alimentaires des fumeurs.

2- effets de suppléments :

La fumée de cigarettes provoque des lésions oxydatives pulmonaires.

Une thérapeutique possible implique une augmentation des protections antioxydantes au niveau de la structure alvéolaire. Les fumeurs doivent en effet augmenter leurs taux sériques en vitamines antioxydantes pour qu'ils deviennent comparables à ceux des non fumeurs.

Nous avons discuté sur la toxicité de la fumée de cigarettes au niveau pulmonaire : inflammation chronique, peroxydation lipidique..., au niveau artériel avec l'athérome.

La supplémentation en antioxydants chez les personnes avec un statut bas en vitamines C, E et Béta carotène a pour but de :

- = diminuer la peroxydation lipidique,
- = diminuer l'agrégation des plaquettes par diminution de production de thromboxane A₂,
- = diminuer la production de malondialdéhyde et autres aldéhydes toxiques dans le plasma,
- = diminuer la susceptibilité des LDL à l'oxydation chez les fumeurs,
- = diminuer le taux des nitrosamines cancérogènes.

a/ supplémentation en vitamine E :

De nombreuses études sur les animaux ont montré que le statut en vitamine E est déterminant dans la susceptibilité pulmonaire aux lésions par les oxydants présents dans la fumée et produits par les macrophages en réponse à la fumée.

Dans une étude (9-), les auteurs se proposent de déterminer les effets des oxydants dans le lavage bronchoalvéolaire de fumeurs et non fumeurs avant et après 3 semaines de supplémentation orale en vitamine E ; ils ont mis en évidence le rôle de la vitamine E dans la défense pulmonaire contre la fumée de cigarettes.

Le Docteur M Bechtold a suivi la production de pentane chez des groupes de rates exposées à la fumée de cigarettes, nourries avec une alimentation déficiente en vitamine E sur une période de plus de 1 an :

un groupe de rates sont nourries avec une alimentation contenant 1 % de cholestérol,

un groupe témoin avec une alimentation déficitaire en vitamine E,

un groupe avec une alimentation supplémentée ;

Avec l'idée qu'il existe des différences de stabilité des membranes et que ces différences montrent des membranes plus peroxydables chez les rates nourries avec le cholestérol.

Pendant cette période de 1 an, il n'existe pas de différences significatives entre les 2 groupes de rates dont l'alimentation est déficiente en vitamine E en mesurant la production de pentane par rapport au groupe supplémenté qui a une production de pentane dans l'air expiré plus basse.

Ce même médecin étudie la relation possible du système microsomal, le cytochrome P 450, avec la peroxydation lipidique.

Le tétrachlorure de carbone(CCl_4) est métabolisé par ce système en radical trichlorométhyle et le chloroforme est un produit du métabolisme.

Après injection intrapéritonéale de CCl_4 , des rats nourris avec une alimentation normale montrent une production 3 fois plus grande de pentane par rapport aux rats nourris avec une supplémentation en vitamine E.

Le taux basal d'hydrocarbures volatils dans l'air expiré des rats est plus bas chez les animaux supplémentés en vitamine E par rapport aux non supplémentés et les rats semblent plus protégés contre la peroxydation lipidique induite par CCl_4 .

Chez des jeunes fumeurs asymptomatiques, une déficience relative en vitamine E dans le liquide alvéolaire pourrait être corrigé par une supplémentation orale.

Normalement, l'organisation de la structure membranaire protège contre la peroxydation et contre les lésions des cellules pulmonaires. L'inhibition de la peroxydation par la vitamine E est en relation avec sa liaison aux complexes lipidiques insaturés et aux protéines structurales.

Des études sur animaux de laboratoire ont montré que des doses supplémentaires de vitamine E au dessus des prises usuelles sont en mesure de protéger les cellules des toxiques chimiques variables tels que la fumée de cigarettes. La déficience en vitamine E chez ces animaux augmente la susceptibilité à la toxicité provenant des oxydants tabagiques.

Chez l'adulte, des prises journalières de 200 mg (200 UI) à 2 g (2 000 UI) d'acétate d'alpha tocophérol ont déjà été prescrites. Les taux sanguins augmentent en quelques jours avec des doses de 100 mg et plus et les tissus accumulent la vitamine.

Une étude (24-) expose deux groupes de rats à une alimentation déficiente en vitamine E et à une supplémentation de 100 ppm de vitamine E pendant 4 à 8 semaines respectivement après un traitement précédent à la fumée de cigarettes. Sur 16 animaux déficients en vitamine E, 5 sont morts, Sur 13 animaux supplémentés en vitamine E, 1 est mort.

Une alimentation optimale stimule le système de défense et minimise les effets cellulaires et les dommages tissulaires causés par la fumée.

Il est donc probable qu'une alimentation inadéquate en composés riches en vitamine E élève la susceptibilité cellulaire à la fumée et donne lieu à un développement de maladies respiratoires ; la supplémentation en vitamine E couvrirait les effets nocifs de la fumée.

b/ supplémentation en vitamine C :

Nous rappellerons que la RDA en vitamine C est de 120 mg par jour chez les fumeurs et de 80 mg par jour chez les sujets "normaux" français.

L'intensité de l'intoxication tabagique chronique influence l'ascorbémie.

Une étude rapporte les effets d'une prise de 1 gramme de vitamine C chez des fumeurs et des non fumeurs (25-).

L'ascorbémie des fumeurs est nettement augmentée par le traitement mais les chiffres maximums obtenus restent inférieurs à ceux des non fumeurs.

Chez ces derniers, l'ascension atteint son taux maximum du 5ème au 10ème jour de traitement puis diminue lentement tandis que chez les fumeurs, le pic est plus précoce, moins élevé et éphémère avec diminution de l'ascorbémie plus précoce et plus marquée.

Plus le nombre de cigarettes fumées est important, plus basse est l'ascorbémie et moins stable est son devenir.

Quand les auteurs passent l'épreuve de charge de 1 g à 0, 5 g par jour, les résultats sont semblables et 0, 5 g par jour semble nécessaire et suffisant dans la plupart des cas.

L'apport doit être d'autant plus important et prolongé que l'intoxication par le tabac est élevée et ancienne.

Une prise supplémentaire de vitamine C corrigerait les taux sériques bas chez les fumeurs.

Environ 130 mg par jour de vitamine C correspondraient aux besoins nécessaires pour surmonter les dommages et lésions causés par les radicaux libres.

Bien que la méthode la plus simple et la plus utopique pour amener le taux de vitamine C des fumeurs à la normale serait d'arrêter de fumer, l'augmentation de la consommation de vitamine C aurait un rôle bénéfique quand l'arrêt de fumer est impossible.

Les anciens fumeurs ont des taux d'acide ascorbique sériques intermédiaires entre ceux des non fumeurs et des fumeurs.

Ce qui rend compte que les effets du tabac continuent même après le sevrage.

L'amélioration du statut en acide ascorbique par la supplémentation du fumeur est démontrée ;
Plusieurs rapports ont indiqué des taux augmentés de vitamine C dans le sang et l'urine des fumeurs par supplémentation en vitamine C.

Pelletier(4-) a évalué les taux de vitamine C dans le sang avant et après saturation pendant 5 jours avec 2, 2 g de vitamine C. Les fumeurs avaient initialement des taux sanguins plus bas de vitamine C par rapport aux non fumeurs. La supplémentation pendant 10 jours avec 1 g de vitamine C augmente l'ascorbémie des fumeurs et les valeurs tendent à revenir à un taux subnormal lorsque la supplémentation cesse. Les taux plasmatiques en vitamine C des fumeurs prenant une supplémentation de 500 à 2 000 mg par jour étaient plus hauts que ceux des fumeurs non supplémentés.

Un supplément adéquat en vitamine C par l'alimentation ou par une prise autre pourrait assurer des taux sanguins satisfaisants pour combler le subdéficit en vitamine C.

La fumée de cigarettes contient de nombreux toxiques responsables d'effets dangereux tandis que la vitamine C est connue comme agent détoxifiant en piègeant les radicaux libres de la fumée.

La vitamine C joue aussi un rôle fondamental contre la toxicité de l'acétaldéhyde.

Cette protection a été étudiée(13-) chez des rats par ingestion de vitamine C précédant l'intubation orale d'une dose létale standardisée d'acétaldéhyde.

La vitamine C a montré une protection modérée en 72 heures.

La protection des rats contre la synergie létale de l'acétaldéhyde et de la nicotine fut aussi démontrée par prétraitement oral de vitamine C.

La vitamine C est également protectrice contre la toxicité de l'acroléine, irritant bronchique, du formaldéhyde.

Cette vitamine agirait directement contre ces toxiques ou indirectement contre l'excès de libération de catécholamines et corticostéroïdes induite par de tels toxiques.

La vitamine C protègerait les fumeurs contre les dommages causés par les oxydants présents dans la fumée et produits par l'intermédiaire de celle ci ;

La vitamine C aurait un effet aigu sur les changements induits par la fumée : bronchoconstriction, augmentation de pression artérielle...

Une personne qui fume 1 paquet de cigarettes par jour souffrirait de variation des fonctions de l'organisme pendant 10 à 12 heures dans la journée.

c/ supplémentation en Béta carotène :

Le statut des fumeurs est lui aussi perturbé pour le Béta carotène.

Leur concentration sérique en Béta carotène est diminuée par rapport aux non fumeurs et les ex-fumeurs ont une concentration intermédiaire entre les fumeurs et les non fumeurs.

Le taux de Béta carotène dans le sang est inversement proportionnel à la consommation de cigarettes : plus le nombre de cigarettes est grand, plus cette concentration est basse.

Il est à remarquer que les fumeurs qui boivent(c'est très souvent le cas) ont une concentration sérique en Béta carotène encore plus basse que les fumeurs non "buveurs".

La concentration sérique en Béta carotène augmente significativement avec l'augmentation des prises de végétaux jaunes et verts et de fruits riches en cette vitamine(Cf annexe 10).

Les caroténoïdes alimentaires sont convertis en rétinol déjà au niveau de l'estomac.

Les adultes habitués à fumer seraient dans un état activé de consommation du rétinol et de conversion du Béta carotène en rétinol.

Les fumeurs ont une prise alimentaire, comme pour les autres vitamines, plus basse et/ ou une absorption perturbée pour les vitamines en général.

Une étude japonnais(10-) sur les relations entre le taux sérique en Béta carotène et fumer est investiguée.

Les habitudes alimentaires des sujets sont prises en compte par un questionnaire sur l'alimentation concernant les végétaux, les fruits et les algues.

Chez les fumeurs, les auteurs n'ont noté aucune différence significative sur la prise d'aliments riches en Béta carotène en comparaison avec les non fumeurs et les ex- fumeurs.

Par contre, les fumeuses ont une consommation très diminuée en ces aliments.

Malgré cela, la prise supplémentaire en Béta carotène dans tous les groupes montre une corrélation positive avec la concentration sérique de la vitamine dans les 2 sexes.

Cette étude est intéressante dans le sens d'une autre vision de population qui a des habitudes très différentes de celles des caucasiens, mais ne peut être prise en comparaison(on compare des choses comparables) puisque les algues n'appartiennent pas à nos plats de tous les jours et à forciiori à ceux des fumeurs!

La prise augmentée de Béta carotène est associée à un risque diminué de cancers du poumon lié à la fumée.

Le taux sérique en Béta carotène est plus bas chez des patients cancéreux par rapport à des sujets contrôles en bonne santé.

Une étude à ce propos(26-) a pour but de présenter des résultats sur plus de mille patients atteints de cancers pulmonaires divers(carcinomes à petites cellules, carcinomes squameux, adénocarcinomes...) en comparaison à des sujets contrôles sains en Louisiane concernant un questionnaire sur l'alimentation, l'utilisation du tabac, l'occupation, la résidence, des maladies éventuelles, l'histoire familiale...

La conclusion qui ressort et qui nous intéresse donne une relation inverse entre la prise de Béta carotène et le risque de cancers pulmonaires liés au tabac.

3- un exemple de supplémentation chez le fumeur :

Supplémenter les fumeurs en vitamines antioxydantes est quasi obligatoire.

Les médecins et les pharmaciens ont un rôle clé dans ce domaine en ce qui concerne la communication avec les fumeurs particulièrement. Le conseil est essentiel.

Nous avons eu l'occasion de voir que l'alimentation en temps que supplémentation reste une thérapeutique impossible puisque rares sont les fumeurs qui veulent changer leurs habitudes diététiques non appropriées.

Il reste donc la possibilité de prescrire de la part des médecins et de conseiller de la part des pharmaciens des spécialités à base de vitamine C, de vitamine E, de Béta carotène seuls ou ensembles sous forme de complexes vitaminiques antioxydants en vue de prévenir les dommages causés par le tabac.

La correction et la prévention des subcarences vitaminiques du fumeur constituent des indications classiques et incontestables.

Dans le cas où les médecins sont convaincus de l'utilité des traitements vitaminiques, ils hésitent parfois à faire porter la charge financière à leurs patients, les médecins prévoyant une non observance du traitement.

La prescription des vitamines est en effet en recul depuis le déremboursement décidé en 1987 par le Ministre de la santé.

Toutefois, le médecin et le pharmacien restent les seuls à pouvoir dépister les déficits vitaminiques et les corriger en prescrivant ou conseillant une vitaminothérapie adéquate.

En dehors des spécialités médicamenteuses à savoir le TOCO 500(R), EPHYNAL(R) (acétate d'alpha tocophérol), la LAROSCORBINE(R) (acide ascorbique), PHENORO(R)...., il existe des mélanges à teneur garantie en vitamines antioxydantes : nous choisirons le détail de ECEROLA Protect(R), un produit diététique à teneur garantie en vitamines C, E et Béta carotène.

L'analyse pour 100 g de produit est la suivante :

provitamine A	36, 8	mg
vitamine C	5 019	mg
vitamine E	845	mg

(annexe 11)

Un comprimé d'ECEROLA Protect(R) fournit :
200 mg de vitamine C
50 UI de vitamine E
2 000 UI d'activité vitaminique A.

Un comprimé par jour couvre ainsi les besoins accrus en vitamines antioxydantes car l'alimentation du fumeur en est pauvre, elle est déséquilibrée ou le peu de vitamines présentes dans l'alimentation sont détruites par la cuisson, la conservation des denrées.

V CONCLUSION GENERALE :

Le tabac de cigarettes a une toxicité radicalaire certaine.

Le rôle des vitamines antioxydantes est démontré dans la prévention des lésions radicalaires, aussi diverses soient elles.

Les mécanismes protecteurs non enzymatiques sont "dépassés" par une activité accrue contre les radicaux libres présents dans la fumée et générés par la fumée.

La production exogène des radicaux libres par le tabac aurait un rôle incontestable dans le développement et l'étendue de certaines maladies telles que les cancers, les maladies pulmonaires, l'athérosclérose...

Une supplémentation est indispensable aussi bien dans un but préventif que curatif envers ces lésions oxydatives.

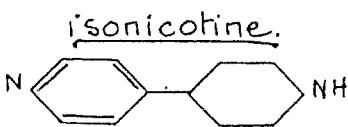
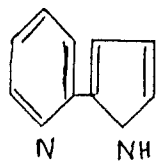
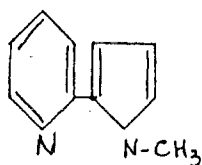
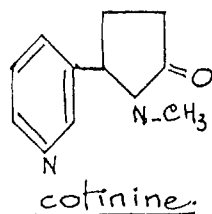
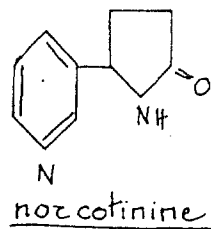
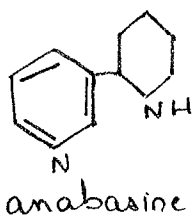
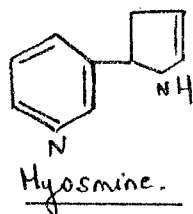
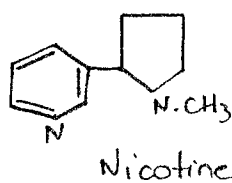
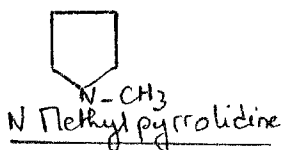
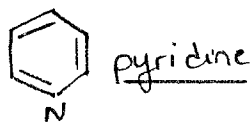
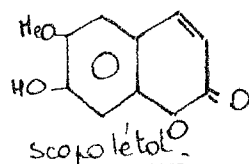
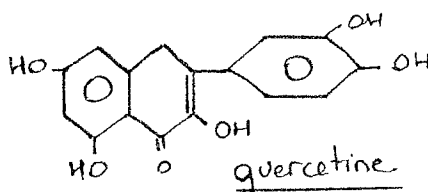
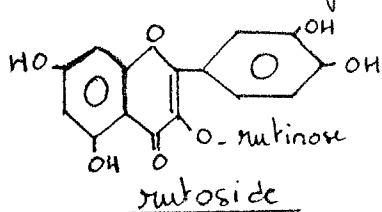
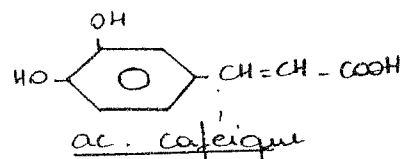
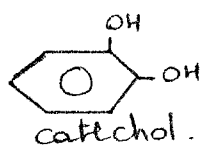
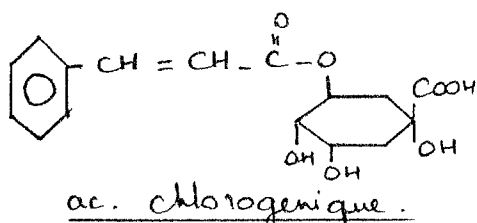
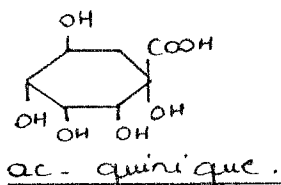
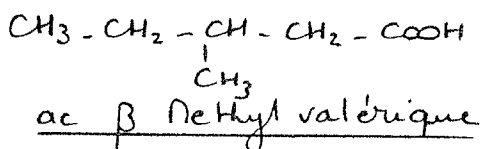
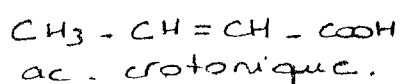
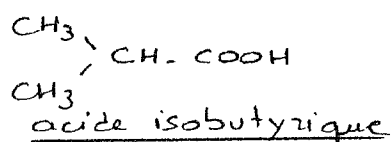
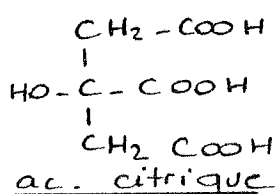
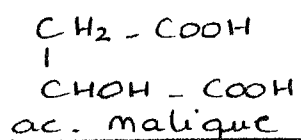
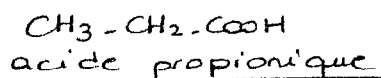
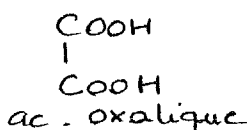
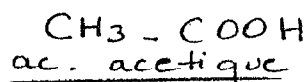
Cette supplémentation peut être dirigée vers une prise quotidienne de mélanges de vitamines adaptés.

Nous ne pouvons parler de vitamines antioxydantes seulement sans déboucher sur les systèmes de défense enzymatique : la Glutathion peroxydase, les Catalases, les Superoxydes Dismutases et les oligo éléments tels que le Sélénium, le Zinc.

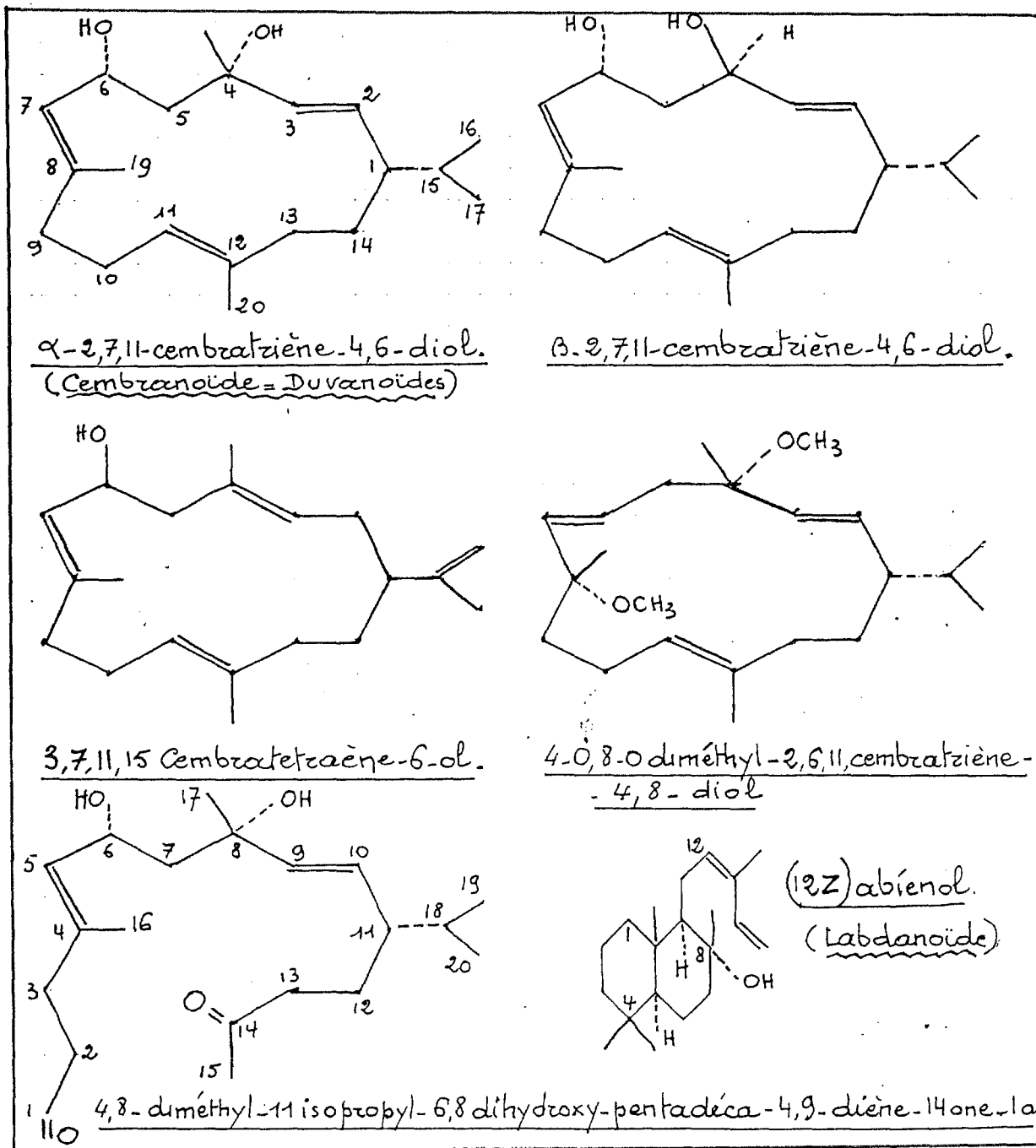
Fumer reste une habitude incontrôlable ; malgré les efforts d'information et la connaissance des maladies liées à la cigarette chez les fumeurs, l'arrêt est exceptionnel.

La supplémentation ne devrait pas être exceptionnelle mais connue et pratiquée par tous les fumeurs.

ANNEXE 1



ANNEXE 2



ANNEXE 3

Constituants

Toluène + o-xylène
m-xylène
3-Hydroxy-2 butanone
1-Hydroxy-2 propanone
6-Méthyl-5 heptène-2 one
4-Hydroxy-4 méthyl-2 pen-
tanone
acide acétique.
2-Fuzaldéhyde
Benzaldéhyde
Acide propionique
Acide isobutyrique
Protoanémone-(2,4-Penta-
diène-4-olide
4- Butanoliide

Alcool furfurylique
Acide isovalérique
2-Butène-4-olide
Solanone
Acide crotonique
Acide -méthylvalérique
Acide caproïque
Nicotine
Alcool benzylique
Alcool 2-Phényléthylique
2-Pyrrolylméthylcétone
Neophytadiène
Megastigmatriènone
(Témoin interne : acide
(Méthylmyristique

ANNEXE 4

Constituant

C2-Benzene
C2-Benzene
Limonene
Isoamyl alcohol
4-Ethyltoluene
2-Methyltetrahydrofuran-3-one
3-Hydroxy-2-butanone
1-Hydroxy-2-propanone
6-Methyl-5-hepten-2-one
4-Hydroxy-4-methyl-2-pentanone
Acetic acid
2-Furaldehyde
2-Acetylfuran
Benzaldehyde
Propionic acid
Isobutyric acid
5-Methylfurfural
2,4-Pentadien-4-olide
4-Butanolide
Butanoic acid
Furfuryl alcohol
3-Methylbutanoic acid
Benzyl acetate
2-Buten-4-olide
Pentanoic acid
Solanone
2-Butenoic acid
2-Methylpentanoic acid
E-Damascone
Damascenone
Nicotine
Hexanoic acid
Geranyl acetone
Benzyl alcohol
2-Phenylethanol
2,6 Di-*tert*-butyl-4-methyl phenol
2-Acetylpyrrole
Neophytadiene
Formylpyrrole
Megastigmatrienone
Megastigmatrienone
Dihydroactinidiolide



ANNEXE 5

Constituants chimiques de la phase gazeuse de la fumée de cigarette

Type (nombre minimum de constituants)	Constituants les plus importants			
	composé	quantité		
		mg/cig	µg/cig	ng/cig
gaz inorganiques (15)	azote	295		
	oxygène	67		
	anhydride carbonique	68		
	monoxyde de carbone	16		
	argon	5		
	hydrogène oxyde		700	
	nitrique		300	
	acide cyanhydrique		300	
	acide sulfhydrique		90	
	ammoniac		100	
	alkanes (17)	méthane		800
	alkènes (41)	éthylène		160
		isoprène		400
alkynes (5)	acétylène		25	
hydrocarbures cycliques (12)	cyclohexane		300	
hydrocarbures aromatiques (17)	toluène		80	
	chlorure de méthyle		160	
organohalogènes (6)	méthanol		180	
	aldéhydes (18)	acétaldéhyde		900
alcools (7)	formol		30	
	acroléine		70	
	aldéhydes (18)	acétone		350
	esters (14)	buténone		30
	formiate de méthyle		30	
hétérocycles oxygénés (10)	acétate de vinyle		400	
	2-méthyl-furane		50	
nitriles (13)	acétonitrile		140	
	nitrosamines (4)	diméthyl-nitrosamine		80
amines divers	méthylamine		4	
	hydrazine		30	
	chlorure de vinyle		25	
	nitrate de méthyle		500	
	eau	6		

ANNEXE 6

Constituants majoritaires de la phase particulaire de la fumée de cigarette

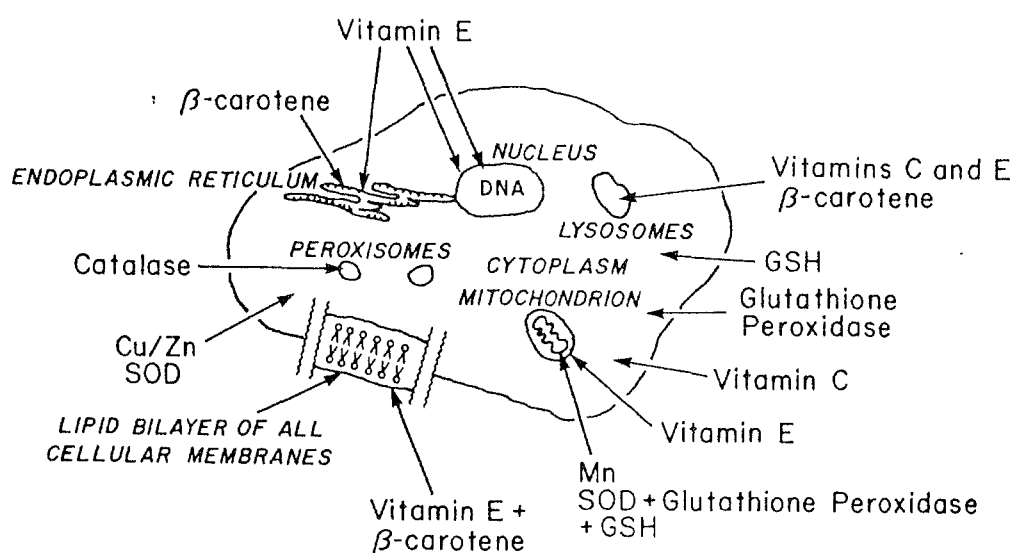
Classe chimique	Quantité (mg/cig)
Eau	6.0
Glycols	3.0
Alcaloïdes (nicotine et dérivés)	1.6
Terpénoïdes	1.5
Acides carboxyliques	1.2
Cires (alkanes nC31)	1.2
Phénols (catéchine, crésols, hydroquinone)	0.6
Aldéhydes (furfural, benzaldéhyde)	0.5
Phytostérols (stigmastérol)	0.2

Constituants minoritaires de la phase particulaire de la fumée de cigarette

Classe chimique	Quantité (µg/cig)
<i>Hydrocarbures aromatiques</i>	
Naphtalène	3
Phénanthrène	0.4
Pyrène	0.1
Fluoranthène	0.1
Benzo(a)pyrène	0.02
<i>Amines aromatiques</i>	
Indole	15
Pyridine	40
Quinoléine	2
Anilines	0.2
Naphtylamines	0.005
Nitrosamines non-alcaloïdiques	1.5
Nitrosornicotine	0.5
Nitrosoanatabine	1.5
<i>Substances inorganiques</i>	
Nickel	0.1
Cadmium	0.1

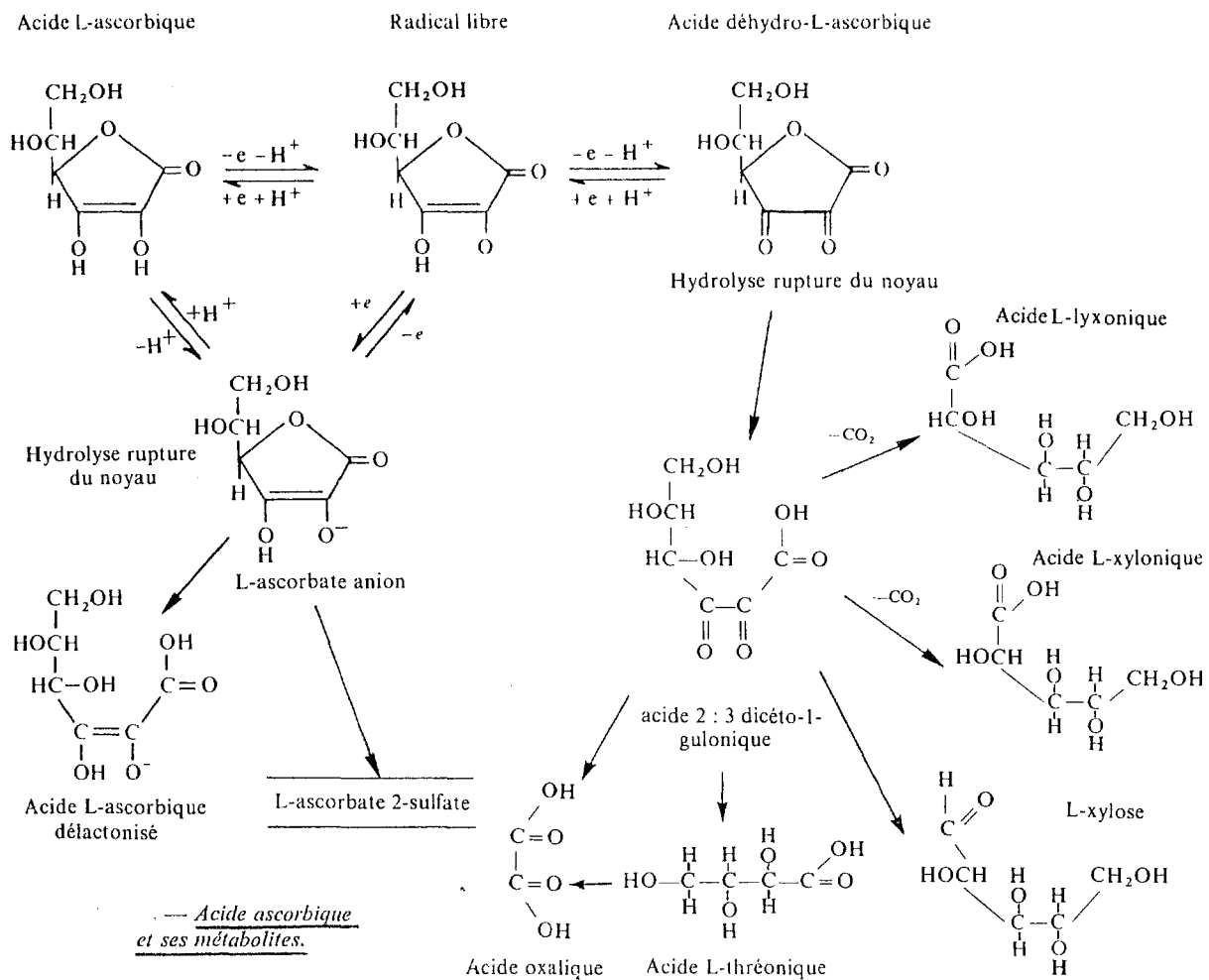
J Pharm Belg, 1983, 38(3), 172-180.

ANNEXE 7

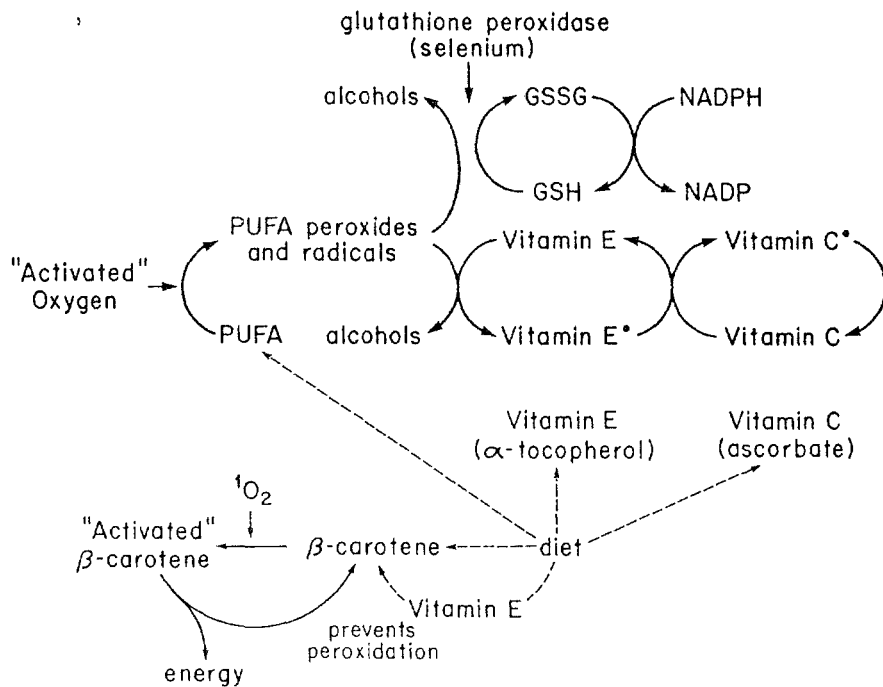


Protection antioxydante dans la cellule.

ANNEXE 8



ANNEXE 9



Interactions des micronutriments dans le système de défense antioxydant.

Freeb Journal, 1987, 1(6), 441-445.

ANNEXE 10

β -Carotène
($\mu\text{g}/100\text{ g}$)

Fruits

Melon frais	3 420
Abricot frais	2 790
Pêche jaune fraîche	880
Orange fraîche	60

Légumes

Carotte fraîche	12 000
Épinard frais	9 420
Persil	8 320
Patate douce	7 700
Pomme de terre	20

Céréales

Maïs	400
------	-----

Teneur en β Carotène pour 100 g de
substances comestibles -

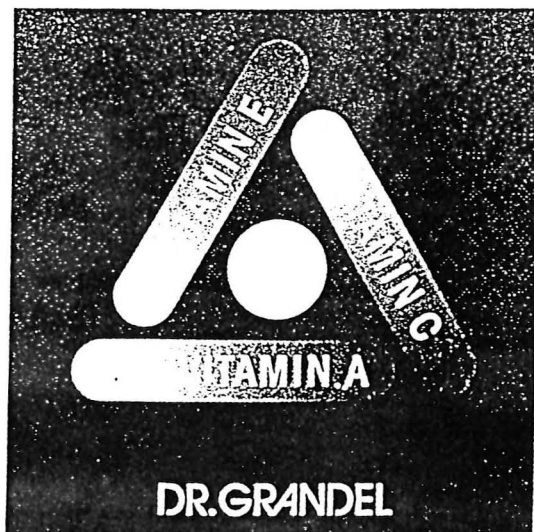
ANNEXE 11

ECEROLA protect

La formule vitaminique protectrice

Vitamine E
Vitamine C
Pro-Vitamine A

ECEROLA®
P R O T E C T



ECEROLA®
P R O T E C T

COMPOSITION :

Poudre Acérola
Vitamine C-Dextrose-
Extraits de cassis et de
cynorrhodon, extrait de
pêche-Arômes naturels
-Beta carotène-
Provitamine, Vitamine E
-Agent liant stéarate,
lactoflavine.

ANALYSE pour 100 g :

Protides 0,55 %
Lipides 1,68 %
Glucides 96,01 %
Valeur calorique :
401 Kcal (1680 kJ)
Teneur garantie en
vitamine :
Provitamine A
(carotène) ... 36,8 mg
Vitamine C.. 5019 mg
Vitamine E.... 845 mg

POIDS NET : 60 g e

PRODUITS DIETETIQUES A
TENEUR GARANTIE EN
VITAMINES A-E-C

BIBLIOGRAPHIE

Nous numérotions les références qui ont servies à *décrire* certains articles dans l'ordre d'apparition de cet exposé. Les autres références appartiennent à une liste alphabétique non numérotée.

- 1- LENTZ P.E., DI LUZIO N.R.
Peroxidation of lipids in alveolar macrophages
Arch Environ Health, 1974, 28(9), 279-282.
- 2- SMITH J.L.
The impact of smoking on serum vitamin C levels
Federation proceeding, 1984, 43(4), 861.
- 3- CHOW C.K., AIRRIESS G.R., CHEN L. and CHANGCHIT C.
Vitamin C levels in the tissues of cigarette smoked guinea pigs and rats
Annals New York Academy of Sciences, 1987, 49, 467-469.
- 4- PELLETIER Omer
Vitamin C and cigarette smokers
Annals New York Academy of Sciences, 1975, 258, 156-168.
- 5- SMITH J.L. and HODGES R.E.
Serum levels of vitamin C in relation to dietary and supplemental intake of vitamin C in smokers and non smokers
Annals New York Academy of Sciences, 1987, 498, 144-152.
- 6- SCHECTMAN G., BYRD J.C. and GRUCHOW H.W.
The influence of smoking and vitamin C status in adults
Am J of Public Health, 1989, 79(2), 158-162.
- 7- MURATA A., SHIRAIISHI I., FUKUSAKI K., KITAHARA T., HARADA Y
Lower levels of vitamin C in plasma and urine of Japanese male smokers
Int J Vit Nut Res, 1989, 59, 184-189.
- 8- CHOW C.K., THAKER R.R., CHANGCHIT C., BRIDGES R.B., REHM S.R., HUMBLE J. and TURBEK J.
Lower levels of vitamin C and carotens in plasma of cigarette smokers
Journal of American College of Nutrition, 1986, 5, 305-312.

9- PACHT E.R., KASEKI H., MOHAMMED J.R., CORNWELL D.G.
Deficiency of vitamin E in the alveolar fluid of cigarette smokers
J Clin Invest, 1986, 77(3), 789-796.

10- AOKI K. et al
Smoking, alcohol drinking and serum carotenoids levels
Jpn J Cancer Res, 1987, 78, 1049-1056.

11- ITO Y., MINOHARA M. and OTANI M.
Effect of alcohol drinking and cigarette smoking on serum alpha and beta caroten concentrations in healthy adults
Japanese J of Hygiene, 1989, 44(2), 607-614.

12- Am Rev Res Dis, 1973, 108, 1279-1282.

13- SPRINCE H., PARKER C.M., SMITH G.G. and GONZALES L.J.
Protective action of ascorbic acid and sulfur compounds against acetaldehyde toxicity : implications in alcoholism and smoking
Agents and Actions, 1975, 5(2), 164-173.

14- KRINSKI N.I.
Antioxidant fonction of carotenoids
Free Rad Biol Med, 1989, 7, 617-635.

15- MACHLIN L. and EDDA G.
Interactions of vitamin E with vitamin C, vitamin B12 and zinc
Annals New York Academy of Sciences, 1980, 355, 98-108.

16- URBACH et al
Exp Med Surg, 1981, 10, 7-20.

17- ESTERBAUER H., DIEBER-ROTHENEDER M., STRIEGL G. and WAEG G
Role of vitamin E in preventing the oxidation of Low Density Lipoprotein
Am J Clin Nutr, 1991, 53, 314S-321S.

18- JURGENS G., HOFF H.F., CHISOLM G.M. and ESTERBAUER H.
Modification of human serum Low Density Lipoprotein by oxidation. Characterisation and pathophysiological implication
Chem Phys Lipids, 1987, 45, 315-336.

19- SARAH A.
La fumée de cigarettes inhibe la formation des prostacyclines
La presse médicale, 1983, 12(36), 2221.

20- TOIVANEN J., YLIKORKALA O. and VIINIKKA L.
Effects of smoking and nicotine on human prostacyclin and thromboxan production in vivo and in vitro
Toxicology and applied pharmacology, 1986, 82, 301-306. 108-

21- HOSHINO E., SHARIFF R., VANGOSSUM A., ALLARD J.P., PICHARD C., KURIAN R. and JEE JEEBHOY K.N.
Vitamin E suppresses increased lipid peroxidation in cigarette smokers
J of Parenteral and Enteral Nutrition, 1990, 14(3), 300-305.

22- BOLTON SMITH C., CASEY C.E., GEY K.F., SMITH W.C.S. and TUNSTALL PEDDE H.
Antioxidant vitamin intakes assessed using a food frequency questionnaire : correlation with biochemical status in smokers and non smokers
British Journal of Nutrition, 1991, 65, 337-346.

23- SCHECTMAN G., BYRD J.C. and HOFFMANN R.
Ascorbic acid requirements for smokers : analysis of a population survey
Am J Clin Nutr, 1991, 53, 1466-1470.

24- CHOW C.K.
Dietary vitamin E and cellular susceptibility to cigarette smoking
New York Academy of Sciences, 1982, 393, 426-436.

25- DURAND C.H., AUDINOT M. et FRAJDENRAJCH S.
Hypovitaminose C latente et tabac
Concours Médical, 1962, 3, 4801-4806.

26- FONTHAM et al
Cancer, 1988, 62, 2267-2273.

ANGENOT L.
Composition chimique de la fumée de tabac
J Pharm Belg, 1983, 38(3), 172-180.

BIERI J.G., CORASH L. and Van S HUBBAR D.
Medical progress : medical uses of vitamin E
The New England Journal of Medicine, 1983, 308(18), 1063-1071.

BOUZOM J.
Traitement des carences en vitamines
Evolution de la place des vitamines en thérapeutique
Cah Nutr Diet, 1991, 26(1), 71-72.

BURTON G.W. and INGOLD K.U.
Beta carotene : an unusual type of lipid antioxidant
Science, 1984, 224(4649), 569-573.

- CHRETIEN J.
La fumée de tabac : principaux mécanismes de toxicité
Bull Europ Physiopath Resp, 1981, 17(2), 135-144.
- CORDIER J.F.
Oxidant antioxidant balance
Bull Europ Physiopath Resp, 1987, 23, 273-274.
- DEL MAESTRO R.F.
An approach to free radicals in medicine and biology
Acta Physiol Scand, 1980, 492S, 153-168.
- DOELMAN J.A. and BAST A.
Oxygen radicals in lung pathology
Free Radical Biology and Medicine, 1990, 9, 381-400.
- DUTHIE G.G., ARTHUR J.R. and JAMES P.T.
Effect of smoking and vitamin E on blood antioxidant status
Am J Clin Nutr, 1991, 53, 1061S-1063S.
- FANTONE J.C. and WARD P.A.
Role of oxygen derived free radicals and metabolites in
leukocyte dependant inflammatory reactions
Am J Pathol, 1982, 107(3), 397-418.
- GREEN J.
Vitamin E and the biological antioxidant theory
Annals New York Academy of Sciences, 1972, 203, 29-44.
- GUILLERM R.
La fumée de tabac : composition et effets physiopathologiques
Revue du Praticien, 1978, 28(19), 1399-1407.
- GUPTA M.P., KHANDUJA K.L. and SHARMA R.P.
Effect of cigarette smoke inhalation on antioxidant enzymes
and lipid peroxidation in the rat
Toxicology Letters, 1988, 41, 107-114.
- HARADA T., MAITA K., NAKASHIMA N., ODANAKA Y. and SHIRASU Y.
Quantitative studies of biological responses in hamsters
exposed to tobacco smoke and effects of vitamin C supplement
on smoke inhalation toxicity
Jpn J Vet Sci, 1983, 45(5), 613-626.
- HARATS D., BEN NAIM M., DABACH Y., HOLLANDER G., HAVIVI E.,
STEIN O. and STEIN Y.
Effect of vitamin C and E supplementation on susceptibility of
plasma lipoproteins to peroxidation induced by acute smoking
Atherosclerosis, 1990, 85(1), 47-54.

- HENRY M., MARECHI J.P.
Nouveautés concernant la vitamine E
Med et Nut, 1982, 6, 377-384.
- HIRSCH A.
Le tabac
La Revue du Praticien, 1976, 26(33), 2313-2328.
- HURSTEL O.
La consommation de vitamines en France
Cah Nutr Diet, 1991, 26(1), 73-76.
- HOUSSET B. et JUNOD A.
Toxicité pulmonaire des radicaux libres de l'oxygène
Rev Fr Mal Resp, 1983, 11, 3-17.
- KEITH R.E. and MOSSHOLDER S.B.
Ascorbic acid status of smoking and non smoking adolescent females
Int J Vit Nut Res, 1986, 56, 363-366.
- LEIBOVITZ B.E. and SIEGEL B.V.
Aspects of free radical reactions in biological systems
Aging
J of Gerontology, 1980, 35(1), 45-56.
- MAC GOWAN et al
Ascorbic acid content and accumulation by alveolar macrophages from cigarette smokers and non smokers
J Lab Clin Med, 1984, 104(1), 127-134.
- MERGENS W.J.
Efficacy of vitamin E to prevent nitrosamine formation
New York Academy of Sciences, 1982, 393, 61-69.
- MURATA A.
Smoking and vitamin C
World Rev Nutr Diet, 1991, 64, 31-57.
- NIKI E.
Interaction of ascorbate and alpha tocopherol
Annals New York Academy of Sciences, 1987, 498, 186-199.
- PANGANAMALA R.V. and CORNWELL D.G.
The effects of vitamin E on arachidonic acid metabolism
Annals New York Academy of Sciences, 1982, 393, 376-391.
- PRETET S.
Les composants du tabac
Impact le praticien P.P.P., 1986, 109, 7-11.

PRYOR W.A., CHURCH D.F., EVANS M.D., RICE W.Y. Jr and HAYES J.R.

A comparison of the free radical chemistry of tobacco burning cigarettes and cigarettes that only heat tobacco
Free Radical Biology and Medicine, 1990, 8, 275-279.

PRYOR W.A., HALEY B.J., PREMOVIC P.I. and CHURCH D.F.
The radicals in cigarette tar : their nature and suggested physiological implications
Science, 1983, 220, 425-427.

SALONEN J.T. et al
Effects on antioxidant supplementation on platelet functions : a randomized pair matched, placebo controlled, double blind trial in men with low antioxidant status
Am J Clin Nutr, 1991, 53, 1222-1229.

SALTIEL J.C.
Les risques du tabac
Revue du praticien, 1978, 28(19), 1407-1420.

STEINER M. and MOWER R.
Mechanism of action of vitamin E on platelet function
New York Academy of Sciences, 1982, 393, 289-299.

TAPPEL A.L.
Vitamin E and free radical peroxidation of lipids
Annals New York Academy of Sciences, 1972, 203, 12-28.

TAPPEL A.L.
Vitamin E and selenium protection from in vivo lipid peroxidation
Annals New York Academy of Sciences, 1980, 355, 18-31.

TAPPEL A.L. and DILLARD C.J.
In vivo lipid peroxidation : measurement via exhaled pentane and protection by vitamin E
Federation Proceedings, 1981, 40(2), 174-178.

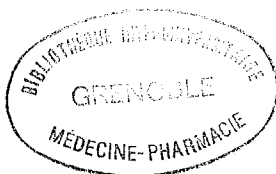
THERON A.J., RICHARDS G.A., VAN RENSBERG A.J., VAN DER MERWE C.A. and ANDERSON R.
Investigation of the role of phagocytes and antioxidant nutrients in oxidation stress mediated by cigarette smoke
Int J Vit Nutr Res, 1990, 60, 261-266.

THESE PHARMACIE GABARD Sylvie, Nantes, 1987
Relations tabac/ vitamine C : Conséquences physiopathologiques

THESE PHARMACIE LATURAZE F., Grenoble, 1985
Le tabac : modifications et désordres biologiques engendrés par le tabagisme(pathologies cancéreuses exclues).

THESE PHARMACIE SCHMUCK Anne, Grenoble, 1992
Carence en zinc et peroxydation lipidique chez le rat Wistar :
défenses antiradicalaires et étude in vitro de la captation
des LDL par le macrophage P 388 D1.

WITHIN J.C., GORDON R.K., CORWIN L.M. and SIMONS E.R.
The effect of vitamin E deficiency on some platelet membrane
properties
Journal of lipid research, 1982, 23, 276-282.



AUTORISATION D'IMPRESSION ET DE SOUTENANCE

De la Thèse dont l'intitulé est : CIGARETTES et
VITAMINES ANTI OXYDANTES :
(vitamine C, vitamine E et Bêta Carotène)

CANDIDAT : M^{elle} FEJOZ Christine

VU

GRENOBLE, le 10/11/1992

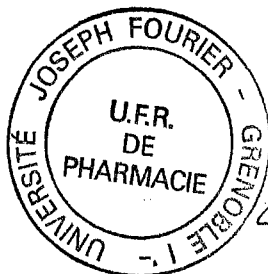
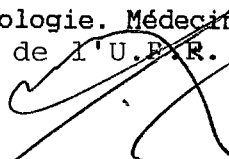
Le Président du Jury



VU

GRENOBLE, le 16/11/1992

P/ Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine
Le Directeur de l'U.F.R. Pharmacie,



J. ROCHAT

RESUME

La fumée de cigarettes contient des radicaux libres et est responsable d'une production anormale de ces molécules par les cellules macrophagiques particulièrement.

Ce qui confère au tabac de cigarettes une toxicité radicalaire.

Les mécanismes de défense antiradicalaire comprennent les vitamines antioxydantes : vitamine C, vitamine E et Béta carotène.

Ils sont sollicités pour prévenir les lésions causées par les radicaux libres.

Une supplémentation chez les fumeurs avec des mélanges adaptés de vitamines s'avère nécessaire.

MOTS CLES

Cigarettes -
Radicaux libres -
Vitamines antioxydantes -
