



# Métabolisme de la nicotine et marqueurs nicotiniques.

Influence du sexe et du statut hormonal

*Laurence Galanti,  
CHU Mont-Godinne, Yvoir, Belgique  
laurence.galanti@uclouvain.be*



# Combustion du tabac



Nicotine forme gazeuse/ « particulaire »



Absorption transmembranaire de la nicotine en fonction du pH de la fumée de tabac



Passage sanguin



Apport cérébral très rapide – Haute affinité (récepteur)



« Titration » du taux cérébral de nicotine par le fumeur → modulation des effets et entretien de la dépendance



- Distribution tissulaire : foie, rate, poumon, tissu graisseux, muscles
- Accumulation dans liquide gastrique, salive, lait maternel et liquide amniotique

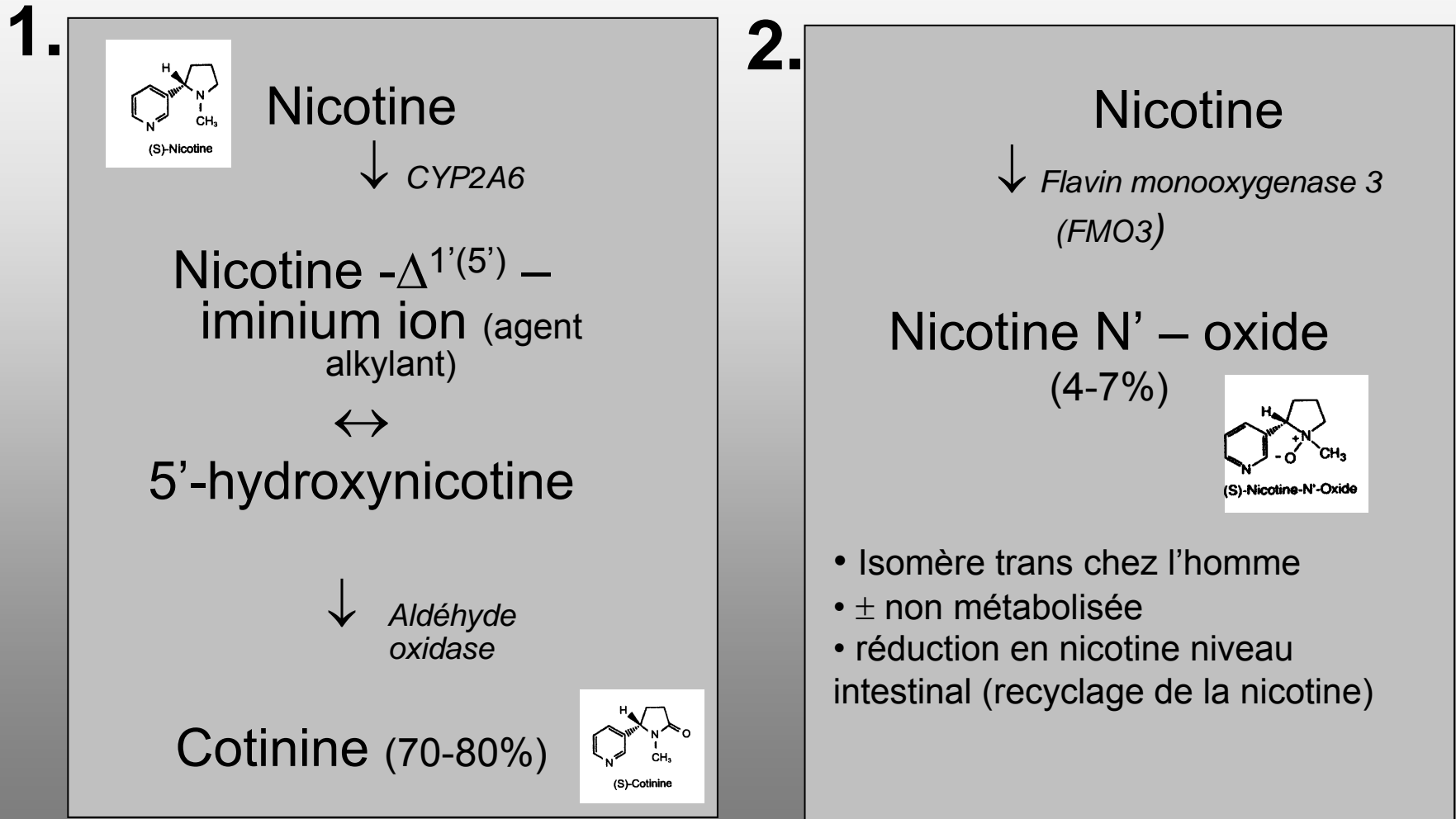


Métabolisation : foie



Excrétion rénale

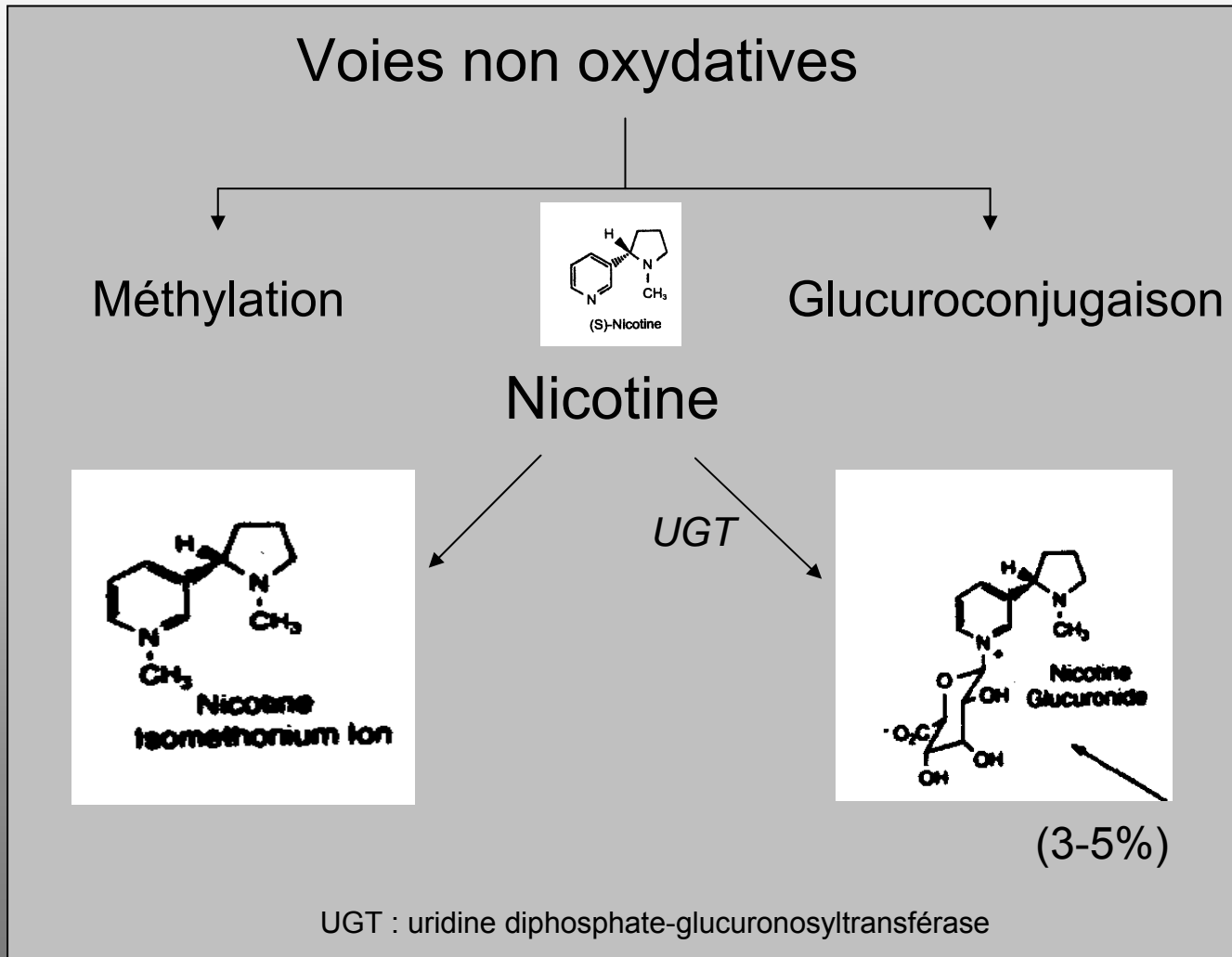
# Voies métaboliques de la nicotine



# Voies métaboliques de la nicotine

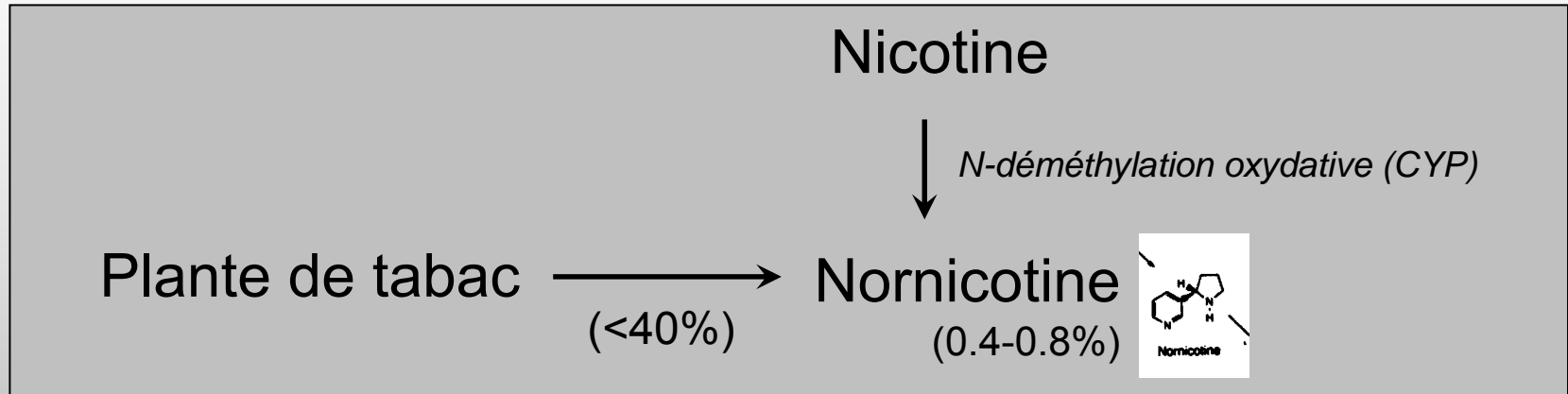
3.

4.

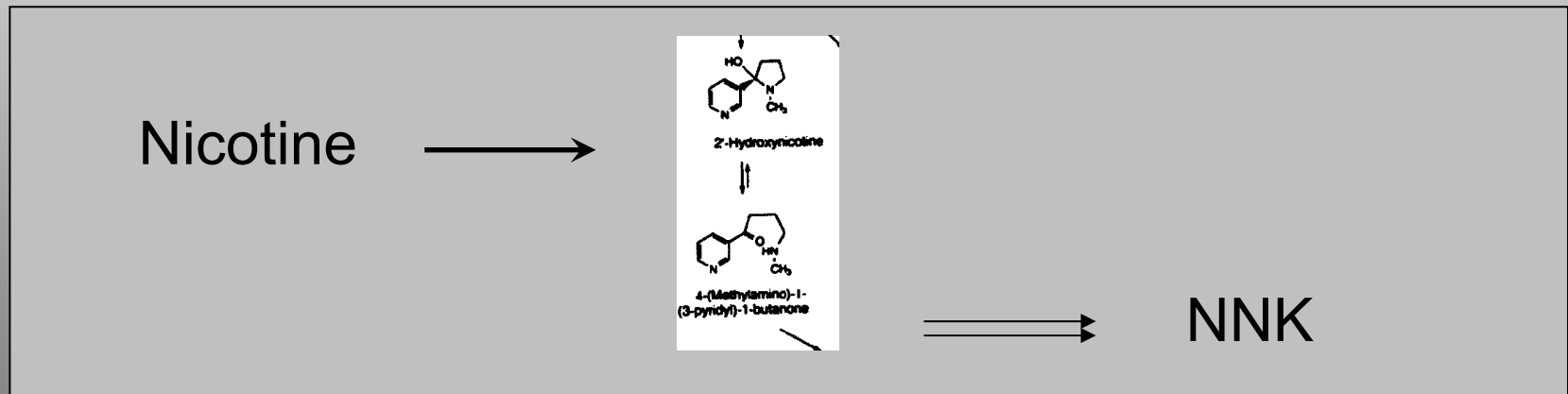


# Voies métaboliques de la nicotine

5.

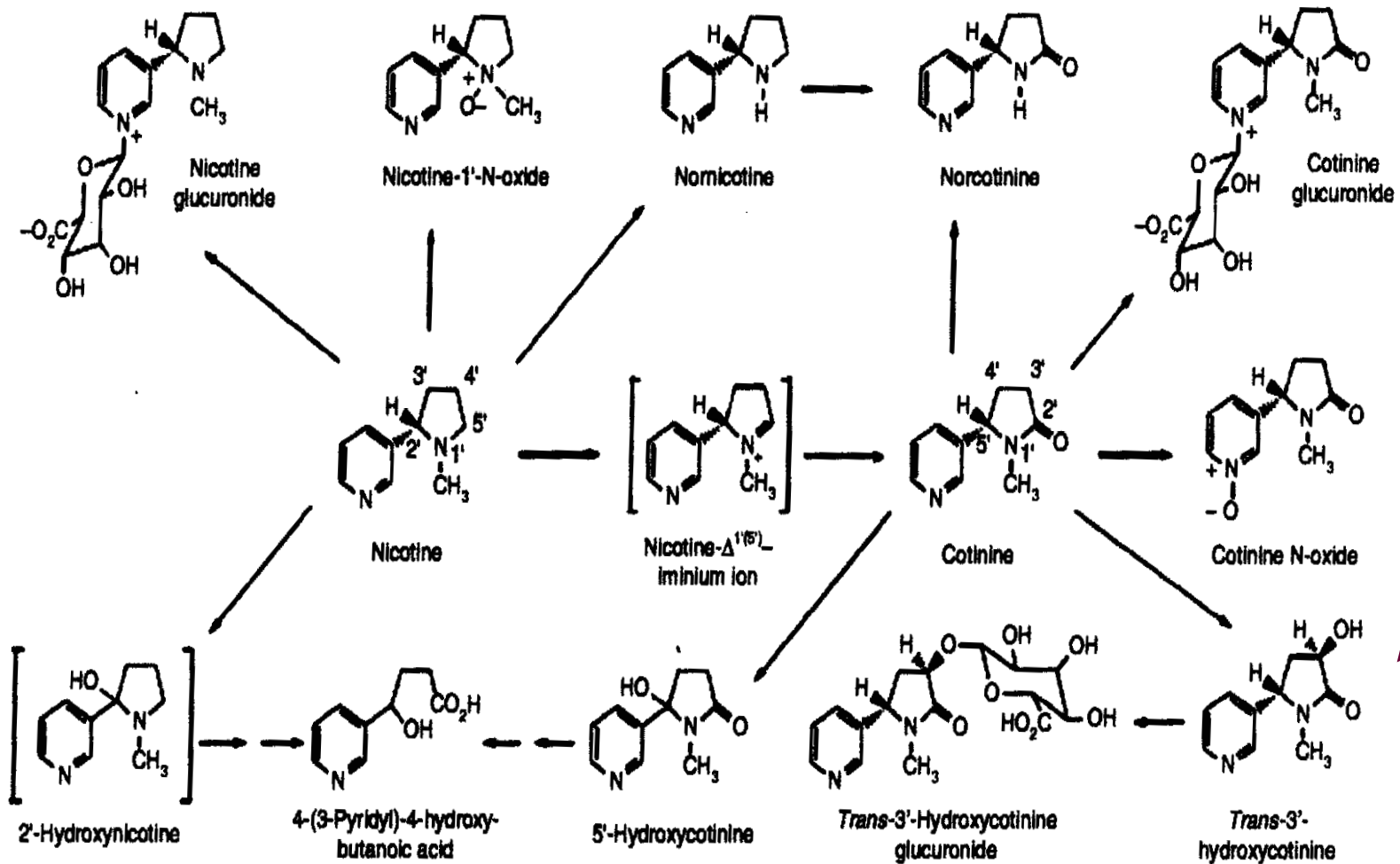


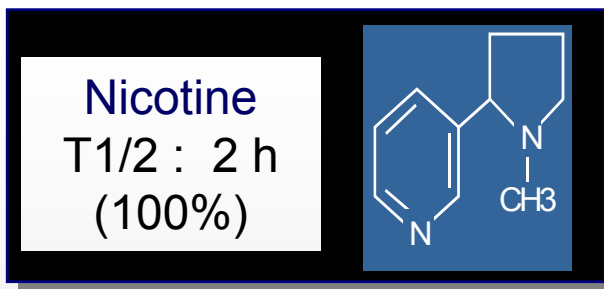
6.



Production endogène NNK à partir de la nicotine n'a pas été mise en évidence chez l'homme

# Métabolisme de la cotinine vs nicotine



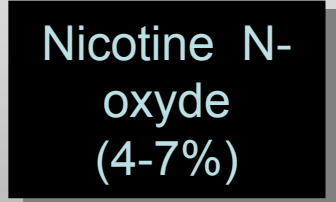


Pas de métabolisation

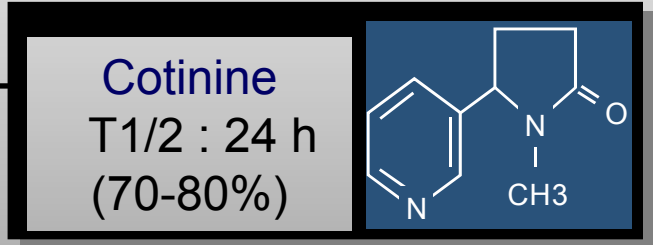
Métabolisation  
(85-90%)

Oxydation

Glucuronocouplage,  
déméthylation (3-5%)



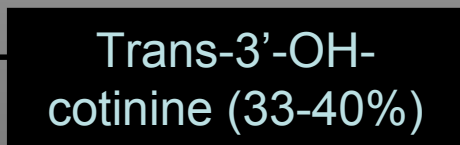
CYP2A6



Pas de métabolisation  
(10-15%)

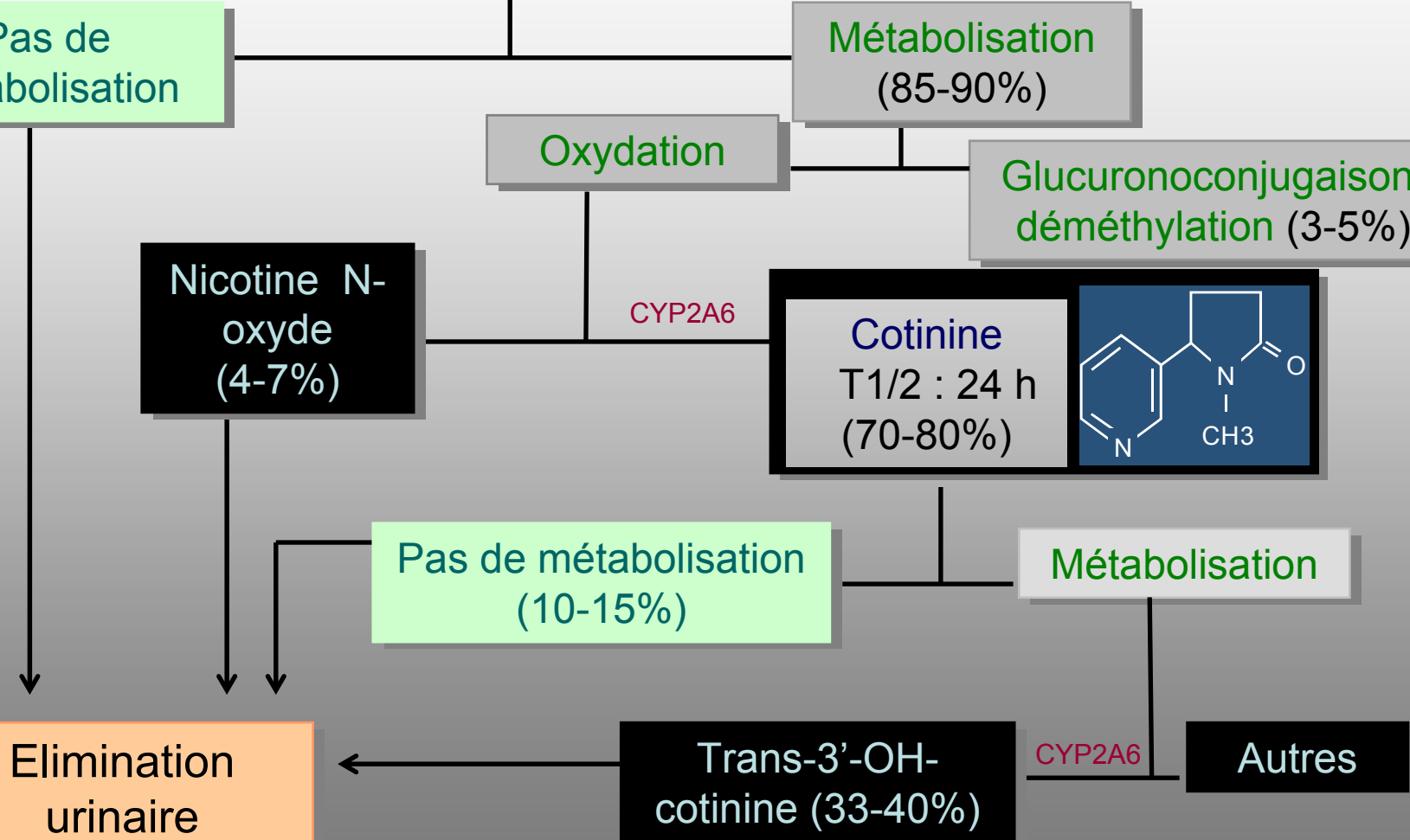
Métabolisation

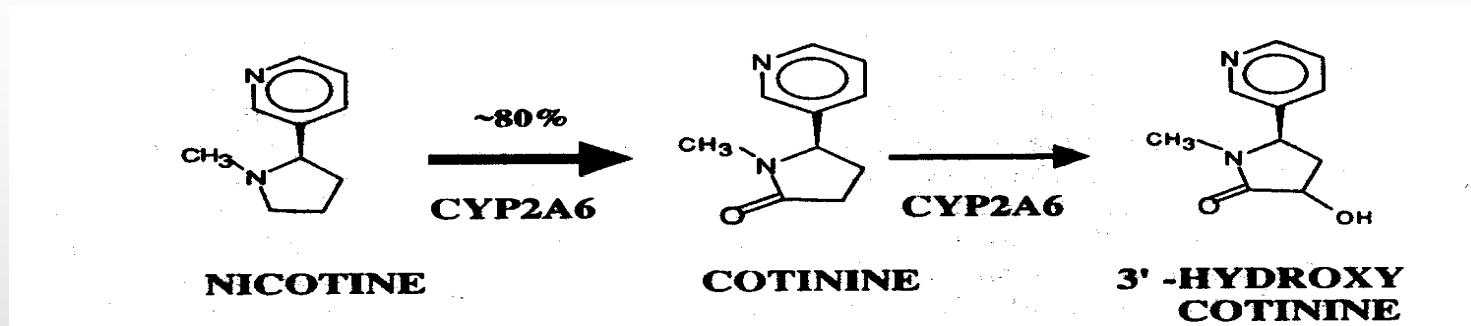
Elimination urinaire



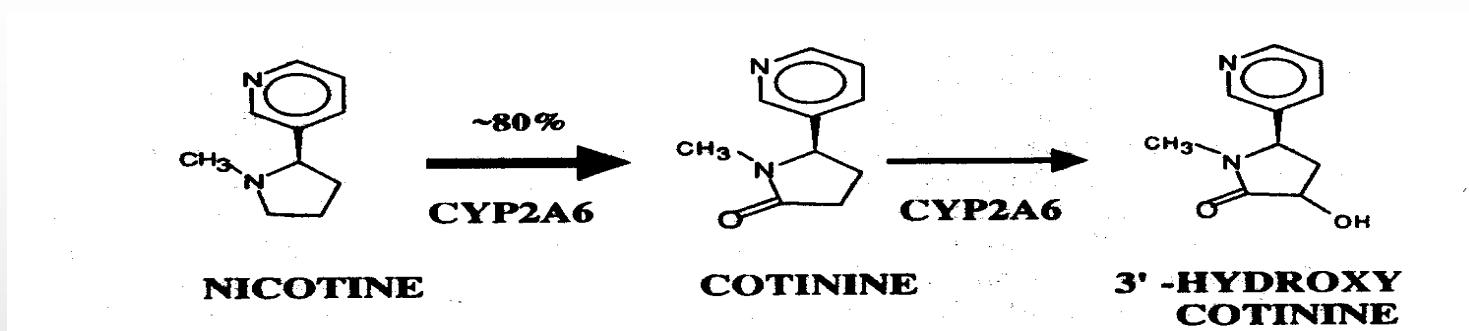
CYP2A6

Autres



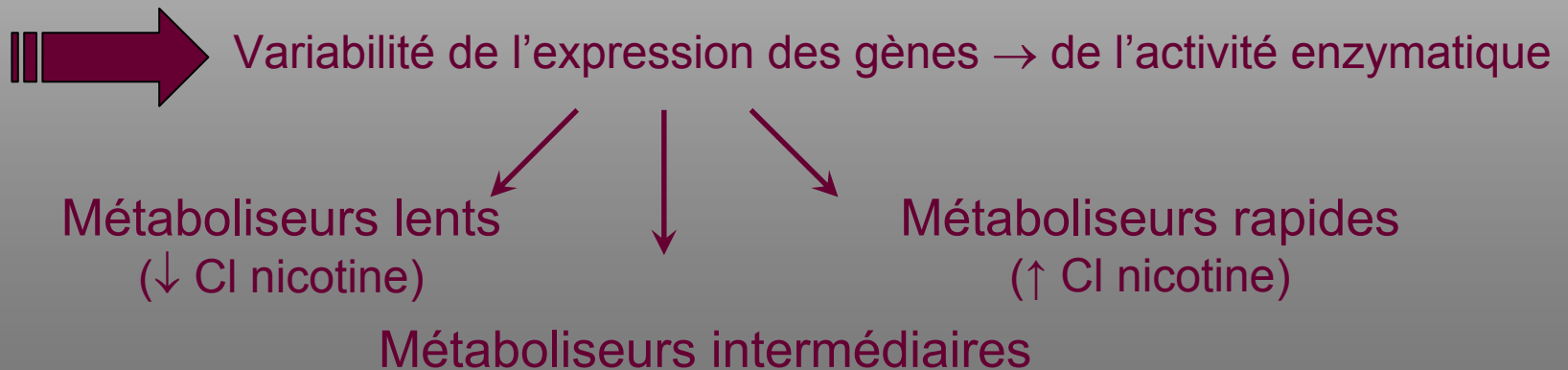


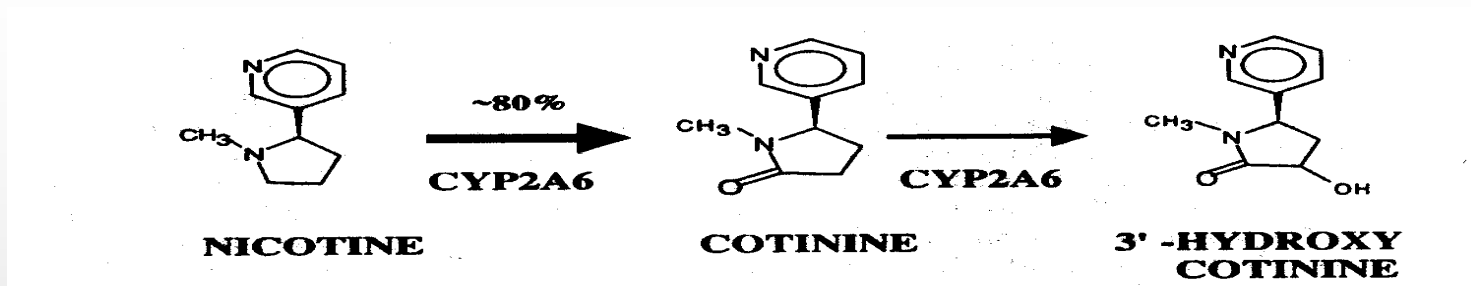
- ∈ Cytochromes P450, ∈ **foie**, (intestin, sein, ovaire, utérus, testicules et glandes surrénales)
- Enzyme responsable du catabolisme de la **nicotine** et de la **cotinine**
- Rôle dans le métabolisme de la coumarine et médicaments (ac. valproïque)
- Activation de procarcinogènes : aflatoxin B1, nitrosamines dérivés de la nicotine (NNK, NNAL et NNN)



### Grande variabilité interindividuelle :

1. Facteurs environnementaux (état d'activation) : ↓ du métabolisme de la nicotine par inhibition du CYP2A6 (jus de pamplemousse), ↑ par inducteur (dexaméthasone, phénobarbital, ...)
2. Régulation épigénétique : modifications ADN (méthylation) ou protéines associées (histones)
3. **Facteurs génétiques (nombreux polymorphismes, 37 allèles)** : ↓ activité et ↓ affinité pour la nicotine chez les variants

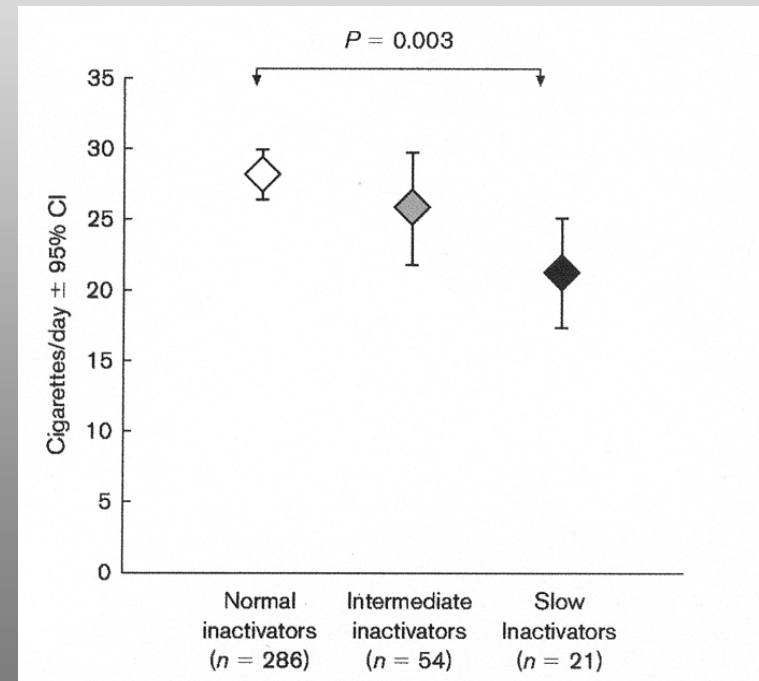
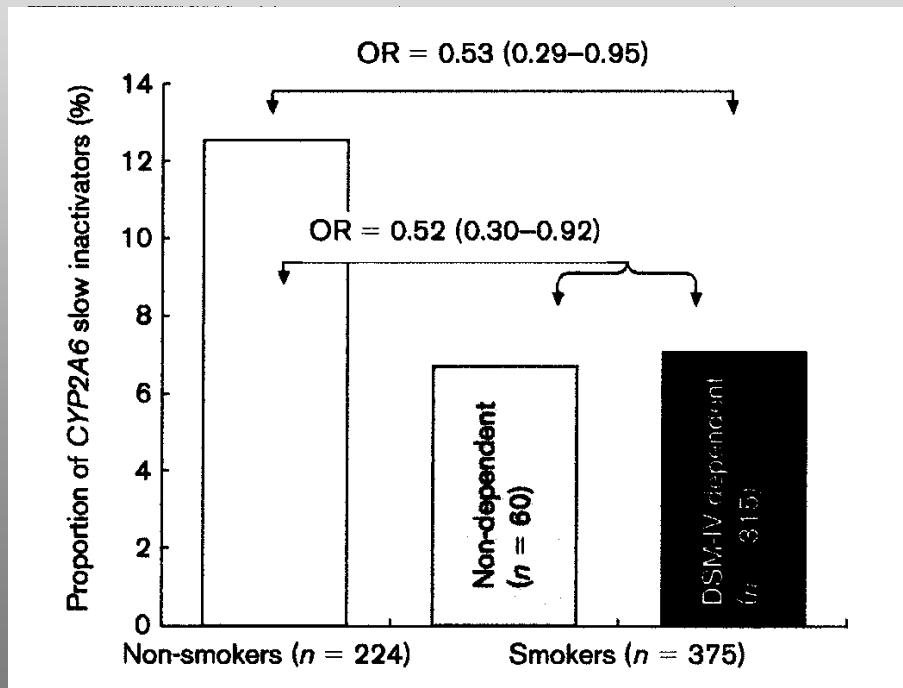


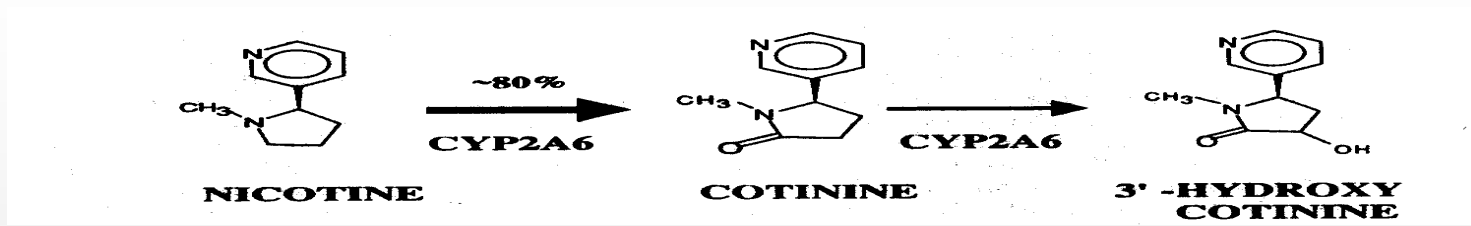


### Métaboliseurs lents

% NF > F (dépendants/non dépendants)

↓ Nbre Cig/j (7 cig/j)

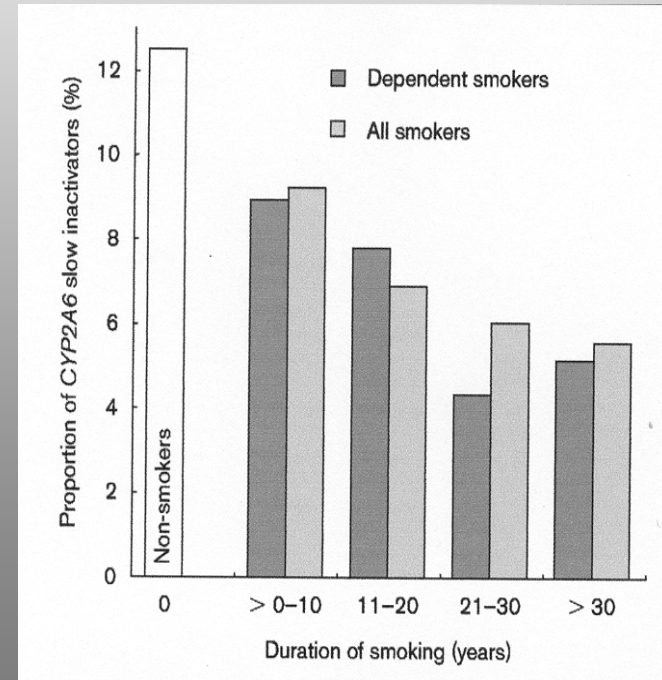
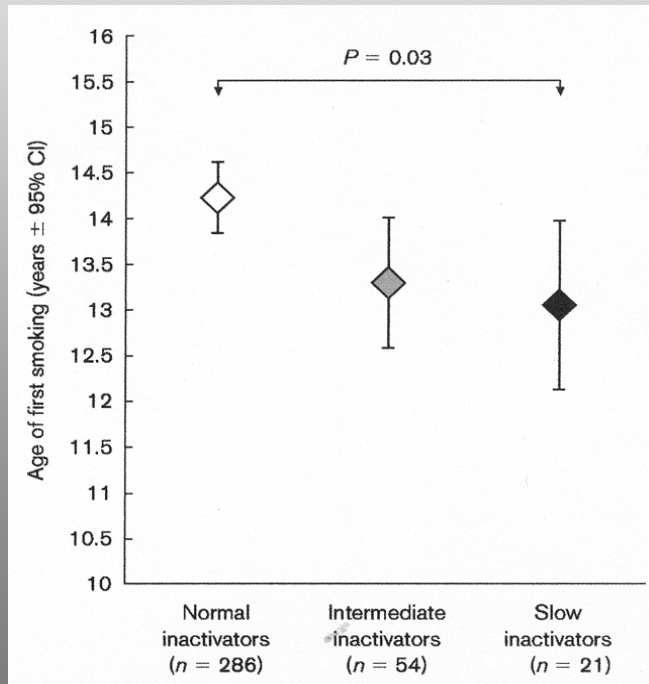


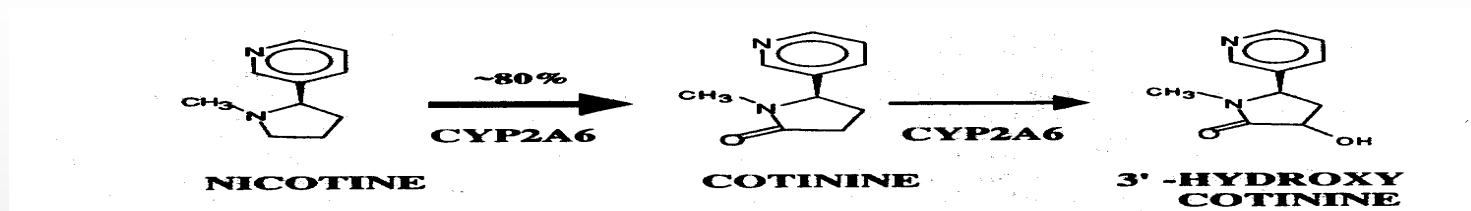


## Métaboliseurs lents

↓ Âge de la 1<sup>ère</sup> cig (1 an)

↓ Durée du tabagisme



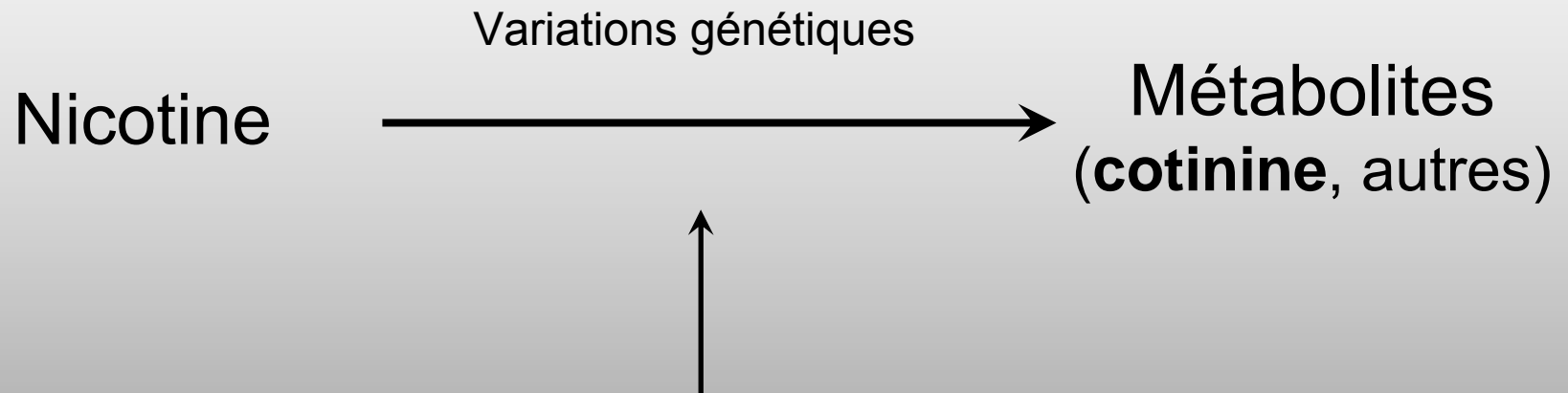


- 3-HC :  $t_{1/2}$  sang  $\pm 6.6\text{H}$ ,  $t_{1/2}$  urine  $\pm 6.4\text{H}$
- $[\text{3-HC/cotinine}]_{\text{sang}}$  inversement corrélée à  $[\text{nicotine}]_{\text{sang}}$  : 3-HC/cotinine élevé  $\leftrightarrow$  activité CYP2A6 élevée  $\leftrightarrow$  Cl nicotine élevée  $\leftrightarrow$   $[\text{nicotine}]_{\text{sg}}$  basse  
 $\rightarrow$  corrélation du 3-HC/cotinine à la clairance de la nicotine
- Rapport 3-HC/cotinine<sub>urine</sub> stable dans le temps
- Variabilité interindividuelle du rapport 3-HC/cotinine  $\leftrightarrow$  Variabilité du métabolisme de la nicotine



**Rapport 3-HC/cotinine = marqueur non invasif du métabolisme de la nicotine**

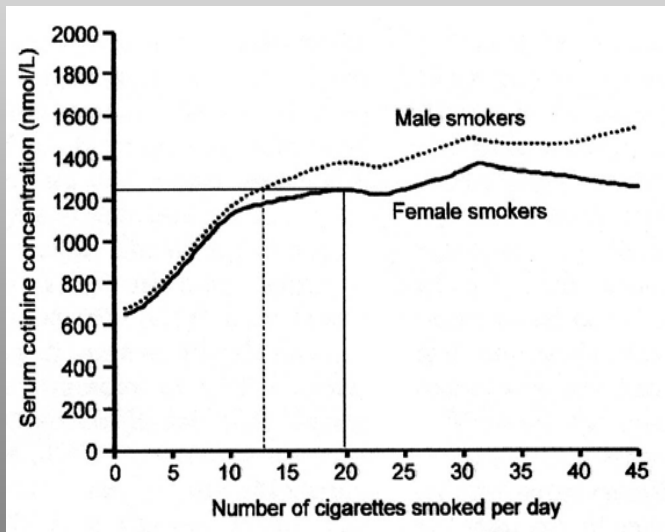
# Facteurs influençant le métabolisme



Etat de jeûne, alimentation, âge, rythme nyctéméral, maladie rénale, médicaments, statut tabagique, race, ethnie, sexe, grossesse, statut hormonal, ...

# Influence du sexe sur le métabolisme

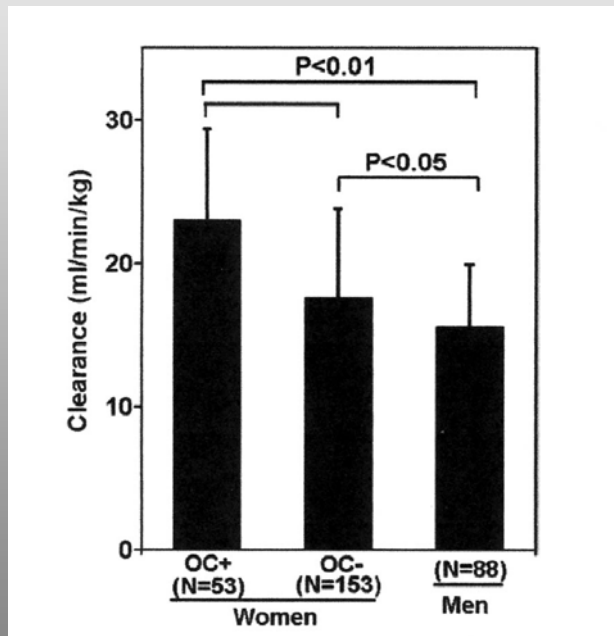
[cotinine]<sub>sang</sub> chez Femme ( $\geq 15$  cig/j) < [cotinine]<sub>sang</sub> chez Homme pour le même nombre de cigarettes fumées



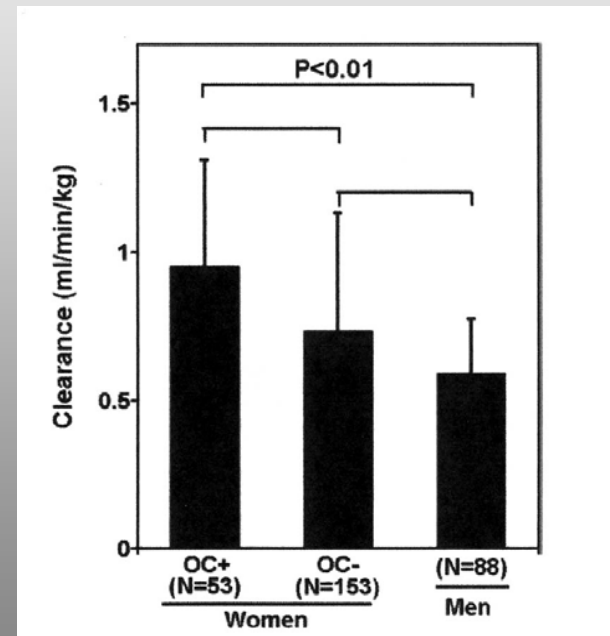
- Différence dans les voies métaboliques :  
 ↑ expression CYP2A6 poumon liée à [oestrogène] chez Femme
- Différence de type de cigarettes fumées (CO, goudrons, filtre)
- Différence dans la façon de fumer (vol bouffées)
- Variation dans « self report » H/F
- ↑ **métabolisme nicotine chez Femme (en particulier si contraception)**

# Sexe, hormone et métabolisme

↑ métabolisme de la nicotine et cotinine chez la femme  
Influence de la contraception hormonale



Clairance nicotine



Clairance cotinine



# Sexe, hormone et métabolisme

## Chez adolescents

(n=120 adolescents de 13-17 ans, 36 garçons, 64 filles sans contraception, 30 filles sous contraception,  $F \geq 10$  cig/j, FTND  $\geq 5$ )

- Pas de différence entre filles et garçons pour la [nicotine], [cotinine] et cotinine/nicotine
- [3-HC cotinine] et 3-HC/cotinine chez les filles > aux garçons
  - 3-HC/cotinine des filles + contraception = 2 x 3-HC/cotinine des garçons
  - 3-HC/cotinine des filles + contraception > 3-HC/cotinine des filles sans contraception
  - Pas de différence significative entre garçons et filles sans contraception

→ Contraception ↑ métabolisme de la cotinine chez adolescentes sans ↑ consommation de cigarettes et sans lien avec le degré de dépendance à la nicotine

# Hormone et métabolisme

Métabolisme de la nicotine ↑ en fonction du degré d'imprégnation oestrogénique

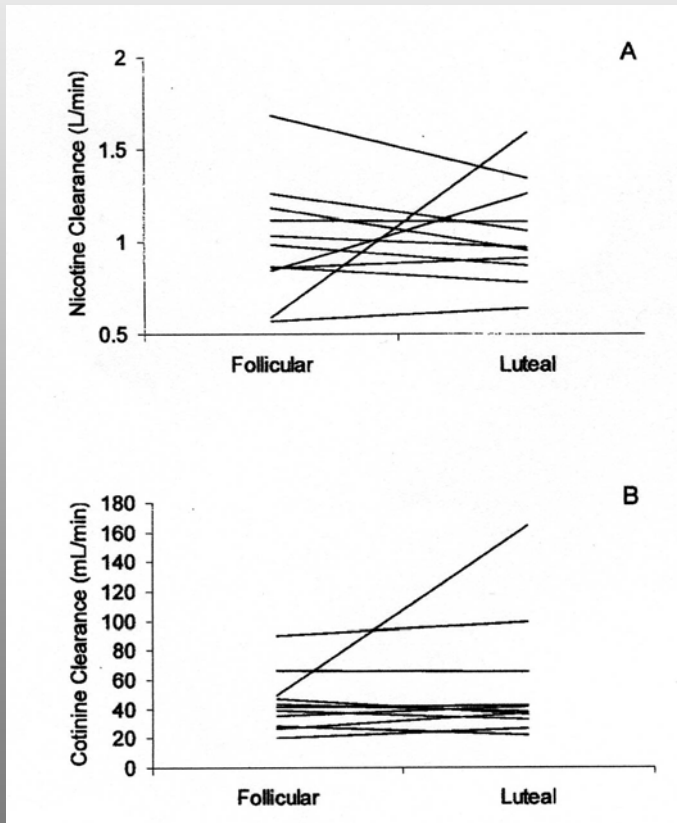
**Table III.** Disposition kinetics of deuterium-labeled nicotine and cotinine in women stratified by hormone use

<i>Pharmacokinetic parameters</i>	<i>No hormones</i> (n = 133)	<i>Estrogen only</i> (n = 10)	<i>Progestin only</i> (n = 3)	<i>Combination HRT</i> (n = 10)	<i>Combination OC</i> (n = 50)
CL <sub>nicotine</sub> (mL · min <sup>-1</sup> · kg <sup>-1</sup> )	17.5 ± 6.2	19.2 ± 3.7	15.4 ± 6.0	16.9 ± 6.7	22.9 ± 6.4*†‡§
CL <sub>cotinine</sub> (mL · min <sup>-1</sup> · kg <sup>-1</sup> )	0.73 ± 0.42	0.79 ± 0.22	0.68 ± 0.12	0.62 ± 0.17†	0.96 ± 0.37*†‡§
CL <sub>nicotine→cotinine</sub> (mL · min <sup>-1</sup> · kg <sup>-1</sup> )	13.7 ± 6.2	15.2 ± 3.9	10.9 ± 6.5	13.2 ± 5.7	17.0 ± 6.5*
3HC-d <sub>2</sub> /cotinine-d <sub>2</sub>	0.25 ± 0.12	0.39 ± 0.15*	0.13 ± 0.11*†	0.25 ± 0.14†	0.34 ± 0.11*‡
3HC-d <sub>4</sub> /cotinine-d <sub>4</sub>	0.28 ± 0.15	0.46 ± 0.18*	0.14 ± 0.10*†	0.30 ± 0.17†	0.39 ± 0.14*‡

Induction du CYP2A6 par les oestrogènes via le α-récepteur oestrogène

# Hormone et métabolisme

Influence du cycle menstruel  
(n = 11 Femmes NF, bonne santé)



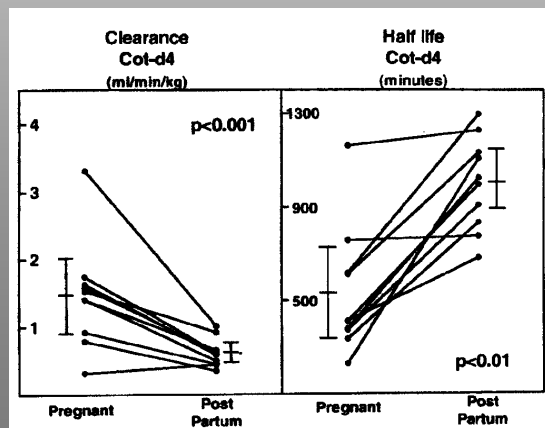
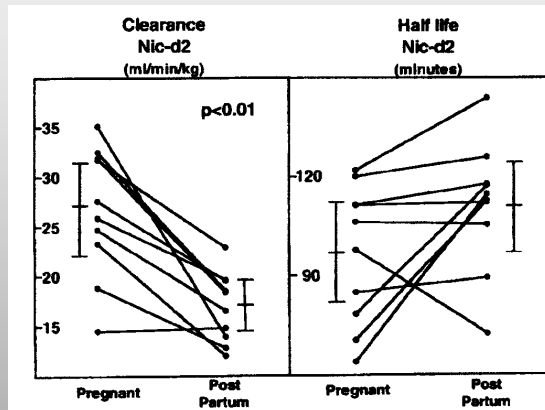
**Table III.** Effect of menstrual cycle phases on urinary recovery of nicotine and metabolites (N = 11)

	<i>Follicular (%) (mean ± SD)</i>	<i>Luteal (%) (mean ± SD)</i>
Nicotine	28 ± 27	24 ± 22
Nicotine glucuronide	6 ± 4	10 ± 8
Cotinine	22 ± 8	26 ± 7
Cotinine glucuronide	6 ± 4	6 ± 4
3'-Hydroxycotinine	35 ± 17	30 ± 20
3'-Hydroxycotinine glucuronide	4 ± 4	3 ± 3

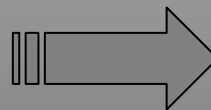
Pas de différence significative dans le métabolisme de la nicotine et de la cotinine en fonction de la phase du cycle menstruel (folliculaire et lutéale)

# Métabolisme et grossesse

N = 10 femmes enceintes, semaine de gestation 16-37, cotinine<sub>sg</sub> > 25 ng/ml



- ↑Cl de la nicotine (60%) et de la cotinine (140%) avec ↓ t<sub>1/2</sub> de la nicotine et de la cotinine (50%) par ↑ CYP2A6
- Variation du profil de la nicotine et de ses métabolites dans l'urine : ↓ excrétion de la nicotine, ↑ excrétion de 3-HC et de la nicotine et cotinine glucuroconjuguées (↑ N-glucuroconjugaison)
- Pas d'influence de la variation du métabolisme de la nicotine sur la dose journalière de nicotine ingérée (pendant et après la grossesse)



- Interprétation de la cotinine urinaire pendant la grossesse
- Adaptation de posologie des NRT

# Paramètres biologiques nicotiques

Marqueurs	t1/2	Limite quantification	Dosage	Disponibilité
Nicotine	2H	1 ng/ml	GC/LC-MS	±
Cotinine	18H	0.1-0.2 ng/ml	GC/LC-MS Immunodosage	+
3-HC	6H		GC/LC-MS	±
Nornicotine	-		LC/MS-MS	Recherche
Nicotine N oxyde	-			
Cotinine N oxyde	-			

# Conclusions

- La **nicotine**, principal alcaloïde du tabac, est métabolisée en divers métabolites par différents mécanismes, en particulier par **oxydation**
- La **cotinine**, principal métabolite de la nicotine, est métabolisée en particulier en **3-HC**
- La transformation de la nicotine en cotinine et de la cotinine en 3-HC fonction du même cytochrome **CYP2A6**
- Différents **allèles** du CYP2A6 → métaboliseurs lents et de métaboliseurs rapides de la nicotine → influence sur la dépendance au tabac (nombre de cigarettes fumées, initiation et durée du tabagisme, facilité à l'arrêt, ...)
- Le **rapport 3-HC/cotinine** = marqueur non invasif du phénotype du CYP2A6
- Différents facteurs influencent le métabolisme de la nicotine : sexe, apport hormonal, grossesse
- Cl de la nicotine et de la cotinine ↑ chez la **femme**, sous **contraception** et pendant la **grossesse** (effet des oestrogènes)
- Pas d'influence du cycle menstruel sur le métabolisme de la nicotine
- **Dosage biologique** de métabolites de la nicotine dans divers milieux biologiques, en particulier la cotinine (urinaire et salivaire)



En vous remerciant de votre  
attention

