

Les marqueurs du tabagisme

Dr Zoubir DJERADA et Pr Mathieu MOLIMARD

Comment travailler utilement sur un facteur de risque quand on est incapable de le mesurer? Comment valider une abstinence quand on sait que près de 25 % des arrêts déclarés ne sont pas réels? Quelle valeur a une enquête épidémiologique de prévalence de consommation basée exclusivement sur des déclarations, dans une société de plus en plus intolérante à l'égard du tabagisme? Beaucoup de fumeurs ne savent que très approximativement le nombre de cigarettes qu'ils fument, et ce nombre de cigarettes ne reflète que très mal la quantité de nicotine absorbée, qui peut varier énormément selon la manière de fumer.

Les marqueurs du tabagisme sont destinés à apporter une mesure objective de l'exposition au tabac. En toute rigueur, ils sont constitués par des substances présentes dans la fumée du tabac et de ses métabolites, mais on peut leur associer les modifications biologiques induites par le tabac. Le marqueur idéal devrait être non seulement corrélé à l'importance de l'exposition, mais son dosage aussi sensible, spécifique et suffisamment bon marché pour être diffusé.

Les notions de durée d'exposition, de loin la plus importante, et de consommation journalière sont certes utiles en épidémiologie, mais ne traduisent pas l'exposition réelle qui dépend de nombreux autres facteurs tels que l'inhalation, le nombre de bouffées par cigarette, les rendements des cigarettes en nicotine, goudrons, CO, carcinogènes, etc.

L'intérêt de chaque marqueur dépend de l'optique de l'observateur. Le fondamentaliste sera intéressé par des marqueurs spécifiques ou des marqueurs intervenant dans l'effet du tabac sur l'organisme (système nerveux, cardiovasculaire, respiratoire...). Pour le contrôle "policié" de l'abstinence, on cherchera plutôt dans une étude sur le sevrage tabagique un marqueur facile à prélever dont le dosage pourra être fait en grande série, à un coût modéré; par contre, la spécificité serait essentielle si la conséquence devait en être le calcul d'une prime d'assurance vie.

Les marqueurs suivent les lois générales de pharmacologie pour leur absorption, distribution et élimination de l'organisme. Pour le tabac fumé, la résorption des marqueurs se fait essentiellement par voie pulmonaire mais aussi par voie transbuccale et par voie digestive pour la fraction déglutée avec la salive. Ces deux dernières voies sont seules empruntées par le tabac à mâcher, et la muqueuse nasale permet une absorption rapide de la nicotine chez les priseurs. On peut définir ainsi pour chaque marqueur sa **biodisponibilité**, traduisant la fraction pénétrant dans la circulation après l'administration. Cette biodisponibilité est fonction de la capacité à passer les membranes cellulaires.

Celle-ci étant essentiellement lipidique, la **lipophilie** est un facteur favorisant l'absorption. Les molécules hydrosolubles passent surtout par les pores des membranes, ce passage étant favorisé par des transporteurs plus ou moins spécifiques (pour le glucose par exemple). Lorsqu'il s'agit de molécules **ionisables**, l'absorption peut varier énormément selon la forme sous laquelle se présente la molécule selon l'acidité ou l'alcalinité du milieu. Ainsi, la nicotine qui est une base faible n'est pas ionisée à pH alcalin. Sous cette forme, elle est liposoluble et donc facilement absorbée. C'est la raison pour laquelle les gommes et les timbres à la nicotine sont tamponnés à pH alcalin. Au contraire, sous forme ionisée, les molécules s'entourent d'une couronne d'eau (solvatation) qui entrave leur passage au travers des pores cellulaires. La nicotine, ionisée en milieu acide, est donc moins bien absorbée si le pH est plus bas. L'inverse est vrai pour les molécules acides. Ainsi l'aspirine est elle bien absorbée au pH acide de l'estomac. Une fois dans la circulation, les marqueurs se répartissent dans l'ensemble de l'organisme au cours d'une phase appelée **phase de distribution**. Si l'on fait un prélèvement sanguin, on peut déterminer, en fonction de la concentration retrouvée par rapport à la quantité administrée, le volume dans lequel s'est distribué le marqueur. Ce volume appelé **volume de distribution** ou de diffusion. C'est en fait un volume théorique. Il peut être très supérieur au volume de l'organisme si par exemple le marqueur se concentre dans un tissu comme les graisses en cas de lipophilie. Dans ce cas, la concentration plasmatique devient négligeable et la quantité administrée semble s'être diluée dans un très grand volume.

L'élimination des marqueurs peut se faire par voie respiratoire (essentiellement pour les gaz), par voie urinaire, par métabolisation hépatique, mais aussi par sécrétion salivaire, ou digestive. La recherche dans les

différents milieux doit se faire en fonction des voies d'élimination propre à chaque marqueur. La vitesse d'élimination peut être estimée par la notion de **demi-vie d'élimination**. La demi-vie indique le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique du marqueur diminue d'une valeur donnée à la moitié de cette valeur. Cette notion est très importante car on estime que l'on peut considérer le produit comme éliminé après environ 5 demi-vies. Ainsi si un marqueur à une demi vie courte de l'ordre de 2 heures comme la nicotine, sa recherche le matin fera considérer abusivement le patient comme non fumeur si la dernière cigarette a été prise la veille au soir soit plus de 10 heures auparavant. Les marqueurs à demi-vie courte traduisent le tabagisme de la journée.

L'élimination d'une substance par l'organisme suit en général une loi exponentielle, c'est à dire que l'élimination est d'autant plus active que la concentration plasmatique est élevée. Si l'on veut vider un baquet avec un seau, au premier coup le seau est plein, mais au deuxième on ne peut le remplir qu'à moitié car le niveau dans le baquet a baissé, au troisième au quart etc., et la courbe de niveau en fonction du temps est une belle exponentielle, avec un zéro qui ne s'approche qu'à l'infini.

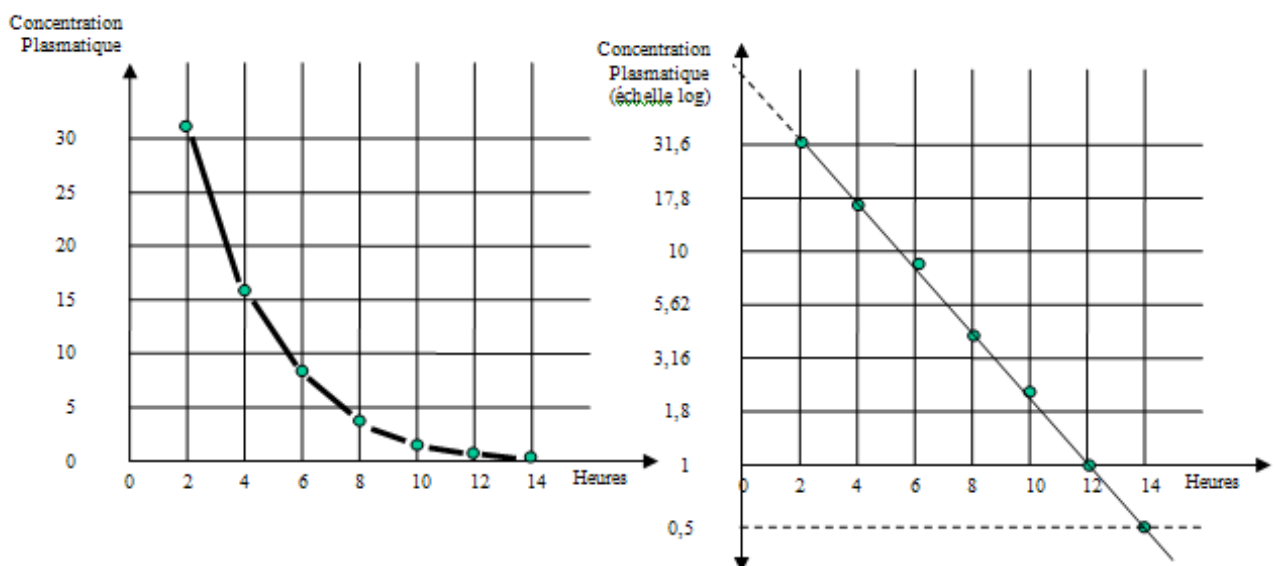


Figure 1. Représentation de la concentration plasmatique d'une substance en fonction du temps, en coordonnées normales (à gauche) et logarithmiques (à droite), pour une substance ayant une demi-vie de 2 heures. A noter qu'en prolongeant la droite jusqu'au temps zéro, on peut connaître la concentration qu'aurait eu la substance si elle s'était diluée instantanément tout son espace de diffusion. C'est une méthode de calcul du volume de différents compartiments liquidiens de l'organisme (volume sanguin, extracellulaire...)

Certains marqueurs sont spécifiques. C'est le cas de la nicotine qui, hormis quelques curiosités botaniques et en teneur faible (famille des solanacées comme tomates, pommes de terre, thé noir...), n'est présente que dans le tabac. On peut dire que si l'on trouve de la nicotine, c'est qu'il y a eu contact avec le tabac. Tous ceux qui de près ou de loin sont intéressés au tabac devraient donc l'être au dosage de la nicotine. Cette spécificité n'en fait pourtant pas le marqueur idéal. Dans les locaux, où elle pourrait traduire l'exposition passive à la fumée dont la mesure intéresse au plus haut point les non-fumeurs, la nicotine disparaît très rapidement de l'aérosol pour s'adsorber sur les murs, les tentures, les vêtements, les cheveux. Mais elle s'adsorbe aussi sur la verrerie des laboratoires, ce qui complique singulièrement les dosages, car cela implique un personnel non fumeur et un "cordon sanitaire" autour des chromatographes. La nicotine a cependant pu être dosée dans les cheveux, ce qui permettrait, avec une assez bonne corrélation, d'apprécier le tabagisme actif ou passif des sujets (1).

La nicotine, très liposoluble et hydromiscible, est rapidement absorbée. Dans l'organisme, elle se dilue dans un volume virtuel de 180 litres. Ceci s'explique par une fixation importante au niveau des récepteurs du tissu nerveux et de lipides membranaires. Les dosages sanguins montrent donc un pic de concentration

précoce mais transitoire, qui a laissé croire un temps à une demi-vie courte de l'ordre de 30 minutes, mais qui correspond à cette fixation. En fait, la demi-vie d'élimination se situe autour de 120 minutes. Comme on estime à 5 demi-vies le temps nécessaire à l'élimination complète d'une substance (la concentration n'est plus alors que de 3% de la concentration initiale), une abstinence de tabac de 10 heures suffit pour qu'on puisse être considéré comme non-fumeur: le dosage de nicotémie a donc peu d'intérêt pour contrôler une abstinence.

Par ailleurs, comme l'absorption, l'élimination urinaire de la nicotine dépend étroitement du pH urinaire. A pH basique, Elle est alors très facilement réabsorbée au niveau du tubule rénal ce qui prolonge la demi-vie. A l'opposé, lorsque le pH urinaire est acide, la nicotine est sous une forme ionisée, entourée d'une couronne de molécules d'H₂O. Elle n'est plus liposoluble et ne peut passer les membranes que par les pores, ce qui limite ses possibilités de réabsorption, et l'élimination urinaire augmente. Certains auteurs ont ainsi recommandé d'alcaliniser les urines des fumeurs pour diminuer leur besoin en nicotine et favoriser les premières heures du sevrage. Il n'est pas impossible qu'une telle alcalinisation puisse augmenter l'efficacité des substituts nicotiniques.

La nicotine est cependant le meilleur marqueur de l'absorption nicotinique. Cependant, lorsque le fumeur se réveille le matin, sa nicotémie est très basse. Elle s'élève dès qu'il commence à fumer, pour atteindre un plateau dans l'après-midi. C'est donc dans l'après-midi qu'il faudrait faire le prélèvement pour avoir une idée des niveaux plasmatiques atteints par un fumeur particulier.

Un inconvénient majeur de ce dosage est qu'il nécessite une prise de sang, ce qui n'est pas toujours bien accepté. La nicotine passe également dans la salive, où on peut la doser, avec des concentrations voisines des concentrations plasmatiques. Mais la contamination par les doses énormes que l'on peut

Retrouver dans la bouche lorsque la dernière cigarette est encore proche enlève tout intérêt à cette approche. Les techniques de dosage se sont améliorées, en particulier avec les progrès de la chromatographie HPLC couplée à différents détecteurs qui prend sa place à côté de la chromatographie en phase gazeuse avec détection d'azote en ionisation alcaline. Les résultats peuvent maintenant être obtenus en une trentaine de minutes, mais ce dosage reste très peu répandu, en particulier dans notre pays. Seule la recherche sur la pharmacocinétique de la molécule, le comportement des fumeurs et sur les modifications biologiques induites par le tabac pourrait en bénéficier, mais son sous-développement ne justifie pas l'investissement que cela impliquerait (2). Il existe des kits de dosage radio immunologiques et enzymatiques, mais également rarement utilisés pour les mêmes raisons.

La brièveté de la demi-vie de la nicotine est liée à la métabolisation hépatique rapide de 80% du produit, en cotinine. Celle-ci est aussi spécifique du tabac que son précurseur, mais sa demi-vie est d'une quinzaine d'heures, permettant de révéler une intoxication tabagique jusqu'à 3 jours après l'arrêt. De plus, son élimination dans la salive et dans l'urine ne dépend plus du pH. Son dosage peut ainsi intéresser le médecin désireux d'évaluer une méthode de sevrage, en ayant à l'esprit que la nicotine provenant de patch ou de gomme à mâcher utilisés pour l'aide au sevrage constitue également une source de cotinine. Les méthodes de dosage de la cotinine sont identiques à celles utilisées pour la nicotine et rencontrent donc les mêmes obstacles à la diffusion de ce marqueur (lenteur et coût du dosage, rareté des équipements). Les risques de contamination des appareils sont cependant plus faibles bien qu'une certaine quantité de cotinine puisse être formée hors de l'organisme par phototransformation et déconjugaison.

Dans la salive, sa concentration est corrélée au taux dans le sang, en particulier chez l'enfant. La corrélation devient moins bonne chez l'adulte. Le prélèvement se fait le plus souvent en laissant imprégner un tampon de coton de dentiste placé sous la langue, parfois après avoir stimulé la sécrétion salivaire avec quelques gouttes de citron. La mesure dans la salive a permis de faire de vastes études épidémiologiques sur le tabagisme environnemental, en fonction du tabagisme des parents, du conjoint, et chez les barmen de pubs. Dans les urines, désormais il n'est pas nécessaire de rapporter la concentration de cotinine à celle de créatinine afin de tenir compte des variations de concentration de l'urine. En effet, la seule mesure de la cotinine sur une miction est mieux corrélée au taux de CO et au statut tabagique (3). Le prélèvement n'est pas invasif, il est plus facilement accepté par les patients.

Cependant, la cotinine n'est pas le produit terminal du métabolisme de la nicotine. Elle est elle-même métabolisée, avec des variations individuelles qui peuvent être importantes, si bien que la corrélation entre la concentration de cotinine sanguine et l'apport journalier en nicotine est assez faible ($r=0,53$) (2). Il serait donc

souhaitable d'avoir un marqueur plus fiable. Un métabolite important est la trans-3' hydroxycotinine, dont la concentration urinaire dépasse 2 à 3 fois celle de la cotinine, mais son dosage chromatographique n'est pas encore répandu et est également onéreux (4).

Une technique maintenant assez répandue car moins onéreuse et se prêtant à des dosages rapides en série est la méthode colorimétrique de Barlow à l'acide barbiturique (5). Cette technique n'est cependant pas absolument spécifique de la cotinine et avec un seuil de détection supérieur à 1250 µg/l, bien que ce soit elle qui donne la coloration la plus intense. Mais ce manque de spécificité peut être vu comme un avantage, car elle dose en même temps la nicotine et tous ses dérivés dont la trans-3'-hydroxycotinine, à condition que les cycles ne soient pas ouverts.

L'utilisation des substituts nicotiques, gommes, timbres et aérosols a modifié les idées concernant ces marqueurs spécifiques. D'une part, ils ne peuvent plus être des indices d'une consommation tabagique, et l'on a cherché si le tabac ne contenait pas d'autres composés spécifiques que la nicotine. Le solanésol répondrait à ce critère, il a été utilisé pour évaluer la pollution des locaux, sans montrer plus d'intérêt que celui de la nicotine. Son dosage dans les milieux biologiques n'est pas encore répandu.

D'autre part, les marqueurs nicotiques permettent d'avoir une idée du niveau de biodisponibilité de la nicotine de substitution, soit en mesurant son taux plasmatique, soit l'élimination urinaire de cotinine ou des dérivés nicotiques totaux par la méthode de Barlow. Lagrue insiste sur l'intérêt du taux de substitution, c'est à dire le rapport entre l'élimination urinaire sous traitement à l'élimination avant l'arrêt du tabac. Un taux de substitution élevé assurerait un bien meilleur confort du sevrage et un fort pourcentage de succès. Les dosages successifs lui permettent d'adapter la posologie de la nicotine afin d'obtenir le meilleur taux de substitution. Bien que non spécifiques, d'autres marqueurs ont cependant leur intérêt, d'autant que leur dosage couplé permet d'obtenir une bonne spécificité. Trois marqueurs sont principalement utilisés: le monoxyde de carbone, les thiocyanates et, à un moindre degré, le cadmium et tout récemment on mesure deux alcaloïdes du tabac en l'occurrence l'anabasine et l'anatabine (6-7).

Le monoxyde de carbone (CO) est produit lors de toute combustion incomplète. Il se fixe sur l'hémoglobine, la myoglobine et les cytochromes avec une plus grande affinité que l'oxygène qu'il déplace, ce qui fait sa toxicité. On peut donc doser l'hémoglobine oxycarbonée sur un prélèvement sanguin. Mais sa fixation sur l'hémoglobine étant réversible, il s'élimine lentement par voie respiratoire avec une demi-vie d'environ 3 heures, ce qui fait qu'on peut le doser plus simplement dans l'air alvéolaire. La technique consiste à demander au sujet, après une inspiration modérée, d'observer un temps d'apnée nécessaire à l'équilibration entre le taux de CO sanguin et alvéolaire, puis de faire une seule et unique expiration forcée dans un appareil analyseur de type Ecolyser ou Recomat, qui, grâce à une électrode sensible au CO, affiche immédiatement le résultat en p.p.m (parties par million, soit cm³ d'oxyde de carbone pur par m³ d'air alvéolaire). La corrélation avec le dosage de l'hémoglobine oxycarbonée est très bonne. Cependant il faut une technique rigoureuse, et veiller en particulier à ce que le patient n'hyperventile pas avant la mesure, même brièvement, car ce rinçage des alvéoles peut minimiser les valeurs. La relativement courte demi-vie de l'oxyde de carbone fait qu'une abstinence d'une dizaine d'heures peut suffire à normaliser les résultats. On peut retrouver 3 à 5 p.p.m. chez le non fumeur, du fait d'une petite production endogène de CO, comme chez le fumeur au réveil. Mais, hormis une exposition environnementale importante, en particulier aux gaz d'échappement des automobiles ou de combustion d'un appareil de chauffage mal réglé, chez l'insuffisant respiratoire, patients atteints d'emphysèmes, quelques interférences analytiques donnant des faux positifs dues hydrogène chez les intolérant au lactose ou production de gaz intestinaux liée au polyol ou à la forte consommation d'alcool, un taux supérieur à 10 p.p.m. traduit presque obligatoirement un tabagisme actif.

Malgré ce manque de spécificité, ce dosage a un intérêt majeur. Son faible coût, la lecture immédiate en font la méthode idéale dans une consultation de tabacologie. Elle permet de s'assurer de la réalité de l'arrêt, de montrer au patient l'importance de son intoxication, d'autant que l'oxyde de carbone a mauvaise réputation. Elle permet de démontrer le caractère fallacieux de la réduction du nombre de cigarettes fumées, car la compensation par la manière dont sont fumées les cigarettes qui restent fait que le taux de CO ne varie pas. Le CO est par ailleurs un marqueur de l'importance de l'inhalation, et est nécessairement très lié à

l'importance de l'absorption de nicotine, ceci dépendant évidemment du rendement en nicotine et en CO des cigarettes fumées. Compte tenu du risque cardiovasculaire lié à la conjonction entre nicotine et CO, obtenir des fabricants l'abaissement du rapport CO/nicotine devrait être une des préoccupations du législateur. N'étant pas métabolisé, le CO n'est pas sensible aux variations individuelles qui grèvent la fiabilité des dosages de la nicotine et ses dérivés. Le seul problème est sa courte demi-vie et sa sensibilité à l'hyperventilation. Si l'on veut approcher par l'intermédiaire du CO l'importance de l'intoxication nicotinique, il faudrait faire la mesure dans l'après-midi, lorsque le fumeur a atteint un *steady state*, en s'assurant qu'il ne vient pas de faire une course à pieds. Un taux élevé de CO traduit un tabagisme important. On peut expliquer au patient qu'il peut rendre compte de la fatigabilité du fumeur et constitue un des principaux facteurs du risque cardiovasculaire lié au tabac. Voir l'élimination se normaliser rapidement dès l'abstinence obtenue peut constituer un argument pour la maintenir.

L'acide cyanhydrique de la fumée de cigarettes est transformé en thiocyanates sous l'action d'enzymes mitochondriales hépatiques. Les thiocyanates sont dosables dans tous les liquides biologiques, notamment sang, urines, salive, grâce à une réaction colorimétrique, simple et peu coûteuse. Leur demi-vie de 10 jours est idéale pour juger d'un tabagisme en cours et valider une longue abstinence. Leur taux peut également s'élever en cas de consommation importante de choux, amandes, navets, moutarde, maïs, ail qui contiennent des composés cyaniques éliminés sous forme de thiocyanates. Son faible coût rend ce dosage intéressant, bien que non spécifique, pour suivre l'évolution d'un tabagisme, sa négativité permettant d'affirmer l'abstinence dans le mois précédent. Pour la détection des fumeurs, mieux vaut l'associer à un dosage du CO alvéolaire. la conjonction d'un taux de thiocyanates et d'un taux de CO élevés devenant beaucoup plus spécifique de tabagisme.

A titre de mémoire, citons le dosage du cadmium. Son taux sanguin refléterait la consommation quotidienne mais le cadmium n'est pas un marqueur spécifique, car il est également présent dans les fruits de mer, les abats d'animaux, les amalgames dentaires, les insecticides. L'intérêt est plutôt épidémiologique car le cadmium s'accumule au cours de l'existence au niveau du foie et des reins et son dosage à l'autopsie permet d'estimer de manière rétrospective l'exposition au tabac.

L'anabesine et l'anatabine, deux alcaloïdes du tabac peuvent être utilisés pour apprécier l'abstinence au tabac lors du sevrage avec substitution nicotinique. Le fait qu'ils ne soient pas issus de la métabolisation de la nicotine leurs donne une grande spécificité (8).

D'autres composants du tabac ou de la fumée pourront peut-être avoir de l'intérêt, mais résumer les marqueurs du tabagisme aux seules substances (avec leurs dérivés) présentes dans le tabac reviendrait à ne considérer en matière d'alcoolisme que l'alcool et l'acétaldéhyde, en se désintéressant du volume globulaire moyen et des gammaglutamyltransférases. Le tabac induit en effet des modifications biologiques que l'on peut considérer comme marqueurs secondaires. Les modifications lipidiques ont été les premières étudiées en relation avec les risques cardiovasculaires induits par le tabagisme. Il induit en effet, une augmentation du LDL cholestérol et une diminution du HDL cholestérol (9,10). La nicotine administrée sous forme de gomme donne les mêmes modifications réversibles en deux semaines, un mois après l'arrêt de l'utilisation (11). Des modifications hématologiques ont été décrites, notamment une élévation du nombre des globules blancs, une diminution de la déformabilité érythrocytaire (12), appréciée par des mesures de filtrabilité, directement corrélée au nombre de cigarettes fumées, une augmentation du taux de fibrinogène plasmatique, également corrélée au nombre de cigarettes fumées (13). Toutes ces modifications ne sont pas spécifiques et nécessitent une validation par une étude de sensibilité-spécificité. Des perspectives de recherche sont ouvertes par l'étude des cytochromes, de l'induction enzymatique. Des différents marqueurs connus, la nicotine et la cotinine sont les marqueurs intéressants le plus, par leur spécificité, le fondamentaliste. Les thiocyanates couplés au monoxyde de carbone, restent les marqueurs privilégiés du clinicien, étant donné leur faible coût et la facilité du prélèvement. Les modifications biologiques induites par le tabagisme doivent encore être validées à grande échelle. Il reste à trouver comment financer ces dosages qui ne sont pas directement

nécessaires au traitement des patients et dont l'intérêt que leur accordent les chercheurs et épidémiologistes n'aura qu'un retentissement à long terme sur la Santé Publique.

Bibliographie :

1. Haley N.J., et al, Clin. Chem., 1985;
2. Jacob P. Pharmacol. Biochem. Behav.,1988.
- 3- Jacob N et al, Annal Biologie Clinique, 2005.
4. Neurath G.B., et al., J. Chromatography, 1987.
5. Barlow R.D., Clin. Chem. Acta., 1 987.
- 6- Jacob P 3rd ., et al, Journal of chromatography 1993
- 7- Jacob P 3rd ., et al., Am J Public Health 1999
- 8- Jacob P 3rd ., et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002
9. Dwyer J.H.,et al. J.A.M.A., 1988.
10. Stubbe I., et al. B. M. J. 1,982.
11. Doucet J.-C.,et al . Lancet. 1 986.
12. Zolakar J.-B., et al. New Eng.J.Med., 1981.
13. LAGRUE G.,et al. Nouv. Presse Médicale, 1979.
14. Larramendy C et al, PATHOLOGY BIOLOGIE, 2003
17. Gourlain H et al, J Gynecol Biol Reprod, 2005
18. Sherer G et al, Hum Exp toxicol, 1999
19. Olieviri M et al, Arch Environ Health, 2002
20. Baransowsky J et al, J Chromatography B, 1998
21. Al Delaimy WK et al, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002
22. Molimard R, Soins Psychiatr, 2001
23. Dempsey D et al, Clin Pharmacol Ther, 2000
24. Dempsey D et al, J pharmacol Exp Ther, 2002
25. Florescu A et al, Ther Drug Monit, 2007
26. SRNT Subcommittee on Biochemical Verification. Nicotine Tob Res 2002.

Valeurs usuelles des marqueurs biologiques du tabagisme
(références : 3, 6, 7, 8, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25)

Bio-marqueur	Catégorie d'âge	Milieu biologique	T ½	Cmax/Tmax	Non fumeurs	Exposition à la fumée passive	Fumeurs
Nicotine	Adulte ou adolescent	Sang	40 min à 1h jusqu'à 3 h (élevée de 60 % chez la femme enceinte)	15-50 µg/l/ mn	< 0.5 µg/l	0.5-5 µg/l	5-55 µg/l
		Urine			< 25 µg/l	25-100 µg/l	50-3000 µg/l 100-4500 µg/24 h
		Salive			1-5 µg/l	1-5 µg/l	1-5 µg/l
	Femmes	Ongles			0.08 µg/mg d'ongle	0.28 µg/mg d'ongle	0.94- 1.81-2.4 µg/mg d'ongle en fonction de nombre de cigarette fumées 1 à 14-15 à 24->25
Cotinine	Adulte ou Adolescent	Sang	13 à 24 h	?/ 30 à 40 min	< 0.5 µg/l	0.5-15 µg/l	100-500 µg/l
		Urine			< 5 µg/l	5-50 µg/l	> 50 µg/l (150-3000 µg/l)
		Salive			1- 5 µg/l	5-15 µg/l	75-400 µg/l
	Femme	Cheveux			0.2-0.4 ng/mg	0.5-0.7 ng/mg Cutoff < 0.8 ng/mg	2.3-3.1 ng/mg
	Femme enceinte	Cheveux			0.06-0.09 ng/mg	0.04-0.09 ng/mg Cutoff <0.2 ng/mg	1.5-1.9 ng/mg
	Enfant	Cheveux			0.3-0.4 ng/mg Cutoff < 0.2 ng/mg	0.9-1.1 ng/mg	0.3-0.4 ng/mg 0.2 ng/mg
	Nouveaux nés	cheveux				1.2-1.7 ng/mg	
Trans-3' hydroxy-cotinine	Adulte ou adolescent	Sang	6 h		< 3 µg/l	3-50 µg/l	50-250 µg/l
		Urine			< 25 µg/l	25-2500 µg/l	> 2500 µg/l
		Salive					
Nomicotine	Adulte ou Adolescent	Sang			< 0.5 µg/l		0.5- 2 g/l
		Urine			< 5 µg/l		5-300 µg/l
Anabasine	Adulte ou Adolescent	Sang			< 0.5 µg/l		0.5-2 µg/l
		Urine			< 3 µg/l		3-150 µg/l

Bio-marqueur	Catégorie d'âge	Milieu biologique	T ½ (Demi-vie)	Cmax/Tmax	Non fumeurs	Exposition à la fumée passive	Fumeurs
Anatabine	Adulte ou adloescent	Sang			< 0.5 µg/l		0.5-2 µg/l
		Urine			Non détecté		2-100 µg/l
CO	Adulte ou adolescent	Sang	3 h		0.1-0.3 ml %		0.3-1.9 ml %
		Air expiré			3-5 ppm	5-10 ppm Cutoff> 8ppm	> 10 ppm
	Fœtus	Sang			1.8 fois la teneur du sang maternel		
HbCo	Adulte ou adolescent	Sang	1-6 h		< 1 % de Hb totale	1-3 % de Hb totale	3-10 % de Hb totale
Cyanure	Adulte ou adolescent	Sang			< 0.13 mg/l		0.13-0.31 mg/l
Thio-cyanate (SCN)	Adulte ou adolescent	Sang	15 jours		1.16 -2.9 mg/l		4.35-11.6 mg/l 78-84 µmol/l
		Urine			<0.11 mg/l		2.9-23.2 mg/l