

Valeurs de l'éthylglucuronide et de la cotinine urinaires lors d'un apport contrôlé en éthanol et en nicotine : auto-observation

Gilbert Lagrue*, Murielle Dalle Pécal**, Catherine Diviné**

Dans des articles précédents, nous avons rappelé l'intérêt de dosages urinaires de marqueurs dans le suivi des consommations de boissons alcoolisées et de tabac (1, 2). L'éthylglucuronide (EtG) est un métabolite direct de l'éthanol. Son dosage urinaire constitue un marqueur biologique spécifique très sensible (1). La cotinine, métabolite principal de la nicotine, est considérée comme un marqueur biologique précis du tabagisme. Une corrélation a été établie entre l'apport nicotinique quotidien et le taux de cotinine urinaire, mais avec d'importantes variations individuelles. Chez des ex-fumeurs traités par diverses médications nicotiniques (timbres, substituts oraux), nous avons pu établir une relation entre l'élimination urinaire rapportée à la créatinine et les apports quotidiens de nicotine, plus faciles à évaluer chez ces sujets que chez le fumeur (3). Une telle évaluation permet d'adapter les doses de nicotine médicamenteuse aux besoins réels du sujet. Cette adaptation pharmacologique permet de réduire l'intensité du syndrome de sevrage, élément essentiel pour le pronostic à court terme (2, 4). Toutefois, l'expérience a montré que pour les faibles doses de consommations d'éthanol ou de cigarettes, les déclarations sont le plus souvent imprécises (1 à 2 verres par jour ou 2 à 3 gommes par jour). Il nous a donc semblé nécessaire de vérifier les taux urinaires après des consommations contrôlées d'éthanol et de nicotine chez un témoin volontaire.

SUJET ET MÉTHODOLOGIE

Chez l'un d'entre nous, ne buvant pas d'alcool et non fumeur de toujours, les valeurs de l'éthylglucuronide (EtG) urinaire ont été déterminées après une consommation d'éthanol de 4,74 g, 4 jours de suite (correspondant à la consommation d'une boisson alcoolisée : 40 ml de vin ou apéritif à 15 degrés) et une semaine plus tard, une consommation de 18,94 g d'éthanol 2 jours de suite (400 ml de bière à 6 degrés). Le dosage de l'EtG a été réalisé par la méthode immuno-enzymatique utilisant un anticorps monoclonal (*Microgenics Corporation*). Le seuil de positivité proposé par le fabricant est de 0,1 mg/l. Les résultats sont exprimés en mg/l, rapportés à 100 mg/dl de créatinine (EtG 100).

Après un intervalle de 2 semaines, le même sujet a consommé des gommes dosées à 2 mg de nicotine en respectant bien les modalités d'utilisation. Le nombre de gommes a été progres-

sivement croissant par périodes de 3 jours : successivement 1, 2, 3, puis 4 gommes par jour. Les gommes ayant un rendement moyen de 50 %, les absorptions en nicotine peuvent donc être évaluées de 1 à 4 mg par jour. Les gommes ont été prises le matin, puis à intervalles réguliers dans la journée.

Étant donné la demi-vie de la cotinine (18 à 22 heures), un seul échantillon urinaire a été recueilli chaque jour, au début de l'après-midi. Le dosage a été effectué selon 2 méthodes et les résultats rapportés à la créatinine urinaire : la méthode colorimétrique de Barlow (résultats rendus en équivalent cotinine) [5] ; la méthode immuno-enzymatique (*Microgenics Corporation*) [6].

RÉSULTATS

Éthylglucuronide

Dès le premier recueil d'urine effectué 18 heures après la première ingestion de 4,74 g, la concentration en EtG est supérieure à la valeur du seuil de positivité et le taux d'EtG 100 est de 0,53. Le pic de concentration atteint 1,97 après la quatrième ingestion. Après la pre-

mière ingestion de 18,94 g d'éthanol, la valeur de l'EtG 100 est de 6,52. L'EtG reste détectable dans les urines pendant au moins 34 heures après la dernière ingestion (résultats détaillés dans les figures 1 et 2).

Cotinine urinaire

Avec une gomme, le dosage de la cotinine urinaire devient positif dès la première prise avec la méthode immuno-enzymologique. Ensuite, les éliminations urinaires sont directement liées à la dose absorbée. Le rapport cotinine/créatinine est toujours resté inférieur à 1 avec la méthode colorimétrique, chiffre très rarement retrouvé chez les fumeurs réguliers dont les consommations sont plus importantes (résultats de la cotinine urinaire dans le tableau p. 34).

DISCUSSION

Les résultats des dosages de l'EtG sont en accord avec ceux de Thierauf et al. qui ont étudié les valeurs d'EtG 100 après l'ingestion de doses variables d'éthanol, de 1 à 62 g (7). Il y a une corrélation générale entre les doses ingérées et les concentrations urinaires rapportées à 100 mg/dl de créatinine. Ainsi, l'EtG 100 constitue un marqueur très sensible d'une consommation récente d'alcool puisque des quantités faibles de l'ordre de 5 g par jour d'éthanol sont déjà décelables. Cette grande sensibilité peut conduire à l'existence de faux positifs à la suite de l'utilisation de pansements alcoolisés ou de bains de bouche avec des solutions contenant de l'alcool (1).

Dans une étude précédente, nous avons analysé les valeurs du rapport cotinine urinaire/créatininurie versus les apports nicotiniques chez des ex-fumeurs en cours de traitement par médications nicotiniques. La cotinine urinaire était dosée par la méthode colorimétrique. Cette étude montrait une corrélation satisfaisante entre les valeurs de la cotinine urinaire et les apports nicotiniques contrôlés (3).

Cependant, cette étude n'explorait pas les apports de nicotine inférieurs ou égaux à 5 mg par jour. Notre récente étude permet de constater que la cotinine urinaire est positive par la méthode colorimétrique à partir de la consommation de 3 gommes-nicotine à 2 mg, soit un apport quotidien de 3 mg de nicotine. Le "gold standard" de l'évaluation de la cotinine urinaire est l'HPLC (*high-performance liquid chromatography*), mais c'est une méthode longue à réaliser. La méthode colorimétrique de Barlow à l'acide barbiturique a été proposée comme "simple et peu coûteuse" par Barlow et al. en 1987 (5). Elle dose l'ensemble des métabolites de la nicotine et n'est donc pas spécifique. Intérêt : elle est automatisable et son prix de revient est faible. La méthode immu-

* Consultation de tabacologie, groupe hospitalier Albert-Chenevier-Henri-Mondor, AP-HP, Créteil.

** Pharmacie, groupe hospitalier Albert-Chenevier-Henri-Mondor, AP-HP, Créteil.

observation observation.

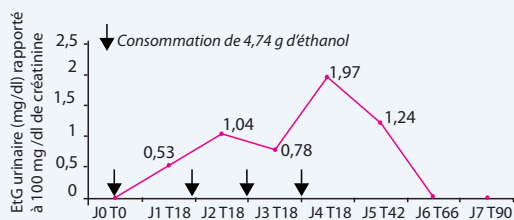


Figure 1. Valeurs de l'EtG 100 urinaire après consommation de 4,74 g d'éthanol 4 jours de suite.

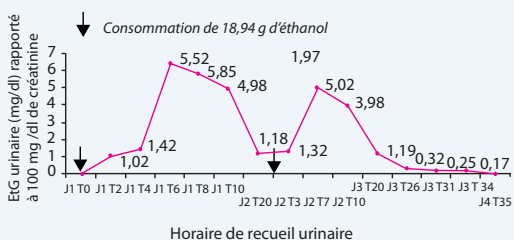


Figure 2. Valeurs de l'EtG 100 urinaire après consommation de 18,94 g d'éthanol 2 jours de suite.

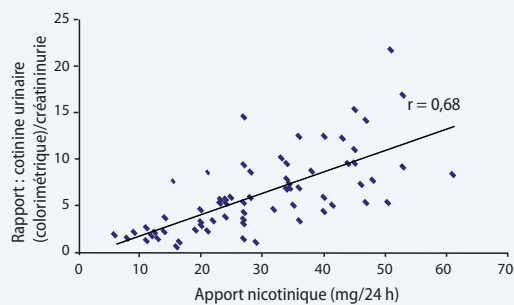


Figure 3. Rapport cotinine urinaire (colorimétrique)/créatinurie versus apport en nicotine chez les sujets sous timbre et substituts nicotiques oraux.

Tableau. Valeurs de la cotinine urinaire en fonction de la consommation journalière en gomme-nicotine.

Nombre de gommes	Dosage par méthode colorimétrique		Dosage par méthode immuno-enzymologique	
	Cotinine (µmol/l)	Rapport cotinine/créatinine	Cotinine (ng/ml)	Rapport cotinine/créatinine
1	0	0	104	8
	0	0	103	10,8
	0	0	140	11,5
2	0	0	149	18
	0	0	113	16,3
	0	0	0	0
3	12,1	0,83	123	8,4
	8,3	0,72	188	16,4
	11,8	0,87	180	13,3
4	10,9	0,94	242	20,8
	12	0,91	223	17
	13,6	0,89	140	9,1

noenzymologique a l'avantage d'être spécifique et beaucoup plus sensible. Les résultats obtenus par ces deux méthodes sont concordants : l'immuno-enzymologie permet de déceler des apports très faibles, de l'ordre de 1 mg par jour de nicotine. Cette étude comporte une limite évidente (un seul sujet étudié). Elle devrait donc être confortée par une étude sur un plus grand nombre.

ÉVOLUTION ULTÉRIEURE DE LA CONSOMMATION

Après l'étude sur la consommation d'éthanol, le sujet volontaire a repris sans aucune difficulté son statut de non-buveur, autrement que très occasionnel et très limité. En revanche, lors de la prise de nicotine, à partir de 3 gommes par jour, il a été noté une certaine facilitation dans le travail intellectuel et l'éveil. Après l'arrêt, il n'y a pas eu de syndrome de manque au sens strict du terme, mais une certaine difficulté dans le travail avec tendance à se sentir moins en forme. La prise de 1 ou 2 gommes a fait immédiatement disparaître cet état. Depuis cette date, une consommation régulière s'est installée, les gommes ayant été ensuite remplacées par des pastilles mieux tolérées. Quelques mois plus tard, la consommation s'est stabilisée autour de 4 à 5 pastilles par jour. Un effet de stimulation intellectuelle paraît évident pour ce sujet, avec également une amélioration de la mémoire à court terme. Cela est en accord avec l'action de la nicotine sur l'ensemble des fonctions cognitives (8). Toutes les données de la littérature montrent qu'une telle absorption à ces doses est sans danger. Cela conforte également l'intensité respective du pouvoir addictogène de l'éthanol et de la nicotine. Pour l'éthanol, il faut des consommations importantes et prolongées pour passer de l'abus à la dépendance. Pour la nicotine, l'induction de la dépendance peut se faire vite et pour des consommations très faibles, ce qui a bien été établi chez l'adolescent (9). Cela est également observé dans le cas d'ex-fumeurs chez lesquels on observe parfois après l'arrêt des

timbres, la poursuite de la prise de substituts nicotiques oraux, en quantités variables d'un sujet à l'autre, mais relativement fixe chez un même sujet, pouvant aller de 8 à 15 unités par jour, gommes ou pastilles. Cela a déjà été constaté dans plusieurs observations : ces ex-fumeurs sont restés dépendants à la nicotine. Dans notre expérience, leur profil psychologique comporte une hypersensibilité au stress, une tendance aux affects négatifs et ils utilisent des gommes-nicotine ou des pastilles-nicotine et maintenant l'inhalateur, dans toutes les circonstances où ils avaient habituellement recours à la cigarette. Nombreux sont les tabacologues qui ont observé des cas identiques, mais les données actuelles ne permettent pas d'en établir la fréquence réelle et de connaître les déterminants de cette évolution. Cette auto-observation suggère également que chez un sujet naïf, non-fumeur de toujours, la prise de nicotine peut conduire rapidement à la dépendance.

Références bibliographiques

1. Lagrue G, Diviné C, Sleiman M. Un nouveau marqueur de la consommation d'alcool : l'éthylglucuronide urinaire. Intérêt en consultation de tabacologie. *Courrier des addictions* 2010;12:13-4.
2. Larramendy C, Diviné C, Asnafi-Farhang S, Lagrue G. Intérêt des différents marqueurs biologiques dans l'évaluation du tabagisme. *Pathologie Biologie* 2004;52:164-72.
3. Lagrue G, Diviné C, Sleiman M, Franc S. Corrélation entre apport nicotinique et taux de cotinine urinaire. *Alcoologie et Addictologie* 2010;32:191-6.
4. Berlin Y. Rationnel physiopathologique de la prise en charge médicamenteuse du sevrage tabagique : développements actuels et futurs. *Lettre du Pneumologue* 2008;11:86-9.
5. Barlow RD, Stone RB, Wald NJ, Puhakainen EV. The direct barbituric acid assay for nicotine metabolites in urine: a simple colorimetric test for the routine assessment of smoking status and cigarette smoke intake. *Clin Chim Acta* 1987;165: 45-52.
6. Dalle M, Sleiman M, Divine C, Lagrue G. Determination of urinary cotinine concentration by high performance liquid chromatography and a new enzyme immunoassay, 6th Annual Conference of the Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT), Europe, 2005.
7. Thierauf A, Halter C, Rana S et al. Urine tested positive for ethyl glucuronide after trace amounts of ethanol. *Addiction* 2009;104:2007-12.
8. Barr R, Culhane M, Jubelt L et al. The effects of transdermal nicotine on cognition in non-smokers. *Neuropsychopharmacol* 2008;33:480-90.
9. Di Franza J, Savageau J, Rigotti L et al. Development of symptoms of tobacco dependence in youth: 30 months follow-up data from the DANDY study. *Tobacco Control* 2002;11:228-35.