

DIU DE TABACOLOGIE

NANTES LE 29/01/2005

Philippe GUICHENEZ

Béziers

DERMATOLOGIE ET TABAC

Centre de Tabacologie, centre hospitalier, 2 rue valentin hauy, 34500 Béziers

Email : philippe.guichenez@ch-beziers.fr

RESUME

Les répercussions du tabagisme sur la peau sont multiples. Si certaines atteintes sont bien documentées, d'autres affirmations sont plus contradictoires. Le tabagisme est certainement un co-facteur de vieillissement cutané lors d'exposition solaire, comme tendent à le démontrer des données récentes histologiques, biochimiques et l'étude du micro-relief cutané. Concernant les cancers cutanéomuqueux, le tabac est le plus souvent un facteur de risque. Certaines pathologies dermatologiques sont plutôt aggravées par le tabac et d'autres plutôt améliorées mais pour la plupart des dermatoses, les données scientifiques sont pauvres.

Mots clés: Tabac, vieillissement cutané, métalloprotéinase matricielle, élastose, soleil, oestrogènes cancers cutanéomuqueux, dermatoses.

INTRODUCTION

Le rôle délétère du tabac dans la survenue de cancers ou d'atteintes cardio-vasculaires et respiratoires est bien établi. Les conséquences dermatologiques du tabagisme sont mal documentées dans la littérature, sauf en ce qui concerne le vieillissement cutané depuis quelques années. Les conséquences de l'action du tabac sur le vieillissement cutané sont démontrées de manière solide par les études histologiques et biochimiques in vivo et in vitro. Des données récentes attestent de l'atteinte du microrelief cutané au cours du tabagisme. Les conséquences du tabagisme sur l'apparition ou l'aggravation des cancers cutanés sont peu documentées. De même, un certain nombre de maladies dermatologiques peuvent être soit aggravées, soit améliorées par le tabac, mais il est difficile de tirer des conclusions solides.

LE VIEILLISSEMENT CUTANE LIE AU TABAC : UNE REALITE EPIDEMIOLOGIQUE ET CLINIQUE ET PARACLINIQUE

Le rôle du tabagisme dans le vieillissement cutané est décrit par les cliniciens depuis de nombreuses années, mais de nombreuses études récentes notamment biochimiques ont apporté plus d'arguments scientifiques.

1)ASPECTS CLINIQUES

Etudes cliniques classiques

En 1965, Ippen remarquait que 79% des fumeuses avaient un visage gris, pâle et ridé contre 19% chez les non fumeuses du même âge (1). En 1971, une étude sur 1104 sujets (98 % de race blanche) met en évidence l'association significative entre les rides du visage et la consommation tabagique. Il a observé les rides du canthus externe qui forment la « patte d'oie » : les rides des fumeurs sont plus profondes et larges que chez les non fumeurs du même âge. Dans le groupe des fumeurs, les rides sont plus marquées dans le sous groupe des gros fumeurs (plus de 10 cigarettes par jour ou fumeurs depuis plus de quinze ans)(2). le tabac serait un facteur de vieillissement cutané plus important que l'exposition solaire; Cette dernière hypothèse est contredite par l'étude d'Allen en 1973, discutable sur le plan méthodologique (3). En 1985, Modell a examiné 116 patients d'origine caucasienne sans connaître leur consommation tabagique, il a observé la présence de rides selon des critères regroupés sous le terme « the smoker's face » ou visage du fumeur(4). Le visage typique du fumeur présente une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : rides ou ridules irradiant perpendiculairement aux lèvres et depuis le coin des yeux (la patte d'oie), rides profondes sur les joues, visage amaigri avec pommettes saillantes-aspect atrophie, desséché, grisâtre de la peau(5).

Etudes cliniques récentes

Méthodes :

La méthodologie est toujours la même : Photographies de sujets choisis par annonces ou recrutés au décours d'autres études ou d'un bilan de santé, regroupés selon leur statut tabagique d'une part, et les autres variables influençant le vieillissement cutané d'autre part comme leur âge, le sexe, l'exposition solaire, l'ethnie, grâce à un questionnaire. Les photographies ou les sujets sont analysés par des dermatologues qui n'ont pas connaissance des questionnaires. Après que l'on s'assure de l'homogénéité des groupes fumeurs et non fumeurs (âge, sexe, ...) on évalue l'importance des rides dans chaque groupe, rapportés à l'âge et l'exposition solaire. Différentes échelles sont utilisées (6).

Résultats :

Dans l'étude de Ernster sur 1136 fumeurs, l'Odd Ratio d'apparition de rides modérés à sévères chez les fumeurs est évalué à 2,3 (CI 95%: 1,2-4,2) chez les hommes et à 3,1(CI 95%: 1,6-5,9) chez les femmes, comparé aux non fumeurs (7). Pour Kadunce, le tabagisme est un facteur de risque indépendant avec pour un nombre de paquets-années(PA) supérieur à 50, un Odd Ratio à 4.7 (CI95%:1-22,6)(8). D'autres auteurs ne constatant pas ou peu de lien entre le tabagisme et le vieillissement cutané (9). De plus, le fumeur de peau noire ne développe pas de rides liées au tabagisme, contrairement aux sujets de peau blanche (10). Généralement les rides apparaissent plus tardivement que pour les peaux caucasiennes, les premières marques du vieillissement des peaux japonaises et asiatiques étant l'apparition de taches pigmentaires sur la visage Les asiatiques ont moins de rides avec l'âge que les peaux blanches, pour des raisons génétiques probablement. Les effets du tabac sur le vieillissement cutané ont été étudié chez 407 sujets coréens. On observe une nette relation entre l'importance des rides et le statut tabagique. (Odd ratio à 2,8 pour 30 PA et 5,5 pour 50 PA.) avec une prédominance chez les femmes (Odd ratio 3,7). L'Odd Ratio pour un effet indépendant et combiné du tabagisme et de l'exposition au soleil sur les rides est de 2,20(CI 95% :0,59-8,24) pour le tabagisme seul, 4,19 (CI95% :1,91-9,22) pour l'exposition au soleil seul, et de 10,78(CI95% :3,67-31,63) pour l'association des deux(11). Pour Kennedy, le tabac est un facteur de risque indépendant du vieillissement cutané. L'analyse d'une cohorte de 966 patients participants à une étude cas témoins sur les facteurs environnementaux et génétiques des cancers cutanés a mis en évidence que l'âge est fortement prédictif d'élastose, de même que le tabagisme dans les deux sexes. Contrairement à l'élastose, les télangectasies ne sont pas un bon marqueur de vieillissement cutané notamment chez les femmes(12). **En conclusion, l'ensemble des études cliniques sont en faveur du rôle significatif du tabac dans le vieillissement cutané, notamment chez les femmes.**

2)ALTERATION DU RELIEF CUTANE

Généralités

La surface cutanée présente un relief, variable selon les régions corporelles et caractéristiques de chacune d'entre elles. La première étape de l'analyse est la réalisation d'empreintes cutanées avec une réplique en négatif de la surface de la peau à l'aide d'un élastomère siliciné. On réalise un repérage de la zone prélevée afin de réaliser précisément des empreintes du même site à différents temps, avec une technique de masque translucide sur laquelle on vient dessiner des repères anatomiques invariants...Des techniques de reconstruction tridimensionnelle sont utilisées, notamment de profilométrie optique basés sur la détection de la réflexion lumineuse en fonction de la différence de profondeur et d'angles des sillons cutanés. Les paramètres étudiés sont des paramètres de rugosité, d'altitudes des sillons ou de nombres de sillons par cm². Le relief micro-dépressionnaire sur l'ensemble du corps est caractérisé par des paramètres de rugosité : Spa, SPt, SPtm. Ces paramètres sont des paramètres de surface. Leur équivalent en profilométrie sont Ra, Rt, Rz ou Rtm classiquement définis(16). Ra représente la rugosité moyenne : moyenne arithmétique de toutes les valeurs de rugosité après redressement de la surface par rapport au plan moyen. Rt est la distance verticale maximum entre le pic le plus haut et la vallée la plus basse. Rz est la valeur moyenne du pic vallée sur toute la surface(13).

Analyse de la littérature

350 sujets (dont 123 non fumeurs) ont participé à une étude d'analyse informatisée d'empreinte de peau en silicone, en plus de l'évaluation clinique. La technique utilisée est une profilométrie par transmission, basée sur des empreintes de peau en silicone translucide sur la patte d'oie. Les paramètres étudiés étaient Ra, Rz, Rt. Le Ra est significativement augmenté chez les fumeurs actuels dans les tranches d'âge de 20 à 29 ans et 30 à 39 ans ; le Rz est significativement augmenté dans ces mêmes tranches d'âge. Le Rt étant significativement augmenté dans les tranches d'âge 50 à 59 ans et 60 à 69 ans. Le risque relatif de rides modérées à sévères pour les fumeurs par rapport aux non fumeurs est de 2,72 (IC 95% :1,32-3,21), le risque relatif associé à une consommation de plus de 19 PA est de 2,93 (IC 95%:1,14-4,1) et pour 11 à 19 PA de 1,75. Cette technique a permis de démontrer la présence de rides superficielles même chez le sujet jeune de 20 à 39 ans(14). Dans une autre étude sur une population de 63 volontaires. La technique utilisée était une profilométrie optique avec réalisation d'empreintes cutanées en silicone. Les variables analysées étaient Rz, Rv, RI. Le Rv reflétant la variance du paramètre Rz, et le RI correspondant au

nombre de rides présentes dans l'image. Le Rz et le Rv sont significativement augmentés chez les sujets ayant fumé plus de 35 PA. La profondeur des plis cutanés est augmentée de façon significative chez les fumeurs de plus de 35 PA par rapport aux non fumeurs(15). **Ces études confirment donc l'altération du relief cutané par le tabac, mis en évidence notamment par des empreintes de peau en silicone.**

3) REPERCUSSIONS HISTOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES ET MOLECULAIRES SUR LE DERME

Généralités sur le derme

Le derme, tissu conjonctif dense et support solide de la peau, est subdivisé en deux zones (papillaire et réticulaire). Le derme est formé de cellules, essentiellement des fibroblastes et de matériel extracellulaire en quantité importante. Les fibroblastes sont responsables de la synthèse et de l'entretien du matériel extracellulaire. Ils synthétisent le collagène, l'élastine, la substance fondamentale et les glycoprotéines de structure. La matrice extra-cellulaire sécrétée par les fibroblastes comporte des composants matriciels classés en 4 grandes familles : les collagènes et l'élastine qui forment la trame fibreuse, les protéoglycanes et les glycosaminoglycanes, qui remplissent les interstices, les glycoprotéines de structure dont le rôle essentiel est d'assurer l'interface entre les cellules et la matrice extra-cellulaire qui les entoure(16,17). Le tabac agit sur les métalloprotéinases matricielles(MMP). Le catabolisme des collagènes s'effectue sous l'action d'enzymes spécifiques, les métalloprotéinases matricielles, elles-mêmes sous le contrôle d'inhibiteurs tissulaires (TIMP). Les MMP sont des protéases zinc-dépendantes qui dégradent le collagène et d'autres molécules de la matrice extracellulaire.

Les études histologiques.

Role du tabac sur l'épiderme

L'épaisseur du stratum corneum n'est pas corrélée au tabagisme, mais des études complémentaires semblent nécessaire(18). Il serait intéressant d'avoir des données sur l'influence du tabagisme ou d'un environnement tabagique sur le niveau d'oxydation des lipides du ciment intercellulaire et son organisation.

Rôle du tabac au niveau du derme

L'élastose est l'accumulation dermique d'un tissu élastique dysmorphique. Des études en peau exposée et non exposée ont été réalisées : Boyd dans une étude de l'élastose sur 17 fumeurs et 14 non fumeurs en peau exposée à la lumière conclut qu'il y a plus d'élastose chez les fumeurs(19). Une étude récente a analysé l'âge, l'exposition au soleil et le tabagisme dans le développement de l'élastose en zone exposée et non exposée et l'apparition de télangiectasies. 966 individus ont participé à cette étude cas contrôle sur les facteurs de risque environnementaux et génétiques de cancer de la peau. Le tabagisme est significativement associé à l'élastose dans les deux sexes, mais de façon préférentielle chez les hommes (12). Cette élastose ne s'observe-t-elle qu'en peau exposée à la lumière ou survient-elle aussi en peau non exposée, ce qui démontrerait le rôle du tabagisme? Frances (20) compare des biopsies prélevées en peau saine non exposée au soleil chez 10 fumeurs de 60 ans à celles de 10 sujets contrôles. Le nombre et l'épaisseur des fibres élastiques sont significativement augmentés par rapport aux non fumeurs. L'élastose tabagique se traduit par des fibres élastiques dysmorphiques. Ces anomalies sont comparables à celles observées lors de l'élastose solaire. Dans une série de 98 sujets(47 fumeurs, 51 non fumeurs finlandais), Knuutinen (21) ne constate pas de différence entre la quantité et la taille des fibres élastiques en peau saine non exposée entre les deux collectifs, mais il ne s'agit que de sujets masculins. **L'analyse de la littérature donne des résultats contradictoires mais est plutôt en faveur d'un rôle du tabagisme dans l'apparition d'élastose, essentiellement en peau exposée.**

Sur le plan biochimique

Etudes in vitro

Altérations de la matrice extracellulaire induite par les extraits de fumée de tabac

Des fibroblastes humains ont été exposés à différentes concentrations d'extrait aqueux de fumée de tabac pour étudier les altérations du collagène, des MMP et des TIMP. L'expression de l'ARNm de la MMP-1 et MMP-3 est significativement augmentée, dépendant de la dose d'extrait aqueux de fumée de tabac. A l'inverse, l'expression de l'ARNm de la TIMP-1 et TIMP-3 est inchangée. Il existe une diminution du procollagène I et III analysé par technique western blot. La biosynthèse du collagène est diminuée de 40% après traitement par la plus forte concentration d'extrait de fumée de tabac. Une autre étude a confirmé la diminution du type I et III de procollagène et une augmentation de la MMP-1 et MMP-3(22).

Altérations moléculaires de la tropoélastine et des protéoglycanes induits par des extraits de fumée de tabac et les ultraviolets dans des fibroblastes de peau en culture

Les effets des extraits de fumée de tabac ou des UVA ont également été étudiés sur l'expression de la tropoélastine (protéine élastine soluble) et le versican et le decorin (protéoglycanes) dans des cultures de fibroblastes de peau. L'expression de la mRNA de la tropoélastine est augmentée par les extraits de tabac ou les UVA. L'expression de la mRNA du versican et du decorin D1 est diminuée par rapport aux sujets contrôles. Par

ailleurs la MMP-7 est multipliée par 7 après traitement par la plus forte concentration d'extrait de fumée de tabac. Cette étude confirme les altérations de la tropoélastine et des protéoglycanes induites par des extraits de fumée de tabac et par les UVA dans les cultures de fibroblastes de peau (23).

Etude in vitro de la photohémolyse de la fumée de tabac

Un test de photohémolyse a été utilisé dans lequel des extraits de tabac ont été incubés avec des érythrocytes humains suivis d'une irradiation aux UV. On a mesuré ensuite le degré d'hémolyse en fonction de cette photoexposition. Les extraits de tabac étaient clairement phototoxiques puisque la photohémolyse était proportionnelle à la concentration en extraits de tabac et à la dose d'UV et était plus prononcée après une exposition aux UVA plutôt qu'aux UVB(24)

Etude épidémiologique et « in vitro »

L'exposition solaire, le nombre de PA et d'autres variables ont été étudiés dans une étude transversale sur 48 sujets(25). Les rides faciales étaient analysées en utilisant le score de Daniell. Parallèlement, était étudié in vitro les altérations de l'expression de la mRNA de la MMP-1 dans des fibroblastes humains au contact d'extraits de fumée de tabac et/ou d'UVA. L'Odd Ratio concernant les rides faciales était le suivant selon le statut tabagique : 4,97(IC95% :1,43-17,26) si tabagisme entre 1 et 35 PA, 5,80(IC95% :1,72-19,87) si supérieur à 35 PA. L'Odd Ratio était de 1 chez les non fumeurs, de 3,00(IC95% :1,00-9,44) chez les ex-fumeurs et de 27,32(IC95% :4,45-540,19) chez les fumeurs actuels. L'Odd Ratio pour un effet indépendant et combiné du tabagisme et de l'exposition au soleil est de 7,60(IC95% :1,49-47,97) pour le tabagisme seul, de 3,80(IC95% : 1,24-13,39) pour l'exposition au soleil seul et de 11,40(IC95% :2,45-68,77). Les études in vitro objectivent que l'expression de la mRNA de la MMP-1 est significativement augmentée dans les fibroblastes après stimulation par des extraits aqueux de tabac. On observe une augmentation de l'expression de la mRNA de la MMP-1 par les extraits de fumée de tabac et les UVA. L'induction de MMP-1 est significativement plus haute dans les fibroblastes à taux bas de glutathion(GSH) que dans les fibroblastes à taux haut de GSH(26)

Etude in vivo

L'analyse de la MMP-1 sur des biopsies de fesse de fumeur et de non fumeur montre une augmentation significative de la MMP-1 dans la peau du fumeur. Il n'y a pas de différence au niveau de l'inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases 1(TIMP-1)(27). Cependant l'étude de Knuutinen a mis en évidence dans la peau du fumeur, une augmentation de 100% de la MMP-8 alors qu'il n'y avait pas de différence significative au niveau de la MMP-1 contrairement à l'étude de Lahman. La TIMP-1 est abaissée de 14% chez les fumeurs(p :0.004). Par ailleurs, la synthèse du collagène de type I et III est abaissée respectivement de 18% (p :0.08) et 22%(p :0.04)(28). **Les études biochimiques in vivo et in vitro confirment le rôle important du tabac sur les MMP et la dégradation de différents constituants du derme, notamment le collagène.**

4) ATTEINTE DE LA MICROCIRCULATION

Vasoconstriction Les altérations de la microcirculation cutanée consécutive au tabagisme peuvent être démontrées par différentes techniques : capillaroscopie, laser doppler, thermométrie, mesure de la pression d'oxygène transcutanée(29) ...Après une seule cigarette, le flux circulatoire est réduit de 38,1 % chez le fumeur et le retour à la normale est de 5 minutes. Le flux circulatoire du non fumeur est réduit de 28,1 % et le retour à la normale est de 2 minutes (30). La diminution de la microcirculation cutanée est plus importante si l'inhalation de fumée survient après une période d'abstinence que si le sujet fume régulièrement. Cette diminution semble peu ou pas proportionnelle à la concentration en nicotine. Dans une autre étude la pression d'oxygène transcutanée est augmentée de 10% 46 heures après l'arrêt du tabac(31). La nicotine joue un rôle dans la vasoconstriction au niveau de la circulation cutanée. Les fumeurs ont un flux sanguin cutané de base abaissé. Une revue générale récente atteste du rôle de la nicotine entraînant une vasoconstriction et une hyperhémie alors que son rôle exact dans le vieillissement cutané est plus incertain(32).

viscosité : Le tabac augmente la viscosité du sang en général et affecte les propriétés rhéologiques des petits vaisseaux cutanés en particulier. L'augmentation de l'hématocrite semble rendre compte de cet effet(33)

Un des mécanismes encore peu étudié par lequel le tabac accélère ce vieillissement pourrait être cette altération de la micro-circulation cutanée.

5) COFACTEURS DU VIEILLISSEMENT CUTANÉ

Vieillissement cutané: rôle essentiel des ultraviolets

Parmi le rayonnement ultraviolet qui atteint la terre, les UVB (290-320nm) et les UVA (315-400nm) sont les principaux responsables des altérations cellulaires et tissulaires, séquelles d'expositions aiguës et chroniques. Le point de départ des réactions biologiques cutanées est l'absorption de l'énergie photonique par les molécules chromophores présentes que sont l'ADN, l'acide urocanique, les acides aminés aromatiques constituant des protéines (tryptophane, histidine, cystéines), les mélanines, les lipides insaturés....(34)

Sur le plan histologique

Epiderme

L'épaisseur de l'épiderme est augmenté puis diminué aux stades ultimes(35)). L'épiderme subit de plein fouet les effets délétères des UV en particulier des UVB avec des phénomènes inflammatoires lors des expositions aiguës, apparition de « sunburn cells » aujourd'hui reconnues comme des kératinocytes entrés en apoptose. Des études récentes ont aussi démontré que dans les régions soumises à l'exposition chronique des UV, l'épiderme était le siège de modifications quantitatives et qualitatives des populations de cellules dendritiques, avec fuite des cellules de Langerhans et apparition d'autres populations CD1a+ mais Langerin- (Bonte in 34)

Derme

L'élastose actinique: l'altération histologique du vieillissement photoinduit est l'élastose solaire avec accumulation de tissu élastique dysmorphique. L'élastose se caractérise par une accumulation d'élastine provenant de fibres fragmentées non fonctionnelles et non organisées. Cette élastose actinique siège initialement dans le derme papillaire puis dans le derme réticulaire moyen et profond. Les fibres élastiques paraissent nombreuses, épaisses, fragmentées et s'enchevêtrent pour former des mottes de matériel amorphe et granuleux responsables de l'aspect citrin de la peau. Le matériel élastotique comprend des fibres élastiques avec différentes protéines associées telles que la fibrilline, le versican et l'acide hyaluronique(36). Au niveau de la jonction dermoépidermique, on observe une diminution du collagène IV et VII combiné à une diminution des fibres oxytalanes(37). L'ensemble de ces éléments concourent à la formation des rides.

Sur le plan biochimique

Le photo-vieillessement dermique est caractérisé entre autre par une dégradation de l'élastine et du collagène. Les taux d'ARNm de MMP-1 et MMP-2 sont significativement augmentés dans le fibroblaste héliodermique(36). Ohnishi a mis en évidence une augmentation du taux d'anticorps dirigés contre les MMP-1, 2 et 3 dans l'élastose actinique alors qu'il y a une diminution des anticorps anti MMP-9(38). D'autres auteurs ont observé une accumulation de MMP-7 et de MMP-12 dans la peau exposée au soleil avec élastose(39); de même, dans l'élastose actinique, on observe une augmentation des anticorps dirigés contre l'élastine et les microfibrilles associées aux glycoprotéines (MAGP-1 ET MAGP-4) (33). L'exposition solaire altère le contenu et la distribution des **GAG** ; Dans la peau photoexposée, il est mis en évidence une augmentation des GAG qui sont inclus dans l'élastose. La localisation anormale des GAG dans ses fibres peut expliquer l'apparent paradoxe que les GAG sont augmentées dans la peau photoexposée(40).

L'altération de la structure chimique de l'ADN sous l'influence des UV conduit à des coupures de la chaîne nucléotidique, à des adduits covalents avec les protéines et des produits de modification des bases constitutives tels que la 8-oxo-dihydroguanine ou des dimères de thymine qui ont révélé des activités propigmentantes. Les facteurs ethniques pourraient aussi expliquer des sensibilités différentes à la formation de dommages ADN UV induits. De même, l'exposition aiguë aux UV d'une zone photoexposée de façon chronique induit des phénomènes d'apoptose non négligeables au niveau des couches basales et suprabasales de l'épiderme. Les UV et le stress oxydatif altèrent aussi la fonction protéasome, système naturel intracellulaire de recyclage des protéines oxydées pouvant ainsi aussi expliquer l'accélération de l'apparition de certains stigmates du photo-vieillessement ou du vieillissement du stress oxydatif en particulier les taches pigmentaires (34). L'ensemble de ces données laisse supposer que tout facteur exerçant un surplus de stress oxydatif, tel que le tabac, viendra exacerber ces phénomènes(34).

Tabac versus UV : rôle synergique?

Le tabac et les UV ont un rôle synergique in vivo et in vitro sur le vieillissement cutané notamment chez les femmes. In vitro, la MMP-7 est augmentée de façon plus importante après exposition aux UVA et aux extraits aqueux de fumée de tabac(32). Il existe également un effet additif sur l'expression de la tropoélastine(précurseur de l'élastine)...In vivo, l'ensemble des études est en faveur du rôle du tabac comme co-facteur du vieillissement cutané notamment chez les asiatiques.

Vieillessement cutané et alimentation

Elle pourrait jouer un rôle dans le vieillissement cutané, moindre en cas d'alimentation riche en légumes, poissons, huile d'olive (41)

Vieillessement cutané et oestrogènes

les oestrogènes ralentissent le vieillissement cutané : La décroissance naturelle avec l'âge de la concentration en oestrogène participe au vieillissement cutané, notamment sur la sécheresse et les rides (42). Les oestrogènes ont un rôle sur la composition collagénique du derme dont la diminution est directement impliquée dans le vieillissement cutané de la femme ménopausée, dont la peau est plus fine, atrophiée et ridée, sur sa concentration en GAGs et sa teneur en eau : ils maintiennent la fonction de barrière du stratum corneum ; **La nicotine** induit une diminution de la production d'oestrogènes et cette carence pourrait favoriser une accélération du vieillissement cutané chez la femme. Des études ont rapporté les effets correcteurs sur le vieillissement cutané de la thérapie oestrogénique substitutive chez les femmes ménopausées, même en administration locale. On aurait pu s'attendre à un écart plus grand dans la

mesure où le tabac agit aussi sur l'activité oestrogénique. En effet, le tabac diminue la production d'oestrogène, altère son métabolisme, notamment en augmentant la clearance hépatique des oestrogènes(34)

Vieillesse cutané : rôle de la grossesse ?

Une seule étude concernant 186 femmes coréennes a mis en évidence que le risque de rides faciales augmentait avec le nombre de grossesses à terme(OR :1,835 , 95%CI 1.071-14.275). et également au cours de la ménopause(OR : 3.909 , 95%CI 1.071-14.275) (43)

TABAGISME ET ESTHETIQUE

Atteinte des doigts et des ongles

Les atteintes suivantes s'observent chez le fumeur (29):

- xanthochromie (doigts jaunes),
- xanthonychie (ongle jaune) du fumeur,
- ongle arlequin : l'arrêt du tabac entraîne une ligne de démarcation entre l'ongle distal et l'ongle clair proximal

Atteinte des cheveux

Peu d'études ont été faites sur les cheveux exceptées celles réalisées pour doser la nicotine chez les jeunes enfants au contact de parents fumeurs. Ce dosage étant significativement plus élevé chez un enfant dont la maman est fumeuse (44). Trueb montre que le tabagisme induirait un grisonnement et une chute des cheveux plus précoces (45). Les mécanismes sont probablement plurifactoriels avec une atteinte de la microcirculation, un déséquilibre au niveau du système protéase-antiprotéase du follicule..

Tabac, lambeaux cutanés et chirurgie plastique et autres chirurgies

Les chirurgiens plasticiens se sont beaucoup intéressés aux risques liés au tabagisme, en particulier en ce qui concerne la survie des lambeaux et la cicatrisation cutanée, lors de liftings par exemple. Bon nombre d'entre eux exigent de leurs patients qu'ils renoncent à fumer avant une intervention.

Expérimentalement, chez les rats exposés à la fumée, le pourcentage de survie de lambeaux est de 40,1% contre 75,2% chez les témoins. L'analyse des effets du tabagisme sur la microcirculation cutanée de l'oreille de la souris nude met en évidence une vasoconstriction artériolaire maximale en fin de cigarette (46). Une autre étude chez des rats objective une réduction du flux circulatoire au doppler et une moindre survie du lambeau. L'administration d'un vasodilatateur améliore la survie de lambeau dorsal de façon significative chez le rat exposé à la fumée de cigarette . L'évolution des lambeaux cutanés chez le hamster dépend aussi de l'exposition à la fumée : 100% de réussite chez les hamsters non exposés contre 80% lors d'une exposition préopératoire et 40% chez les animaux exposés avant et après l'intervention (46). Un des mécanismes des problèmes de cicatrisation chez les fumeurs est la diminution de la production du collagène (47).

Lambeaux sur le plan clinique, Goldmitz et coll. ont pratiqué une étude rétrospective concernant 916 greffes de peau et lambeaux, démontrant une relation entre le nombre de cigarettes fumées et le développement d'une nécrose. Le risque de nécrose est 3 fois plus élevé chez le fumeur régulier à 1 paquet par jour, et 6 fois supérieur chez le fumeur de 2 paquets par jour . Dans une série de 156 lambeaux suivis sur 6 mois, le principal facteur de risque de nécrose est le tabagisme et aucun cas de nécrose n'a été rapporté chez les non fumeurs. Cette augmentation du risque de nécrose de lambeaux libres pour la reconstruction de la tête et du cou est significative dans l'étude de Haughey . Webster propose d'adapter la technique chirurgicale aux fumeurs . La reprise du tabagisme compromet la cicatrisation jusque là satisfaisante de 2 cas de réimplantation de doigt. Le tabagisme est un des facteurs de risque dans les reconstructions mammaires après chirurgie du sein .. En chirurgie parodontale, les résultats des lambeaux de gencive sont nettement moins bons chez le fumeur(in 46).Le tabagisme est un des facteurs de risque des lambeaux latéro thoracodorsal utilisés en reconstruction mammaire après radiothérapie postmastectomie(48) . Dans une étude qui compare les vaisseaux récepteurs dans les lambeaux TRAM utilisés dans des reconstructions mammaires, le tabagisme entraîne des complications plus fréquentes quelque soit les vaisseaux utilisés (49).

Lifting facial

Lors d'une étude prospective portant sur 1186 liftings, le risque de nécrose et de complications du fumeur est multiplié par 11,46. Des complications surviennent lors d'un lifting facial chez 19,4% des fumeurs contre 5% des non fumeurs et 8,3% chez les anciens fumeurs (in46). Le tabagisme est un facteur de risque de nécrose rétroauriculaire, qui est également favorisé par une tension excessive lors d'un lifting cervico-facial . Sur le plan anatomique, les artères perforantes de la face latérale de la joue devraient être préservées lors d'un lifting, en particulier chez les fumeurs. L'hématome est une complication classique du lifting pouvant entraîner un oedème facial ou une nécrose.

4,2% d'hématomes ont été observés chez les fumeurs au cours d'une étude rétrospective concernant 1078 patients. Le tabagisme est un facteur de risque significatif (29, in 46).

Autres chirurgies

Le tabagisme est un facteur de risque clairement identifié de complications notamment infectieuses et de cicatrisation dans la chirurgie du cancer du sein(50) . Cette donnée est confirmée dans une autre étude qui met en évidence que le tabagisme est un facteur de risque pour les infections de cicatrices (OR=3,46:CI95%: 1,52-7,85) , les nécroses de lambeaux(OR=9,22: CI95%:2,91-29,25) et l'épidermolyse(51). Pour Paduribidri les conclusions sont les mêmes concernant les complications plus fréquentes chez les fumeurs après chirurgie de reconstruction mammaire(39,4% chez les fumeurs versus 25% chez les non fumeurs)(p=0,002) (52). Dans le cadre de la chirurgie de la tête et du cou, les 2 facteurs de risque les plus importants en terme de complications des cicatrisations des plaies sont la radiothérapie et le tabagisme(53).

Cicatrices

L'évolution d'une cicatrisation sur un groupe de 120 femmes d'une moyenne d'âge de 33 ans, fumant au moins 5 cigarettes a été étudié : 20 femmes dont 13 fumeuses avaient eu une incision médiane et 100 femmes dont 56 fumeuses avaient eu une incision transversale. Il a été montré qu'il n'y avait pas de différence pour les longueurs des cicatrices. La moyenne des largeurs des cicatrices médianes était de 7,42 mm chez les fumeuses contre 2,71 mm chez les non fumeuses. Pour les cicatrices transversales, chez les fumeuses, la moyenne était de 2,84 mm et chez les non fumeuses de 2,10 mm. Par ailleurs 25 % des fumeurs avaient des cicatrices jugées non satisfaisantes comparativement à aucune chez les non fumeurs(29). Des problèmes au niveau des cicatrisations des plaies après plastie abdominale sont rencontrés de façon significative chez les fumeurs: 47,9% de fumeurs contre 14,8% chez les non fumeurs (54).

Abstinence tabagique: recommandations avant et après chirurgie plastique

Tous les auteurs recommandent l'abstinence tabagique avant la chirurgie plastique notamment le lifting facial(55). L'abstinence tabagique réduit les complications de cicatrisations: sur 228 cicatrices évaluées :chez les fumeurs, l'infection des cicatrices sont évaluées à 12% comparés à 2% chez les non fumeurs(p<0.05) . Le taux de complications est significativement plus bas chez les abstinents comparés à ceux qui poursuivent leur tabagisme (56).

TABAGISME ET NEOPLASIES CUTANEO MUQUEUSES VISIBLES

Le tabagisme favorise un certain nombre de cancers cutanés et muqueux, sans contact direct avec la fumée. Nous aborderons seulement les cancers génitaux et les carcinomes cutanés.

TABAC ET CANCERS GENITAUX

Cancer anogénital

Le **cancer du canal anal** est plus fréquent chez la fumeuse que chez les sujets contrôles ou atteints d'autres cancers, notamment du colon (29). Une étude récente est en faveur d'une augmentation du risque de cancer anal chez les fumeurs actuels avec un OR à 3,9(CI95% :1,9-8) chez les hommes et de 3,8(CI95% : 2,4—6,2) chez les femmes(57).

Cancer du col de l'utérus

Le tabagisme est un facteur de risque de l'apparition de lésions précancéreuses du col utérin(58). De même le risque de cancer in situ est deux fois plus élevé chez les femmes tabagiques de moins de 45 ans que dans la population témoin. La proportion de femmes tabagiques est 2,5 fois plus élevée en cas de cancer invasif du col que dans la population témoin(59). Dans la glaire cervicale des fumeuses, la concentration en nicotine est élevée et le nombre de cellules de langerhans diminue(33). In vivo, les cellules ectocervicales présentent des anomalies chromosomiques chez les femmes qui fument(60). Le tabagisme, la grossesse et la contraception orale sont des facteurs de risque significatif de cancer du col intraépithélial avec le papillomavirus comme co-facteur(61). Le tabagisme agirait en tant que co-facteur , probablement avec les papillomavirus. Une étude récente a mis en évidence que la poursuite du tabagisme favorisait la persistance du papillomavirus et augmente le risque de récurrence de néoplasie du col In situ(62).

Cancer de la vulve

Il représente 1% des cancers de la femme. La responsabilité des HPV est impliquée notamment les types 16 et 18. Zarcone retient le lichen scléreux vulvaire, l'infection HPV et le tabagisme parmi les principaux facteurs de risque du cancer de la vulve(63). Dans la papulose bowénoïde de la vulve(carcinome in situ), le génome HPV 16 est plus fréquent et plus élevé chez les fumeuses. Celles-ci ont un risque significativement plus élevé de cancer

de la vulve. D'autres études confirment également le rôle de HPV 16 et du tabagisme comme co-facteurs dans l'apparition d'un cancer de la vulve(64). Le tabagisme pourrait être un facteur de risque plus important pour le carcinome in situ de la vulve(Odd Ratio=4,65) que pour le carcinome invasif(Odd Ratio à 1,19) .

TABAC ET CARCINOMES CUTANES

Carcinome spinocellulaire

L'analyse d'une cohorte de 107 900 infirmières a établi le lien entre le tabagisme et le carcinome spinocellulaire. Parmi les fumeuses actuelles, le risque d'apparition d'un carcinome spinocellulaire serait augmenté de 50% par rapport aux sujets qui n'ont jamais fumé (65). L'Odd Ratio de survenue d'un second carcinome est de 2,01 (IC95% 1,21 à 3,34) chez les fumeurs actuels et de 1,62 (IC95% : 1,07 à 2,47) chez les anciens fumeurs. L'Odd Ratio d'association entre tabagisme et carcinome spinocellulaire est de 2,3 (IC95% :1,5-3,6) dans une autre étude (66). La durée de l'exposition augmente également le risque (67).

Carcinome basocellulaire

Classiquement, Il n' y avait pas de relation évidente entre le tabagisme et la survenue d'un carcinome basocellulaire (68). Cependant, une étude récente a analysé 30 jeunes femmes ayant fait un carcinome basocellulaire et 30 cas témoins. Le tabagisme et l'utilisation de lampe à bronzer (de façon moins significative) sont retenus comme facteur de risque dans le groupe des jeunes femmes ayant présenté un carcinome basocellulaire (69). L'exposition solaire est le facteur de risque le plus important dans l'apparition d'un carcinome basocellulaire et le tabac est un des co-facteurs(70). Le rôle du tabac est également discuté par Erbagci en faveur de l'augmentation du nombre de cellules péritumorales(71). L'association entre le tabagisme et le carcinome basocellulaire des paupières est significative chez les femmes avec un OR à 2,87. Récemment, on a mis en évidence une augmentation du matériel élastosique dans les carcinomes basocellulaires(72). Sassi a décrit le cas d'une patiente présentant des carcinomes basocellulaire abdominal pendant ses grossesses et discute le rôle de l'infection HPV(73). Cependant une étude récente sur une large cohorte, ne retrouve pas d'association claire entre le tabagisme et le carcinome basocellulaire(74). **La plupart des études actuelles sont en faveur du rôle du tabagisme dans le développement d'un carcinome basocellulaire.**

Melanome

Dans une étude cas contrôle portant sur 474 cas de mélanome et 926 contrôles, le tabagisme n'augmente pas le risque de mélanome : Odd Ratio de 1,0 pour les non fumeurs contre 0,8 et 1,1 pour les non et les ex-fumeurs ; le tabagisme ne peut être incriminé dans la survenue du mélanome, les fumeurs ont probablement plus de métastases et leur survie est moindre après la survenue de la tumeur primaire (33).L'analyse d'une cohorte de 2 583 patients atteints de mélanome a décelé une proportion significativement plus élevée de métastases (75), ce qui a été confirmé par d'autres auteurs). Une étude récente sur une large cohorte a mis en évidence que les fumeurs avaient un Odd Ratio à 0,3(95% CI:0,3-1,3) par rapport aux non fumeurs(76).

AUTRES PATHOLOGIES DERMATOLOGIQUES : ROLE DU TABAC ?

Acné

Une étude récente conclut à une corrélation positive entre acné et tabagisme chez les hommes avec un OR à 2,3, 95CI% / 1,4-3,8) (77). Schafer T. met en évidence le rôle joué par la cigarette dans l'acné : pour 896 personnes (moyenne d'âge 42 ans) interrogées l'acné est significativement plus élevé chez les fumeurs (40,8 %) que chez les non fumeurs (25,2 %) (78). Une relation significative a été établie entre la prévalence de l'acné et le nombre de cigarettes fumées quotidiennement (78).Il existe une relation significative dose-dépendante entre la sévérité de l'acné et la consommation quotidienne de cigarettes (78). La présentation de l'acné chez la fumeuse est un peu différente : acné plus inflammatoire, mais aussi rétentionnelle, souvent excoriée, prédominant au visage, cicatrices pigmentées (79).Une étude nationale en 2001, portant sur 17561 patients interrogés par 566 dermatologues, établissant un lien entre le tabagisme et l'acné, les cicatrices d'acné, les kystes épidermoïdes hidradénites inguinales, la fréquence de ces affections diminuant à l'arrêt du tabagisme (80). L'acné inversa ou syndrome d'occlusion folliculaire est augmenté de façon significative chez les fumeurs dans une étude avec une majorité de femmes (81).

Pustuloses palmoplantaires (PPP)

La prévalence de la PPP paraît nettement plus élevée chez les fumeurs notamment les femmes : 80 % de 216 patients atteints de PPP étaient fumeurs contre 36 % dans une population de 626 témoins . On observe donc une prévalence nette chez les fumeurs avec un Odd Ratio à 7,25(82). Dans une étude sur 59 PPP, 56 sont fumeurs(83). Récemment, il a été mis en évidence une augmentation de la prévalence du tabagisme chez les patients porteurs d'une PPP(84). Hagforsen en 2002 a cherché à déterminer si ces malades avaient des anticorps aux récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChR). L'analyse comparative portait sur 45 malades atteints de PPP et 23 malades atteints d'eczéma chronique de la main. Seuls 42 % des malades atteints de PPP avaient des

taux augmentés de nAchR ab. Hagforsen en conclut que la PPP est une maladie auto-immune pouvant être induite par le tabac (85).

Psoriasis

Pour Braathen, étudiant le suivi de 10576 personnes parmi les personnes atteintes de psoriasis 58,2% sont fumeurs contre 43,5% en l'absence de psoriasis(29). Mills a étudié les habitudes tabagiques de 108 psoriasiques en les comparant à un groupe témoin : 46,2 % des psoriasiques sont fumeurs réguliers contre 23,6 % dans le groupe témoin (86). Naldi en 1992 a également souligné la prévalence du psoriasis chez les fumeurs, non retrouvée par d'autres auteurs (87). Poikolainen a étudié le psoriasis uniquement de femmes et trouve chez les fumeurs un Odd Ratio à 3,3 CI 95%:1,4-7,9 (88); Cette association est plus forte chez les femmes et pour les formes pustuleuses (89). Une étude récente atteste de l'association significative entre le psoriasis et l'alcool, le tabac et le groupage HLA-DQA1*0201 avec un OR à 6,91(89).

Lupus erythemateux

Une métaanalyse récente a mis en évidence une association faible mais statistiquement significative entre le tabagisme et le lupus érythémateux systémique(90). Pour Formica et al, le RR pour les femmes noires fumeuses actuelles et anciennes est de 1,6 ; 95%CI 0,8-3,3.(91). La réponse aux antipaludéens de synthèse est moins bonne chez les patients tabagiques(92). Cependant cette donnée semble contredite par une étude très récente mais sur un petit nombre de cas(93).

Infections à papillomavirus

Le risque de condylomes chez 3,7 fois celui des non fumeurs dans une étude et de 4,3 dans une autre étude chez des femmes fumant depuis plus de trois ans. Le rôle de la nicotine favorisant la pénétration du virus dans l'épithélium est discuté(94).

Eczema

Le tabagisme peut causer des eczémats de contact (29):

- à la fumée de tabac dont un cas avec allergie aux parfums (fragrance-mix),
- lors de la consommation de cigarettes aromatisées (vanilline, balsamique) ,
- au tabac, chez un homme qui roulait ses cigarettes, ou à la base du second espace interdigital (port de cigarettes) ,
- au tabac, lors de la culture et de la manufacture (eczéma surinfecté, dermite allergique aéroportée, urticaire généralisée) .

Les systèmes transdermiques occasionnent dans 7% des cas une dermite érythémato-oedémateuse ; 63% des patients signalent des démangeaisons ou des sensations de brûlures au site d'application. Une sensibilisation serait présente dans 3% des cas avec une allergie aux produits actifs ou à un composant de la matrice ou de la couche adhésive du patch (29).

Vascularite avec purpura des membres inférieurs

Une vascularite avec purpura des membres inférieurs a été rapporté dans deux cas après application d'un patch à la nicotine (95). Dans un cas, il y a eu rechute lors de la réapplication du système transdermique (95).

Aphoses buccales et/ou génitales

La survenue ou la récurrence d'aphtes buccaux sont plus fréquentes chez les non fumeurs .Les articles suivants tendraient à le démontrer :

- Laguerre a décrit le cas d'une patiente présentant des aphtes buccaux très douloureux à l'arrêt du tabac, s'améliorant à la reprise du tabagisme (29). Cette observation est confirmée par de nombreux cliniciens,
- Perriot décrit le cas d'un fumeur de pipe présentant une aphtose buccale cessant à la reprise de la pipe (in 29),
- les patchs ou les gommes à la nicotine améliorent l'aphtose buccale (29),
- 234 patients souffrant d'une aphtose buccale récidivante ont été étudiés et comparés à 115 patients avec un problème dermatologique. 8,8% des patients avec aphtose buccale récidivante sont fumeurs contre 25,2% chez les sujets contrôles (96),
- la relation entre arrêt du tabac et ulcère de bouche a été récemment soulignée(97)
- l'arrêt du tabac peut exacerber l'aphtose buccale chez les patients atteints de maladie de Behçet(98)
- un cas d'aphtose génitale a été traité avec succès par patchs de nicotine (99).

Autres atteintes buccales

Le fumeur peut développer des atteintes muqueuses endobuccales caractéristiques (5):

- mélanoïdose du fumeur**, se traduisant par une pigmentation de la muqueuse buccale, en particulier de la gencive, chez le fumeur de race blanche,
- palatite nicotinique**, altération réversible du palais, principalement observée chez le fumeur de pipe (érythème, puis kératose du palais, évoluant vers un placard formé de papules ombiliquées à centre érythémateux).

Maladie de Buerger

La nicotine, sous forme de patch, pourrait être bénéfique dans le Buerger, artériopathie typiquement déclenchée et entretenue par la fumée de cigarettes. Un cas d'amélioration d'ulcérations digitales dans le cas d'une maladie de Buerger a été rapporté (100).

Autres dermatoses

Kanekura ont rapporté le cas d'une patient dont la nicotine a amélioré le pyoderma gangrenosum (101). Un cas de pemphigus amélioré par le tabagisme a été récemment rapporté(102).Le pemphigus est moins fréquent chez les fumeurs et les ex-fumeurs(102). La rosacée serait moins fréquente chez le fumeur, mais cette prévalence a été étudiée chez 46 patients seulement (29).Une seule étude a montré que le lichen scléreux vulvaire serait plus fréquent chez les non fumeurs (29); La dermoépidermite microbienne est plus fréquente chez les fumeurs. Une étude des dermatoses chez l'adolescent et l'adulte jeune montre une prévalence augmentée pour les dermatoses telles que : hyperhidrose, furoncles, folliculites, pityriasis versicolor, herpès labial(103)...Le rôle du tabac est également discuté dans une revue de la littérature dans un certain nombre de dermatoses notamment dans le cadre de syndromes paranéoplasiques(**Tableau I**) (104).

CONCLUSION

Les données de la littérature permettent d'affirmer le rôle du tabac dans le vieillissement cutané plus particulièrement chez la femme. L'âge, les oestrogènes et le soleil joue un rôle fondamental de co-facteur dans ce vieillissement cutané. Ce rôle prouvé du tabac dans la genèse du vieillissement cutané doit être évoqué(105).Les conséquences du tabac sur l'esthétique doivent être souligner. Concernant un certain nombre de maladies dermatologiques, les relations avec le tabac doivent faire l'objet de travaux complémentaires.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1-Ippen M, Ippen H. Approaches to a prophylaxis of skin aging. *J Soc Cosmet Chem* 1965; 16: 305-8.
- 2-Daniell HW. Smoker's wrinkles. A study in the epidemiology of "crow's feet". *Ann Intern Med.* 1971 ;75:873-80.
- 3-Allen HB, Johnson BL, Diamond SM. Smoker's wrinkles? *JAMA.* 1973 27;225:1067-9.
- 4-Model D. Smoker's face : Who are the smokers ? *Br Med J* 1985 ; 291 : 1755.
- 5-Ramelet AA. Tabac et peau. *Rev Eur Dermatol* 1991 ;3 :79-82.
- 6-Griffiths CE, Wang TS, Hamilton TA, Voorhees JJ, Ellis CN. A photometric scale for the assessment cutaneous photodamage. *Arch Dermatol.* 1992 ;128:347-51.
- 7-Ernster VL, Grady D, Miike R, Black D, Selby J, Kerlikowske K. Facial wrinkling in men and women, by smoking status. *Am J Public Health.* 1995 ;85:78-82.
- 8-Kadunce DP, Burr R, Gress R, Kanner R, Lyon JL, Zone JJ. Cigarette smoking: risk factor for premature facial wrinkling. *Ann Intern Med.* 1991 ;114:840-4.
- 9-O'Hare PM, Fleischer AB Jr, D'Agostino RB Jr, Feldman SR, Hinds MA, Rasette SA, McMichael AJ, Williford PM. Tobacco smoking contributes little to facial wrinkling. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999 ;12:133-9.
- 10-Chung JH, Seo JY, Choi HR, Lee MK, Youn CS, Rhie G, Cho KH, Kim KH, Park KC, Eun HC. Modulation of skin collagen metabolism in aged and photoaged human skin in vivo. *J Invest Dermatol.* 2001 ;117:1218-24.
- 11-Kennedy C, Bastiaens MT, Bajdik CD, Willemze R, Westendorp RG, Bouwes Bavinck JN; Leiden Skin Cancer Study. Effect of smoking and sun on the aging skin. *J Invest Dermatol.* 2003 ;120:548-54.
- 12-Frances C. smoker's wrinkles : epidemiological considerations. *Clin Dermatol.* 1998;16:565-70.
- 13-Lagarde JM. Le microrelief cutané, *Kératin* 2001 ;4 :11-18.
- 14-Koh JS, Kang H, Choi SW, Kim HO. Cigarette smoking associated with premature facial wrinkling ; image analysis of facial skin replicas. *Int J Dermatol* 2002 ; 41 : 21-7
- 15-Yin L, Morita A, Tsuji T. Skin premature aging induced by tobacco smoking: the objective evidence of skin replica analysis. *J Dermatol Science* 2001 ; 27 suppl. 1/S26-S31.
- 16-Dardour O, Martini MC, Rouselle P. Le vieillissement cutané. Eds FLASHS MEDIAS, pp. 1-104 (1998)
- 17-Melissopoulos A, Levacher C. La peau, structure et physiologie. Ed Tec et Doc Lavoisier 1998.
- 18-Sandby-Moller J, Poulsen T, Wulf HC. Epidermal thickness at different body sites: relationship to age, gender, pigmentation, blood content, skin type and smoking habits. *Acta Derm Venereol* 2003;83:410-3.
- 19-Boyd AS, Stasko T, King LE Jr, Cameron GS, Pearse AD, Gaskell SA. Cigarette smoking-associated elastotic changes in the skin. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:23-6.
- 20-Frances C, Boisnic S, Hartmann DJ, Dautzenberg B, Branchet MC, Le Carpentier Y, Robert L. Changes in the elastic tissue of non-sun-exposed skin of cigarette smokers. *Br J Dermatol* 1991 ;125 :43-47.
- 21-Knuutinen A, Kallionen M, Vahakangas K, Oikarinen A. Smoking and skin: a study of the physical qualities and histology of skin in smokers. *Acta Derm Venereol* 2002 ; 82 : 36-40.

- 22-Yin L, Morita A, Tsuji T. Alterations of extracellular matrix induced by tobacco smoke extract. *Arch Dermatol Res* 2000 ; 292 : 188-194.
- 23- Yin L, Morita A, Tsuji T. Molecular alterations of tropoelastin and proteoglycans induced by tobacco smoke extracts and ultraviolet a in cultured skin fibroblasts. *Nagoya Med* 2001 ; 45 : 63-74.
- 24-Placzek M, Kerkmann U, Bell S, Koepke P, Przybilla B. Tobacco smoke is phototoxic. *British Journal Of Dermatology* 2004 ;150 :991-93.
- 25-Yin L, Morita A, Tsuji T. Skin aging induced by ultraviolet exposure and tobacco smoking: evidence from epidemiological and molecular studies. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2001 ;17:178-83.
- 26-Yin L, Morita, Tsuji T. Tobacco smoke extract induces age-related changes due to modulation of TGF- β . *Experimental Dermatology* 2003;12(suppl 2):51-56.
- 27-Lahmann C, Bergemann J, Harrison G, Young AR. Matrix metalloproteinase-1 and skin ageing in smokers. *Lancet*. 2001 Mar 24;357:935-6.
- 28-Knuutinen A, Kokkonen N, Risteli J, Vahakangas K, Kallioinen M, Salo T, Oikarinen A. Smoking affects collagen synthesis and extracellular matrix turnover in human skin. *Br J Of Dermatology* 2002; 146: 588-594.
- 29-Bour-Guichenez G, Guichenez P, Ramelet AA, Zoomaye Z, Van Landuyt H, Polderman B. Peau et tabagisme. *Alcoologie et addictologie* 2000 ; 22 : 43-50.
- 30-Monfrecola G, Riccio G, Savarese C, Posteraro G, Procaccini EM. The acute effect of smoking on cutaneous microcirculation blood flow in habitual smokers and nonsmokers. *Dermatology*. 1998;197(2):115-8
- 31- Strauss MB , Winant DM, Strauss AG, Hart GB. Cigarette smoking and transcutaneous oxygen tensions : a case report. *Undersea Hyperb Med* 2000;27:43-6.
- 32-Misery L. Nicotine effects on skin: are they positive or negative? *Experimental Dermatology* 2004;13:665-670.
- 33-Guichenez P, Ramelet AA, Bonte F, Guerrero D; Quelles sont les données épidémiologiques concernant les conséquences de l'excès de risque lié au tabagisme chez les femmes enceintes ? Conséquences dermatologiques. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005 ;34(hors série n°1):3S1-3S11.
- 34-Guichenez P, Bonte F, Ramelet AA et al. *Courrier des addictions* 2005(soumis)
- 35-Berbis P. Vieillesse cutané : aspects anatomophysiologiques. *Encycl Med Chir, Dermatologie*, 98-035-A-10,2001,10 p.
- 36-Leccia MT. Vieillesse cutané photoinduit. *Encycl Méd Chir, Cosmétologie et dermatologie*,50-050-B-10, 2000, 6 p.
- 37-Contet-Audonnet JL, Jeanmaire C, Pauly G. A histological study of human wrinkle structures comparison between sun-exposed areas of the face, with or without wrinkles, and sun-protected areas. *Br J Dermatol* 1999 ;140 : 1038-1047.
- 38-Ohnishi Y, Tajima S, Akiyama M, Ishibachia, Kobayashi R, Horii I. Expression of elastin-related proteins and matrix metalloproteinases in actinic elastosis of sun-damaged skin. *Arch Dermatol Res* 2000;292:27-31.
- 39-Saarialho-Kere U, Kerkela E, Jeskanen L, Hasan T, Pierce R, Starcher B, Raudasoja R, Ranki A, Oikarinen A, Vaalamo M. Accumulation of matrilysin (MMP-7) and macrophage metalloelastase (MMP-12) in actinidamage. *J Invest Dermatol*. 1999 ;113:664-72.
- 40-Bernstein EF, Chen YQ, Kopp JB, Fisher L, Brown DB, Hahn PJ, Robey FA, Lakkakorpi J, Uitto J. Long-term sun exposure alters the collagen of the papillary dermis. Comparison of sun-protected and photoaged skin by northern analysis, immunohistochemical staining, and confocal laser scanning microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 1996 ;34:209-18.
- 41-Purba MB, Kouris-Blazos A, Wattanapenpaiboon N, Lukito W, Rothenberg EM, Steen BC, Wahlqvist ML. Skin wrinkling: can food make a difference? *J Am Coll Nutr* 2001;20/71-80.
- 42-Phillips TJ, Demircay Z, Sahu M. Hormonal effects on skin aging. *Clin Geriatr Med*. 2001 ;17:661-72.
- 43-Youn CS, Kwon OS, Won CH, Hwang EJ, Park BJ. Effect of pregnancy and menopause on facial wrinkling in women . *Acta Derm Venereol* 2003; 83/ 419-424.
- 44-Nafstad P, Jaakkola JJ, Hagen JA, Zahlsen K, Magnus P. Hair nicotine concentration in mothers and children in relation to parental smoking. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1997;7: 235-239.
- 45-Trueb RM. Association between smoking and hair loss : another opportunity for health education against smoking ? *Dermatology* 2003 ; 206 (3) : 189-91.
- 46-Guichenez P, Babeau T, Clauzel AM, Quantin X, Stoebner-Delbarre A, Godard P. Tabagisme et chirurgie plastique; Actes des journées régionales de tabacologie. Clermont -Ferrand 2003
- 47-Jorgensen LN, Kallehave F, Christensen E, Siana JE, Gottrup F. Less collagen production in smokers . *Surgery* 1998;123:450-5.
- 48-Woerdeman LA, Van Schijndel AW, Hage JJ, Smeulders MJ. Verifying surgical results and risk factors of the lateral thoracodorsal flap. *Plast Reconstr Surg* 2004;113:196-203.
- 49-Temple CLF, Strom EA, Youssef A, Langstein HN. Choice of recipient vessels in delayed TRAM flap break reconstruction after radiotherapy. *Plast Reconstr Surg* 2005;115:105-113.
- 50-Lin KY, Johns FR, Gibson J, Long M, Drake DB, Moore MM. An outcome study of breast reconstruction: presurgical identification of risk factors for complications. *Ann Of Surg Oncol* 2001;8:586-591.
- 51-Sorensen LT, Horby J, Friss E, Pilsgaard B, Jorgensen T. Smoking as a risk factor for wound healing and infection in cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:815-20.

- 52-Padubidri AN, Yetman R, Browne E, Lucas A, Papay F, Larive B. Complications of postmastectomy breast reconstructions in smokers,ex-smokers, and nonsmokers. *Plast Reconstr Surg* 2001;107:342-9.
- 53-Porock D, Nikoletti S, Cameron F. The relationship between factors that impair wound healing the severity of acute radiation skin and mucosal toxicities in head et neck cancer. *Cancer Nurs* 2004;27: 71-8.
- 54-Manassa EH, Herti CH, Olbrisch RR. Wound healing problems in smokers and non smokers afterabdominoplasties.*Plast Reconstr Surg* 2003;111:2082-7.
- 55-Krueger JK, Rohrich RJ. Clearing the smoke: the scientific rationale for tobacco abstain with plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:1063-73
- 56-Sorensen LT, Karlsmark T, Gottrup F. Abstinence from smoking reduces incisional wound infection randomized controlled trial. *Ann Surg* 2003;238:1-5.
- 57- Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, Carter JJ, Porter PL, Galloway DA, Mc Dougall JK. Human papillomavirus,smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004;101:270-80.
- 58-Murthy NS, Mathew A. Risk factors for precancerous lesions of the cervix.*Eur J Cancer Prev* 2000;9:5-14.
- 59-Daling JR, Madeleine MM, Mc Knight B, Carter JJ, Wipf CG, Ashley R et al. The relationship of HPV related cervical tumours to cigarette smoking, oral contraceptive use, and prior herpes simplex virus type 2 infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996 ; 5 :541-8.
- 60-Agostini A, Blanc B. Tabac et cancers gynecologiques. *Medecine au féminin* 2002 ;3 :22-23.
- 61-Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, Johansson R, Bergman F , Wadell G , AngstromT,DillnerJ.Smoking,diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factor for cervical intra Epithelial Neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer* 2000 ;82 :1332-8.
- 62-Sarian LO, Derchain SF, Pitta Dda R, Morais SS, Rabelo-Santos .Factors associated with HPV persistence after treatment for grade cervical intra-epithelial neoplasia with large loop excision the transformation zone(LLETZ). *J Clin Virol* 2004; 31:270-4.
- 63-Zarcone R, Mainini G Carfora E, Cardone A. Current etiopathogenetic views in vulvar cancer. *Panminerva Med* 1997; 39: 30-4.
- 64-Madeleine MM, Daling,R, Carter JJ, Wipf GC, Schwartz SM, McKnight B, Kurman RJ, Beckmann AM, Hagensee ME, Galloway DA,. Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1516-1523.
- 65-Grodstein F, Spizer FE, Hunter DJ. A prospective study of incident squamous cell carcinoma of the skin in the nurses health study. *J Natl Cancer Inst* 1995 ; 87 ; 1061-1066.
- 66-De Hertog SA, Wensveen CA, Bastiaens MT, Kielich CJ, Berkhout, Westendorp RG et al. Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:231-8.
- 67-Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, Baron JA, Mott LA, Stern RS. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell of the skin among patients with prior skin cancer. *JAMA* 1992. 267 : 3305-3310.
- 68-Corona R, Dogliotti E, D'errico M, Sera F, Iavarone I, Baliva G, Chinni LM, Gobello T, Mazzanti C, Puddu P, Pasquini P. Risk factors for basal cell carcinoma in a mediteranean population : role of recreational sun exposure early in life. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 : 1239-40
- 69-Boyd AS, Shyr Y, King LE Jr. Basal cell carcinoma in young women : an evaluation of the association of tanning bed use and smoking. *J Am Acad Dermatol* 2002 ; 46 : 706-9
- 70-Zak-Prelich M, Narbutt J, Sysa-Jedzejowska A. Environnemental risk factors predisposing to the development of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2004;30: 248-52.
- 71-Erbagci Z, Erkilic S. Can smoking and/or occupational UV exposure have any role on development of the morpheaform basal cell carcinoma? A critical role for peritumoral mast cells. *Int J Dermatol* 2002.41: 275-8.
- 72-Moon JS, Oh CH. Solar damage in skin tumors: quantification of elastotic material. *Dermatology* 2001;202: 289-292.
- 73-Sass U, Theunis A, Noel JC, Andre J, Song M. Multiple HPV-positive basal cell carcinomas of the abdomen young pregnant women. *Dermatology* 2002; 204:362-4.
- 74-Feedman DM, Sigurdson A, Doody MM, Mabuchi K,Linet MS. Risk of basal cell carcinoma in relation to alcohol intake and smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:1540-3.
- 75-Shaw HM, Milton GW. Smoking and the development of metastases from malignant melanoma. *Int J Cancer* 1981 ; 28 : 153-156.
- 76-Van Durme DJ, Ferrante JM, PAL N, Wathington D, Roetzheim RG, Gonzalez EC. Demographic predictors of melanoma stage at diagnosis. *Arch Fam Med* 2000 ; 9 : 606-11.
- 77-Chuh AA, Zavar V, Wong WC, Lee A.The association of smoking and acne in men in hong kong and in India: a retrospective case-control study in primary care set. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:597-9.
- 78-Schafer T, Nienhaus A, Vielluf D, Berger J, Ring J. Epidemiology of acne in the general population : the risk of smoking. *Br J Dermatol* 2001 ; 145 : 100-4.
- 79-Vulliet J. Tabac et pathologie des glandes sébacées. *Nouv Dermatol* 2000 ; 19 : 193-195.
- 80-Vulliet J, Hemery F, Sasco AJ, Lemaitre B, Chivot M, Beaulieu F, Lepage E, Schmutz JL, Lemaitre M. Smoking and sebaceous gland pathology. *Ann Dermatol Venereol* 20002; 129: S211-S285.

- 81-Breitkopf C, Bockhorst J, Lippold A, Ernst K, Hundeiker M. Pyoderma fistulans sinifica(acne inversa) and smoking habits(abstract). H+G,Z. Hautkr 1995;70: 332-334.
- 82-O'Doherty CJ, Macintyre C. Palmoplantar pustulosis and smoking. Br Med J 1985 ; 291 : 861-864.
- 83-Eriksson MO,Hagforsen E, Lundin IP,Michaelsson G. Palmoplantar pustulosis: a clinical and immunohistological study. Br J Dermatol 1998; 138: 390-8.
- 84-Gimenez-Garcia R, Sanchez-Ramon S, Cuellar-Olmedo LA. Palmoplantar pustulosis:a clinicoépidémiological study. The relationship between tobacco use and thyroid function
- 85-Hagforsen E, Awder M, Leftvert AK, Nordlind K, Michaelson G. Palmoplantar pustulosis : an autoimmune disease precipitated smoking ? Acta Derm Venereol 2002 ; 82 (5) : 341-6.
- 86-Mills CM, Irivastava ED, Harvey, Swift GL, Newcombe RG, Holt PJ, Rhodes J. Smoking habits in psoriasis: a case control study. Br J Dermatol 1992;127:18-21.
- 87-Naldi L, Parazzini F, Brevi A, Peserico A, Veller Fornasa C, Grosse G, Rossi E, Marinaro P, Polenghi MM, Finzi A, Galbiati G, Recchia G, Cristofolini M, Schena D, Cainelli T. Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. Br J Dermatol 1992. 127 : 212-217.
- 88-Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J. Smoking, alcohol and life events related to psoriasis among women. Br J Dermatol 1994; 130: 473-7.
- 89-Zheng GY, Wei SC, Shi TL, Li YX. Association between alcohol, smoking and HLA-DQA1*0201 genotype in psoriasis. Acta Biochim Biophys Sin 2004;36:597-602.
- 90-Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles-Knight M, Karlson EW. Cigarette smoking and the risk of systémic lupus érythématusus : metaanalysis. Arthritis Rheum 2004 ;50 :849-57.
- 91-Formica MK, Palmer JR, Rosenberg L, McAlindon TE. Smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus in the black women's health study. J Rheumatol 2003 ;30 :1222-6.
- 92-Jewell ML, Mc Cauliffe DP. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to malarial treatment. J Am Acad Dermatol 2000;42:983-7.
- 93-Lardet D, Martin S, Truchetet F, Cuny JF, Virion JM, Schumtz JL. Influence du tabagisme sur l'efficacité des antipaludéens de synthèse sur les lésions cutanées de sujets atteints de lupus : évaluation à travers une étude prospective. Revue de médecine interne 2004 ;25 :786-791.
- 94-. Agostini A, Blanc B. Tabac et cancers gynécologiques. Médecine au féminin 2002 ; 3 : 22-23.
- 95- Schmutz JL, Granel-Brocard F, Barbaud A. Tabac et peau. Nouv Dermatol 2002 ;21 :24-29.
- 96-Tuzun B, Wolf R, Tuzun Y, Serdaroglu S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. Int J OF Dermatol 2000 ; 39 : 358-360.
- 97-Mc Robbie H, Hajek P, Gillison F. The relationship between smoking cessation and mouth ulcers. Nicotine Tob Res 2004;6:655-9.
- 98-Soy M, Erken E, Konca K, Ozbek S. Smoking and behcet disease. Clin Rheumatol 2000;19:508-9.
- 99-Kanekura T, Kanzaki T. Successful treatment of orogenital ulceration with transdermal nicotine patches. Br J Of Dermatol 1999;141:1140-1141.
- 100-Scheid P, Bohadana A, Martinet Y. Nicotine patches for aphthous ulcer due to Behcet's syndrome N Engl J Med 2000 ; 343 : 1816-
- 101-Kanekura T, Usuki K, Kanzaki T. Nicotine for pyoderma gangrenosum. Lancet 1995 ; 345 : 1058.
- 102-Mehta JN, Martin AG. A case of pemphigus vulgaris improved by cigarette smoking. Arch Dermatol 2000;136: 15-17
- 103-Boisnic S, Noble JP. Manifestations cutanéomuqueuses et tabagisme. Nouv Dermatol 2004;23:256-260.
- 104-Vander Straten M, Carrasco D, Paterson MS, Mc Crary ML, Meyer DJ, Tying SK. Tobacco use and skin disease.Southern medical journal 2001;94:621-634.
- 105-Guichenez P, Reny JL, Ramelet AA, Quantin X, Clauzel AM, Stoebner-Delbarre A, Godard P. smoking and skin aging.12 th world conference on tobacco or health; 3-8/08/2003; p 235.

TABLEAU I : DERMATOLOGIC FINDINGS IN SMOKING-RELATED MALIGNANCIES

Dermatologic findings	Related malignancy
Skin metastases	All smoking related malignancies
Clubbed nails	Bronchogenic carcinoma
Raynaud syndrome	Pancreatic or lung carcinoma
Acute febrile neutrophilic dermatosis	Acute myelogenous leukemia
Leonine facies	Myelogenous leukemias
Leukocytoclastic vasculitis	Bronchogenic carcinoma
Migratory superficial thrombophlebitis	Pancreatic or lung carcinoma
Acquired ichthyosis	Cervical or lung carcinoma
Erythroderma	Hematologic malignancies
Generalized pruritus	Pancreatic carcinoma
Acrokeratosis paraneoplastica	Carcinoma of oesophagus,lip,tongue,pharynx, larynx or upper third of lung
Erythema gyratum repens	Lung carcinoma
Subcutaneous fat necrosis	Pancreatic carcinoma
Gynecomastia	Lung carcinoma
Hypertrichosis lanuginosa acquisita	Pancreatic or lung carcinoma
Multiple eruptive seborrheic keratoses	Lung carcinoma
Cushing's features	Lung carcinoma(small cell)