



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
www.em-consulte.com



## CLINIQUE

# Tabac et peau

## Tobacco and skin

C. Biver-Dalle, P. Humbert\*

*Inserm U645, IFR133, service de dermatologie, CHU Saint-Jacques, université de Franche-Comté, 2, place Saint-Jacques, 25030 Besançon cedex, France*

Reçu le 18 décembre 2009 ; accepté le 21 mai 2010  
Disponible sur Internet le 17 août 2010

### Abréviation

PPP Pustulose palmoplantaire

### Introduction

C'est en 1856 que Solly évoqua pour la première fois la responsabilité du tabac dans les modifications de la peau du visage, à l'origine « d'un teint jaunâtre aux rides accentuées ». En 1965, Ippen et Ippen définissent la *cigarette skin* comme une peau pâle, grise et ridée, présente chez 79 % des fumeuses et seulement 19 % des non fumeuses [1]. Daniell insiste en 1971 sur la spécificité des rides du fumeur, plus étroites et profondes, notamment en zone périorbitaire et dans la région de la « patte d'oie » [2]. C'est ainsi que Model, en 1985, en vient à établir les quatre critères du visage du fumeur [3] : le faciès est décharné, avec prééminence des reliefs osseux, la peau a une apparence atrophique et grisée, le teint est orangé, parfois rougeaud ou violine, et les traits et rides sont proéminents. Depuis, de nombreux travaux sont venus confirmer l'implication du tabagisme chronique dans bon nombre de dermatoses, en plus de son rôle dans le vieillissement cutané.

### Physiologie

La combustion de la feuille de tabac libère plus de 3800 composés, parmi lesquels la nicotine, le monoxyde de carbone, les goudrons, comme les benzopyrènes, d'autres substances irritantes et cancérogènes, telles que les nitrosamines, la dioxine, l'acroléine, des composés radioactifs, tels que le polonium (demi-vie de plus de 1000 ans) et des traces de mercure, d'acide cyanhydrique, d'ammoniac et d'acétone (Fig. 1). Agoniste de l'acétylcholine, la nicotine se fixe sur les récepteurs cutanés nicotiniques des kératinocytes, des fibroblastes et des vaisseaux. Substance addictive, elle est à considérer comme une drogue psychoactive à l'origine d'une dépendance comportementale et physique. Son augmentation brutale dans le sang provoque une vasoconstriction artérielle, une accélération du pouls et donc du débit cardiaque, avec élévation de la tension artérielle. Son absorption varie selon le pH de la fumée inhalée : en milieu alcalin, il existe plus de nicotine dite « libre » (porteuse de protons) qui diffuse très facilement dans les muqueuses par un système de transport actif, donc dans le flux sanguin systémique jusqu'au cerveau. Ainsi, la nicotine contenue dans la fumée de tabac brun (cigare, pipe) au pH alcalin (= 8) est facilement absorbée au niveau de la cavité buccale et du tractus respiratoire supérieur et délivre rapidement ses effets neurologiques. En revanche, l'absorption de la nicotine de fumée de tabac blond (cigarette) au pH acide (= 5) se fait au niveau alvéolaire. Le fumeur de cigarettes doit donc inhaler beaucoup plus et met plus de temps pour obtenir une même dose de nicotine

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : philippe.humbert@univ-fcomte.fr (P. Humbert).

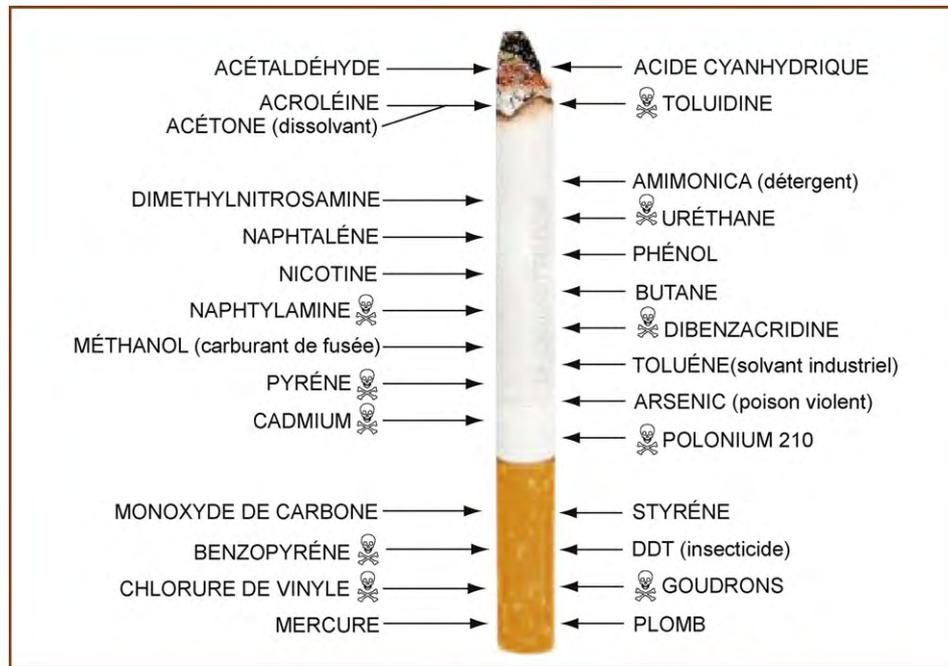


Figure 1. Principaux constituants toxiques libérés par la fumée de tabac.

circulante. Les industriels ont donc eu tendance à ajouter de l'ammoniac à leur tabac blond afin d'en alcaliniser le pH pour faciliter et accélérer la délivrance de la dose de nicotine recherchée [4,5]. Si elle est administrée à des doses régulières, comme avec les substituts nicotiques, la nicotine perd ses effets cardiovasculaires [6]. Le monoxyde de carbone se fixe avec 200 fois plus d'affinité que l'oxygène sur la myoglobine et contribue à l'hypoxie chronique sanguine, musculaire et cutanée. Les goudrons sont de puissants cancérogènes et mutagènes à l'origine d'altérations de l'ADN passant par les mutations du gène « gardien du génome » *p53* et jouent un rôle dans la paralysie des systèmes d'épuration pulmonaire, l'endommagement des alvéoles pulmonaires et la diminution de l'efficacité du système immunitaire [7].

### Le tabac, un facteur favorisant ou d'entretien de dermatoses chroniques

La grande majorité des patients atteints de pustulose palmoplantaire (PPP) sont tabagiques. Dans l'étude d'O'Doherty et MacIntyre de 1985, 80% des patients atteints de PPP étaient fumeurs au début de la maladie, contre 36% dans la population témoin [8]. Plus récemment, une étude brésilienne menée par Miot et al. confirme l'association significative entre PPP et tabac, avec 92% de tabagiques parmi leur population atteinte de PPP, versus 52% des patients psoriasiques et 30% des témoins [9]. Les hypothèses physiopathologiques restent vagues et évoquent le rôle du tabac dans les modifications morphologiques et fonctionnelles du polynucléaire neutrophile, voire dans l'émergence d'anticorps antirécepteurs nicotiques musculaires comme cutanés (des cellules endothéliales du derme papillaire et des canalicules sudoripares, notamment) [10–12].

Un lien similaire a été établi entre le tabagisme et le développement de psoriasis, notamment suite aux travaux de Mills et Naldi [13–15]. La physiopathologie ferait aussi intervenir des modifications du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, l'induction par la fumée de tabac d'une surproduction d'interleukine-1 $\beta$ , de TNF $\alpha$  et de TGF $\beta$ , chimiokines connues pour leur implication dans la sévérité du psoriasis, voire même des facteurs génétiques et notamment, le polymorphisme de l'enzyme de détoxification cellulaire CYP1A1 [11,16,17]. Fortes et al. ont mis en évidence une relation dose/effet entre le nombre de cigarettes fumées par jour (et non la durée du tabagisme) et l'intensité des symptômes [16]. Cette relation est d'autant plus marquée chez la femme et pour les formes acrales de psoriasis. La triade stress–tabagisme–psoriasis reste au cœur des discussions, avec un rôle aggravant de la consommation associée d'alcool [18].

L'influence du tabagisme sur l'eczéma est encore sujette à polémique. Son implication dans le risque de développer une dermatite atopique est fortement suspectée, notamment s'il existe un tabagisme maternel en per-partum ou lors de l'allaitement, ou en cas d'exposition dans le jeune âge [19,20]. Son implication dans l'eczéma palmoplantaire est encore discutée mais il semblerait que le tabagisme aggrave les poussées de dyshidrose et diminue l'efficacité de la balnéo-PUVathérapie [21]. Le tabagisme augmenterait le risque d'allergie de contact, notamment au nickel, et en cas de consommation supérieure à 15 paquets-année, avec une relation dose/effet [22,23]. La preuve d'allergie vraie à la fumée de tabac est très difficile à apporter. En revanche, les professionnels du tabac sont clairement exposés à l'eczéma de contact aux feuilles de tabac ou aux produits de manufacture de celles-ci.

La preuve de l'implication du tabagisme chronique dans les troubles trophiques cutanés n'est plus à faire. Qu'il s'agisse d'ulcères chroniques des membres inférieurs vei-

neux ou artériels, d'acrosyndromes ou de syndromes de Raynaud vrais, d'artérite systémique, telle que la maladie de Buerger ou de sclérodermie systémique, le tabagisme chronique est directement responsable de la diminution de la perfusion cutanée [24,25].

Concernant la maladie de Verneuil et l'acné inversa, le tabac semble clairement être un facteur favorisant [26,27]. En stimulant la kératinisation des orifices des follicules sébacés, le tabac favorise le développement de comédons et kystes épidermoïdes et pourrait jouer un rôle dans la composante rétentionnelle de la maladie de Favre et Racouchot [22,28]. Pour ce qui est de l'acné, les études sont plus contradictoires [22,29,30]. Certes, le tabac favoriserait l'apparition de lésions rétentionnelles et l'hyperséborrhée par son effet antiestrogénique mais par son action anti-inflammatoire (inhibition de la formation des prostaglandines), la nicotine, notamment, contribuerait à la diminution de la composante papulopustuleuse.

Le tabagisme actif favorise les manifestations cutanées de lupus érythémateux systémique, entretient les lésions de lupus chronique et interfère avec l'efficacité du traitement par antipaludéens de synthèse, de façon dose-dépendante et réversible à l'arrêt de l'intoxication [31–33].

### Le tabac, un facteur inducteur de dermatoses propres

Les effets néfastes du tabagisme sur la cicatrisation des plaies sont clairement établis, notamment grâce aux travaux de Mosley [31]. La diminution de la microcirculation cutanée en est la cause principale, à l'origine d'une augmentation du risque de nécrose du lambeau cutané. À celle-ci, vient s'ajouter une diminution de la migration et de l'activité fibroblastique par la nicotine, facteur favorisant de cicatrices hypertrophiques [31]. En diminuant la production d'interleukine-1, le tabagisme diminue la réaction inflammatoire physiologique locale et contribue à la majoration du risque infectieux postopératoire.

Le tabagisme chronique est un facteur inducteur de troubles des phanères. L'évaluation du taux de nicotine et de son métabolite, la cotinine, dans les ongles ou les cheveux reflète d'ailleurs le tabagisme des trois derniers mois [34]. Concernant la pathologie unguéale, le tabagisme chronique est à l'origine de l'apparition d'une pigmentation jaune-brunâtre de la tablette unguéale (xanthonychie) et de l'extrémité digitale (xanthochromie) [35]. Lors d'un sevrage tabagique, une ligne transversale, dite en « ongle d'Harlequin », peut apparaître sur la tablette et permettre d'estimer la date de l'arrêt de l'intoxication [35]. Pour ce qui est de la pathologie capillaire [36], le tabagisme serait un facteur inducteur d'alopecie par un mécanisme multifactoriel : altération de la microvascularisation de la papille folliculaire dermique, toxicité directe des constituants de la fumée de tabac sur l'ADN des cellules du follicule pileux, déséquilibre de la balance protéases/antiprotéases impliquées dans le remodelage tissulaire lors du cycle de croissance capillaire, effets pro-oxydants de la fumée de cigarette favorisant la libération de cytokines pro-inflammatoires à l'origine d'une micro-inflammation et d'une fibrose folliculaire, et enfin hypo-estrogénie relative

locale (augmentation de l'hydroxylation de l'estradiol et inhibition de l'aromatase).

Le tabagisme chronique est responsable d'un certain nombre de lésions de la muqueuse buccale [37]. Concernant les atteintes bénignes, les dépôts de goudrons vont favoriser le développement de la langue villosité noire en déséquilibrant la flore buccale physiologique et être à l'origine de la mélanose du fumeur, affectant en moyenne 30% des fumeurs, qui se présente sous la forme d'une pigmentation brunâtre de la gencive, conséquence de l'augmentation de la production de mélanine par les mélanocytes. La fumée de tabac, notamment chez le fumeur de pipe, peut entraîner l'apparition de la stomatite nicotinique ou leucokératose nicotinique du palais ou de la langue, sous forme de multiples petites papules érythémateuses ponctiformes, correspondant à une inflammation chronique des orifices des glandes salivaires accessoires. Le tabagisme chronique va aussi être un facteur de risque de lésions précancéreuses, pouvant conduire au développement de réelles néoplasies muqueuses. Le risque de leucoplasies est environ six fois plus important chez le fumeur, avec une transformation maligne dans 6 à 10% des cas [37]. Les cancers muqueux (de la cavité buccale, des lèvres, voire même de la région génitale externe) sont plus fréquents chez les grands fumeurs [38]. À partir de 50 paquets-année, ceux-ci auraient 77,5 fois plus de risque d'avoir un cancer de la cavité buccale que les non fumeurs [37]. Il existe un effet cumulatif tabac + alcool et tabac + ultraviolets.

En combinant l'effet immunosuppresseur de la nicotine à plus de 40 substances mutagènes et carcinogènes, l'implication du tabac dans le développement de carcinomes cutanés semble être évidente [22,31,37,39]. Il est clairement un facteur de risque indépendant de carcinome spinocellulaire, avec un risque relatif de 3,3 chez les tabagiques actifs et de 1,9 chez les tabagiques sevrés, et une influence du nombre de paquets-année [39]. Sa relation avec le développement de carcinome basocellulaire est plus controversée, de même que son rôle dans le développement de mélanome, les différentes études cherchant à prouver un lien quelconque manquant de puissance statistique. Néanmoins, les patients fumeurs atteints de mélanome semblent plus souvent déjà métastatiques au moment du diagnostic et auraient une espérance de vie plus basse [40].

### Effets bénéfiques du tabac sur certaines dermatoses

Le tabagisme semblerait avoir des effets bénéfiques sur la rosacée, grâce à la vasoconstriction et l'action anti-inflammatoire de la nicotine et ses dérivés [22,41]. Comme nous l'avons évoqué précédemment, il pourrait avoir un effet protecteur sur la composante inflammatoire de l'acné. De même que le tabac est un facteur protecteur de rectocolite hémorragique, la nicotine pourrait améliorer certaines des manifestations cutanées satellites de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), telles que le pyoderma gangrenosum, ayant pu conduire à des essais thérapeutiques à base de crème, patch ou gomme à la nicotine [31,42]. Il semblerait que les récurrences herpétiques labiales soient moins fréquentes chez les fumeurs,

grâce à l'inhibition de la réplication virale et de son activité cytolytique [22,43]. Mais, étant donné que l'activité pro-oncogène du virus HSV est inversement proportionnelle à son activité cytolytique, le tabagisme pourrait renforcer l'action carcinogène de ce virus. Grâce aux phénomènes de kératinisation de la muqueuse buccale, aux effets anti-inflammatoires, vasoconstricteurs et immunomodulateurs de la fumée de tabac, l'aphtose buccale récidivante idiopathique ou s'intégrant dans le cadre d'une maladie de Behçet semblerait être améliorée par le tabagisme chronique et aggravée par le sevrage tabagique [22]. Le rôle favorable du tabac a été évoqué dans un cas de pemphigus vulgaire [44].

## Tabac et vieillissement cutané

De nombreuses études épidémiologiques ont prouvé que le tabagisme chronique était un important facteur environnemental impliqué dans le vieillissement cutané précoce [45,46]. Les mécanismes physiopathologiques évoqués sont nombreux. La déshydratation du stratum cornéum par la fumée de tabac expliquerait en partie la diminution de l'épaisseur de la couche cornée [31]. En libérant des thio-cyanates, en augmentant le taux de carboxyhémoglobine et en favorisant la sécrétion de vasopressine, le tabagisme chronique est à l'origine d'une ischémie chronique relative du derme, avec diminution de la pression partielle transcutanée en O<sub>2</sub>. De ce fait, le métabolisme dermique est modifié : les fibres élastiques dystrophiques et protéoglycanes s'accumulent, les protéines de la matrice extracellulaire sont davantage dégradées par les métalloprotéases et la synthèse du collagène est diminuée. À cela, vient s'ajouter l'hypoestrogénie relative induite par le tabac, qui majore l'hydroxylation des estrogènes, diminue l'activité des aromatasés et augmente la production locale d'androgènes. Ces phénomènes sont aggravés par la ménopause. Enfin, l'attitude du fumeur avec lèvres pincées et yeux mi-clos explique la prédominance des rides radiaires péri-buccales et dans la région de « la patte d'oie ». La question du rôle potentiel de facteurs génétiques est toujours en suspens.

Par tests *in vitro* sur modèles cutanés (cultures de fibroblastes), une altération quantitative et qualitative des différentes macromolécules du tissu conjonctif cutané, provoquée par la fumée de tabac, a pu être démontrée [31,45,47–51]. La biosynthèse du collagène et de ses pré-curseurs (procollagène de type I et III) est diminuée, alors que le nombre de *cross-linking* entre les fibres de collagène et leur sensibilité à la dégradation enzymatique est augmentée [31,49]. La dégradation du tissu élastique est majorée par l'augmentation de l'activité élastasique sérique et la diminution du taux de certains inhibiteurs ( $\alpha$ 1-antitrypsine) ; la néosynthèse d'un tissu élastique anormal dans le derme réticulaire, nommée élastose tabagique, apparaît alors d'aspect comparable à l'élastose solaire [31]. La fumée de tabac présenterait d'ailleurs des caractéristiques phototoxiques [31]. L'importance de cette élastose dermique est proportionnelle à l'atteinte pulmonaire [48]. L'expression des gènes des métalloprotéinases de matrice MMP-1 et MMP-3 est augmentée de façon dose-dépendante, sans modification de l'expression de leurs inhibiteurs (TIMP-

1 et TIMP-3), à l'origine d'un emballement des phénomènes de dégradation matricielle par rapport à la production de collagène [31,45,49]. Le stress oxydatif tabagique, source de radicaux libres, favorise la prolifération d'ions super-oxydes par les polynucléaires neutrophiles et l'induction des métalloprotéinases de matrice [45,49]. Enfin, il semblerait que la forme active du TGF- $\beta$ 1 (= facteur d'homéostasie de l'épiderme et de croissance du derme) et l'expression de ces récepteurs soient diminuées, contribuant aux désordres cellulaires cutanés [31,45,50].

En conséquence, le vieillissement cutané se trouve accéléré, de façon croissante selon le nombre de paquets-année de cigarettes, l'exposition solaire et les troubles hormonaux postménopausiques [3,45]. Les gros fumeurs (> 50 paquets-année) auraient 4,7 fois plus de risques d'être ridés que les non fumeurs [25]. Les rides du fumeur sont ainsi plus précoces et marquées, radiaires autour de la bouche et du canthus externe, profondes sur les joues, associées à un visage amaigri avec saillie des pommettes, une peau à l'aspect atrophique, pâle de couleur jaune ou grisâtre, avec un teint souvent congestif [19].

## Conclusion

Le fait que les rides du fumeur se développent essentiellement sur les zones photo-exposées et soient nettement moins fréquentes chez les sujets à peau noire, pose la question de la place du facteur solaire, le tabagisme agissant alors comme facteur aggravant de la photosénescence en ayant une action synergique avec les UV. Dans le domaine du vieillissement cutané, la littérature manque encore à l'heure actuelle d'études à grande échelle afin de mieux définir la nature et la physiopathologie des altérations cutanées liées au tabac, en incluant tous les types de fumeurs, et en considérant davantage la place d'autres co-facteurs (alcool, alimentation, UV, exposition au froid, hérédité). L'existence d'un effet-seuil, ainsi que le rôle exact du tabagisme passif restent encore à préciser. La diversité des dermatoses sur lesquelles agit le tabagisme chronique justifie plus que jamais l'implication du dermatologue dans la promotion de son sevrage.

## Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont pas transmis de conflit d'intérêt.

## Références

- [1] Ippen M, Ippen H. Approaches to a prophylaxis of skin ageing. *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] Model D. Smoker's face: an underrated clinical sign? *Br Med J* 1985;291:1760–2.
- [4] Le Maître B, Ratte S, Stoebner-Delbarre A. Sevrage tabagique : des clés indispensables pour les praticiens. Paris: Doin; 2005. p. 19–21.
- [5] Seeman JI, Carchman RA. The possible role of ammonia toxicity on the exposure, deposition, retention, and the bio-availability of nicotine during smoking. *Food Chem Toxicol* 2008;46:1863–81.

- [6] Benowitz NL, Hansson A, Jacob P. Cardiovascular effects of nasal and transdermal nicotine and cigarette smoking. *Hypertension* 2002;39:1107–12.
- [7] CD Nicojeunes version 2005.2. <http://www.festif.org>.
- [8] O'Doherty CJ, MacIntyre C. Palmoplantar pustulosis and smoking. *Br Med J* 1985;291:861–4.
- [9] Miot HA, Miot LD, Lopes PS, Haddad GR, Marques SA. Association between palmoplantar pustulosis and cigarette smoking in Brazil: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1173–7.
- [10] Cox NH, Ray S. Neutrophil leukocyte morphology, cigarette smoking, and palmoplantar pustulosis. *Int J Dermatol* 1987;26:445–7.
- [11] Sonnex TS, Carrington P, Norris P, Greaves MW. Polymorphonuclear leukocyte random migration and chemotaxis in psoriatic and healthy adult smokers and non-smokers. *Br J Dermatol* 1988;119:653–9.
- [12] Hagforsen E, Awder M, Lefvert AK, Nordlind K, Michaëlsson G. Palmoplantar pustulosis: an autoimmune disease precipitated by smoking? *Acta Derm Venereol* 2002;82:341–6.
- [13] Mills CM, Srivastava ED, Harvey IM, Swift GL, Newcombe RG, Holt PJ, et al. Smoking habits in psoriasis: a case control study. *Br J Dermatol* 1992;127:18–21.
- [14] Naldi L. Cigarette smoking and psoriasis. *Clin Dermatol* 1998;16:571–4.
- [15] Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005;125:61–7.
- [16] Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005;141:1580–4.
- [17] Krämer U, Esser C. Cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006;126:693–4.
- [18] Naldi L, Peli L, Parazzini F. Association of early-stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption. *Arch Dermatol* 1999;135:1479–84.
- [19] Krämer U, Lemmen CH, Behrendt H, Link E, Schäfer T, Gostomzyk J, et al. The effect of environmental tobacco smoke on eczema and allergic sensitization in children. *Br J Dermatol* 2004;150:111–8.
- [20] Morales Suárez-Varela M, García-Marcos L, Kogan MD, Llopis González A, Martínez Gimeno A, Aguinaga Ontoso I, et al. Parents' smoking habit and prevalence of atopic eczema in 6–7 and 13–14-year-old schoolchildren in Spain. *ISAAC Phase III. Allergol Immunopathol (Madr)* 2008;36:336–42.
- [21] Meding B, Alderling M, Albin M, Brisman J, Wrangsjö K. Does tobacco smoking influence the occurrence of hand eczema? *Br J Dermatol* 2009;160:514–8.
- [22] Just-Sarobé M. Hábito de fumar y piel. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:173–84.
- [23] Linneberg A, Nielsen NH, Menné T, Madsen F, Jørgensen T. Smoking might be a risk factor for contact allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:980–4.
- [24] Robertson L, Lee AJ, Gallagher K, Carmichael SJ, Evans CJ, McKinstry BH, et al. Risk factors for chronic ulceration in patients with varicose veins: a case control study. *J Vasc Surg* 2009;49:1490–8.
- [25] Federman DG, Kravetz JD. Peripheral arterial disease: diagnosis, treatment, and systemic implications. *Clin Dermatol* 2007;25:93–100.
- [26] Cesko E, Körber A, Dissemond J. Smoking and obesity are associated factors in acne inversa: results of a retrospective investigation in 100 patients. *Eur J Dermatol* 2009;19:490–3.
- [27] Buimer MG, Wobbles T, Klinkenbijn JH. Hidradenitis suppurativa. *Br J Surg* 2009;96:350–60.
- [28] Patterson WM, Fox MD, Schwartz RA. Favre-Racouchot disease. *Int J Dermatol* 2004;43:167–9.
- [29] Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J Invest Dermatol* 2009;129:2136–41.
- [30] Rombouts S, Nijsten T, Lambert J. Cigarette smoking and acne in adolescents: a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:326–33.
- [31] Freiman A, Bird G, Metelitsa AI, Barankin B, Lauzon GJ. Cutaneous effects of smoking. *J Cutan Med Surg* 2004;8:415–23.
- [32] Jewell ML, McCauliffe DP. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:983–7.
- [33] Boeckler P, Cosnes A, Francès C, Hedelin G, Lipsker D. Association of cigarette smoking but not alcohol consumption with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2009;145:1012–6.
- [34] Metz-Favre C, Donnay C, de Blay F. Les marqueurs de l'exposition environnementale à la fumée de tabac. *Rev Mal Respir* 2005;22:81–92.
- [35] Verghese A, Krish G, Howe D, Stonecipher M. The Harlequin nail: a marker for smoking cessation. *Chest* 1990;97:236–8.
- [36] Trüeb RM. Association between smoking and hair loss: another opportunity for health education against smoking? *Dermatology* 2003;206:189–91.
- [37] Smith JB, Fenske NA. Cutaneous manifestations and consequences of smoking. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:717–32.
- [38] Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG, Maden C, Mandelson MT, Beckmann AM, et al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol* 1992;135:180–9.
- [39] De Hertog SAE, Wensveen CAH, Bastiaens MT, Kielich CJ, Berkhout MJP, Westendorp RGJ, et al. Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:231–8.
- [40] Shaw HM, Milton GW. Smoking and the development of metastases from malignant melanoma. *Int J Cancer* 1981;28:153–6.
- [41] Mills CM, Marks R. Environmental factors influencing rosacea. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:172–3.
- [42] Patel GK, Rhodes JR, Evans B, Holt PJ. Successful treatment of pyoderma gangrenosum with topical 0.5% nicotine cream. *J Dermatolog Treat* 2004;15:122–5.
- [43] Axéll T, Liedholm R. Occurrence of recurrent herpes labialis in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand* 1990;48:119–23.
- [44] Mehta JN, Martin AG. A case of pemphigus vulgaris improved by cigarette smoking. *Arch Dermatol* 2000;136:15–7.
- [45] Morita A. Tobacco smoke causes premature skin aging. *J Dermatol Sci* 2007;48:169–75.
- [46] Francès C. Smoker's wrinkles: epidemiological and pathogenic considerations. *Clin Dermatol* 1998;16:565–70.
- [47] Pons-Guiraud A. Peau et tabac. In: GERDA. Progrès en dermatologie allergologie 2008. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2008. p. 231–41.
- [48] Just M, Monso E, Ribera M, Lorenzo JC, Morera J, Ferrandiz C. Relationship between lung function, smoking and morphology of dermal elastic fibres. *Exp Dermatol* 2005;14:744–51.
- [49] Yin L, Morita A, Tsuji T. Alterations of extracellular matrix induced by tobacco smoke extract. *Arch Dermatol Res* 2000;292:188–94.
- [50] Yin L, Morita A, Tsuji T. Tobacco smoke extract induces age-related changes due to modulation of TGF- $\beta$ . *Exp Dermatol* 2003;12:S251–6.
- [51] 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.