

UNIVERSITÉ DE NANTES  
UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

---

ANNÉE 2022

N° 2020\*-211

**THÈSE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

**Margaux Petrocchi**

-----

*Présentée et soutenue publiquement le 08/02/2022*

▪

**Tabagisme et conséquences sur la peau**

**Président : M. Olivier Grovel**, PU de Pharmacognosie et Phytothérapie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

**Directrice de thèse : Mme Elise Verron**, MCU de Toxicologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

**Membres du jury : Mme Brigitte Dreno**, PU-PH de Dermatologie, CHU de Nantes

**Mme Marie-Françoise Diot**, Pharmacien d'officine, Nantes

## Remerciements

J'adresse tout d'abord mes remerciements au Pr. Elise Verron, ma directrice de thèse, pour m'avoir conseillée et encouragée tout au long de la rédaction de cette thèse, ainsi qu'au Pr. Olivier Grovel, le président du jury. Je remercie également le Pr. Brigitte Dreno pour sa présence au sein de mon jury et pour ce qu'elle m'a transmis au cours de mon stage hospitalier dans son service de Dermatologie.

Je remercie également les titulaires et les équipes de la pharmacie Mangin à Nantes, de la pharmacie de Kerfontaine à Pluneret et de la pharmacie de Kermario à Carnac. Merci pour leur bonne humeur et leur soutien durant ces deux dernières années particulièrement difficiles pour la profession. Je remercie tout particulièrement Marie-Françoise pour tout ce qu'elle m'a apporté pendant mon stage officinal, que ce soit professionnellement ou humainement, et pour sa présence au sein de mon jury aujourd'hui.

Enfin, un immense merci à ma famille, à mon frère Bastien ; à ma sœur Eva, merci pour toutes les fois où tu m'as aidée dans mes révisions ; à Papa et Lili, un grand merci pour votre soutien et vos encouragements, pour m'avoir permis de vivre au mieux mes six années d'études, pour m'avoir écoutée et conseillée ; à mes grands-parents, Mimie, Daddy et Mamie-Lou. Et pour terminer, merci à Maman, pour m'avoir donné l'envie d'exercer ce métier, pour m'avoir transmis ses connaissances et ses valeurs et pour me montrer, chaque jour, quelle pharmacienne j'ai envie de devenir.

# Table des matières

Table des matières	1
Table des illustrations	5
Liste des abréviations	7
Introduction	9
<b>1 Anatomie et physiologie de la peau</b>	<b>11</b>
1.1 <i>Organisation des structures et cellules cutanées</i>	11
1.1.1 Les différentes couches	11
1.1.1.1 L'épiderme	11
1.1.1.2 Le derme	13
1.1.1.3 L'hypoderme	14
1.1.2 Les annexes cutanées	15
1.1.2.1 Les glandes sudorales ou sudoripares	15
1.1.2.1.1 Les glandes sudorales eccrines	15
1.1.2.1.2 Les glandes sudorales apocrines	16
1.1.2.2 Les follicules pilo-sébacés	17
1.1.2.2.1 Le poil	17
1.1.2.2.2 Le muscle horripilateur	18
1.1.2.2.3 Les glandes sébacées	19
1.1.3 Les cellules	22
1.1.3.1 Les kératinocytes	22
1.1.3.2 Les mélanocytes	25
1.1.3.3 Les cellules de Langerhans	27
1.1.3.4 Les cellules de Merkel	29
1.1.3.5 Les fibroblastes	30
1.1.3.6 Tableau récapitulatif	33
1.1.4 Le microbiote cutané	34
1.1.4.1 Le microbiote cutané résident	34
1.1.4.2 Le microbiote cutané transitoire	36
1.1.4.3 Dysbiose	37
1.2 <i>Les différentes fonctions de la peau</i>	37
1.2.1 Fonction de barrière	37
1.2.2 Rôle dans l'homéostasie hydrique	39
1.2.3 Rôle dans l'immunité	41
1.2.4 Rôle dans la thermorégulation	43
1.2.5 Fonction de perception	45
1.2.6 Fonction endocrinienne	48
1.2.7 Fonction antioxydante	49
1.2.8 Fonction psychosociale	51
<b>2 Le tabac</b>	<b>52</b>
2.1 <i>Introduction</i>	52
2.2 <i>Épidémiologie</i>	52
2.2.1 Le tabagisme dans le monde	52
2.2.2 Le tabagisme en France	52
2.2.3 Les moyens de lutte contre le tabagisme	57
2.2.3.1 Au niveau mondial	57

2.2.3.2	Au niveau national	57
2.3	<i>La plante</i>	61
2.4	<i>Histoire</i>	62
2.5	<i>Culture du tabac et fabrication des cigarettes</i>	64
2.5.1	La tabaculture	64
2.5.2	La fabrication des cigarettes	67
2.6	<i>La fumée</i>	69
2.6.1	Formation de la fumée	69
2.6.2	Les trois courants	70
2.7	<i>Les constituants de la fumée principale</i>	71
2.7.1	Phase particulaire et phase gazeuse	72
2.7.2	Description des principaux constituants	74
2.7.2.1	Les alcaloïdes	74
2.7.2.1.1	La nicotine	75
2.7.2.1.2	Les alcaloïdes mineurs	82
2.7.2.2	Les substances cancérogènes	83
2.7.2.2.1	Les nitrosamines spécifiques du tabac	85
2.7.2.2.2	Les hydrocarbures aromatiques polycycliques	86
2.7.2.2.3	Les arylamines	88
2.7.2.3	Les substances irritantes	90
2.7.2.4	Le monoxyde de carbone	91
2.7.3	Substances incriminées dans les troubles associés au tabagisme	93
<b>3</b>	<b>Les lésions cutanées induites par le tabagisme</b>	<b>94</b>
3.1	<i>Le vieillissement cutané</i>	94
3.1.1	Causes et mécanismes physiologiques	94
3.1.1.1	Le vieillissement intrinsèque	94
3.1.1.1.1	Au niveau clinique	95
3.1.1.1.2	Au niveau tissulaire	95
3.1.1.1.3	Au niveau moléculaire	97
3.1.1.1.4	Autres facteurs individuels	100
3.1.1.2	Le vieillissement extrinsèque	101
3.1.2	Tabagisme et vieillissement cutané prématuré	102
3.1.2.1	Études cliniques	102
3.1.2.1.1	Études épidémiologiques	102
3.1.2.1.2	Études par profilométrie	106
3.1.2.1.3	Études informatisées	109
3.1.2.2	Tabac et vieillissement cutané prématuré : les mécanismes	109
3.1.2.2.1	Toxicité directe de la fumée	110
3.1.2.2.2	Causes mécaniques	110
3.1.2.2.3	Toxicité de la fumée inhalée	110
3.1.2.3	Conclusion	117
3.2	<i>Les troubles de la cicatrisation</i>	118
3.2.1	Cicatrisation physiologique	118
3.2.1.1	La phase vasculaire	119
3.2.1.2	La phase inflammatoire	119
3.2.1.3	La phase proliférative	120
3.2.1.4	La phase de remodelage	123
3.2.1.5	Les facteurs de croissance impliqués dans le processus de cicatrisation	123

3.2.2	Cicatrisation chez le sujet tabagique	124
3.2.2.1	Le retard de cicatrisation chez les fumeurs	125
3.2.2.2	Tabagisme et cicatrisation altérée : les mécanismes	126
3.2.2.2.1	Hypoxie tissulaire	126
3.2.2.2.2	Modifications des fonctions du système immunitaire	127
3.2.2.2.3	Altérations des fonctions des fibroblastes	128
3.2.2.2.4	Altérations de la réépithélialisation	129
3.2.2.3	Le sevrage tabagique pré et postopératoire	130
3.2.2.4	Conclusion	131
3.3	<i>Autres lésions</i>	132
3.3.1	Brûlures	132
3.3.2	Xanthonychie et xanthochromie	134
3.3.3	Lésions labiales	136
3.3.3.1	Leucoplasie des lèvres	137
3.3.3.2	Chéilite tabagique	137
3.3.3.3	Mélanose tabagique	138
<b>4</b>	<b>Le tabagisme, facteur de risque et facteur aggravant de dermatoses</b>	<b>139</b>
4.1	<i>Maladies inflammatoires cutanées</i>	139
4.1.1	Acné vulgaire	139
4.1.1.1	La pathologie	139
4.1.1.2	Tabagisme et acné vulgaire	145
4.1.1.2.1	Des études contradictoires	145
4.1.1.2.2	Mécanismes : les hypothèses avancées	149
4.1.1.2.3	Conclusion	151
4.1.2	Hidradénite suppurée ou Maladie de Verneuil	152
4.1.2.1	La pathologie	152
4.1.2.2	Tabagisme et hidradénite suppurée	156
4.1.2.2.1	Études épidémiologiques	156
4.1.2.2.2	Mécanismes : les hypothèses avancées	157
4.1.2.2.3	Conclusion	158
4.1.3	Rosacée	158
4.1.3.1	La pathologie	158
4.1.3.2	Tabagisme et rosacée	162
4.1.3.2.1	Des études concordantes	162
4.1.3.2.2	Mécanismes : les hypothèses avancées	165
4.2	<i>Pathologies cutanées chroniques diffuses</i>	166
4.2.1	Psoriasis	166
4.2.1.1	La pathologie	166
4.2.1.2	Tabagisme et psoriasis	172
4.2.1.2.1	Études épidémiologiques	172
4.2.1.2.2	Mécanismes : les hypothèses avancées	174
4.2.1.2.3	Conclusion	177
4.2.2	Dermatite atopique	177
4.2.2.1	La pathologie	177
4.2.2.2	Dermatite atopique et tabagisme	182
<b>5</b>	<b>Accompagnement et prise en charge du patient tabagique par le pharmacien d'officine</b>	<b>185</b>
5.1	<i>Introduction</i>	185
5.2	<i>Dépistage individuel</i>	185

5.3	<i>Évaluation initiale</i>	185
5.3.1	Évaluation de la consommation et de la dépendance	185
5.3.2	Évaluation de la motivation	186
5.3.3	Évaluation des comorbidités anxiodépressives et des co-addictions	188
5.4	<i>Le conseil d'arrêt</i>	188
5.5	<i>Traitement</i>	190
5.5.1	Traitement médicamenteux	190
5.5.1.1	Les traitements nicotiques de substitution	190
5.5.1.1.1	Les patchs ou timbres transdermiques	191
5.5.1.1.2	Les gommes à mâcher	192
5.5.1.1.3	Les comprimés ou pastilles à sucer et les comprimés sublinguaux	193
5.5.1.1.4	L'inhalateur de nicotine	194
5.5.1.1.5	Le spray buccal	196
5.5.1.2	Le bupropion et la varénicline	197
5.5.2	Les traitements non médicamenteux	197
5.6	<i>Le suivi</i>	199
	Conclusion	200
	Annexes	201
	Bibliographie	209

## Table des illustrations

Figure 1. Schéma général de l'organisation anatomique de la peau	11
Figure 2. Les quatre couches de l'épiderme	12
Figure 3. Le derme	14
Figure 4. Les annexes cutanées	15
Figure 5. Le follicule pilo-sébacé	18
Figure 6. Les étapes de la différenciation sébocytaire	19
Figure 7. Les cellules épidermiques	22
Figure 8. Organisation du réseau de kératines K5/K14 dans des kératinocytes de souris en culture	25
Figure 9. Organisation des fibres protéiques dans le derme	32
Figure 10. Localisations et rôles des principales cellules cutanées	33
Figure 11. Les mécanismes de thermorégulation	45
Figure 12. Les mécanorécepteurs (forme et localisation)	46
Figure 13. Fréquence de décharge de potentiels d'action des thermorécepteurs selon la température de la peau	47
Figure 14. Évolution de l'utilisation des cigarettes chez les mineurs de 17 ans entre 2000 et 2017 en France	54
Figure 15. Prévalence du tabagisme quotidien selon le sexe parmi les 18-75 ans en France	56
Figure 16. Ventes de cigarettes (en millions d'unités) et prix annuel moyen du paquet de cigarette	60
Figure 17. Illustration de <i>Nicotiana tabacum</i>	61
Figure 18. Exploitation de tabac, Cuba, 2018	66
Figure 19. Les trois courants	70
Figure 20. Structure moléculaire de la nicotine	75
Figure 21. Métabolisation de la nicotine	77
Figure 22. Le circuit de récompense	79
Figure 23. Structure des récepteurs nicotiques	80
Figure 24. Activation des récepteurs nicotiques	80
Figure 25. Structures moléculaires de la nornicotine, de l'anabasine et de l'anatabine	83
Figure 26. Activation métabolique du BaP et alkylation de l'ADN	85
Figure 27. Structures moléculaires de la NNN et de la NNK	86
Figure 28. Structures moléculaires de quelques HAP	87
Figure 29. Structures moléculaires du 4-aminobiphényle et de la 2-naphtylamine	88
Figure 30. Activation métabolique du 4-ABP et alkylation de l'ADN	89
Figure 31. Structure moléculaire de l'acroléine	91
Figure 32. Formation de la carboxyhémoglobine	91
Figure 33. Un analyseur de CO	93
Figure 34. Microrelief cutané chez l'adulte et chez le sujet âgé	95
Figure 35. Le visage du fumeur : rides périorbitaires	104
Figure 36. Le visage du fumeur : rides péribuccales	105
Figure 37. Effets du tabagisme sur les paramètres de la surface cutanée en fonction du nombre de PA	107
Figure 38. Effets du nombre de paquets-années sur le microrelief cutané	108
Figure 39. Comparaison visuelle des rides sur un modèle de visage générique	109
Figure 40. Effets de l'extrait de fumée de tabac à différentes concentrations sur la biosynthèse du collagène	111
Figure 41. Niveaux d'expression de l'ARNm de MMP-1 et de MMP-3	112
Figure 42. Niveaux d'expression de l'ARNm de MMP-1 induit par des UVA et/ou des extraits de fumée	113
Figure 43. Fibres élastiques matures chez un non-fumeur et chez un fumeur	114
Figure 44. L'extrait de fumée de tabac induit la forme latente du TGF- $\beta$	116
Figure 45. Principaux mécanismes du vieillissement cutané prématuré chez le sujet tabagique	118
Figure 46. Facteurs de croissances intervenant durant la phase proliférative	122
Figure 47. Tabagisme et cicatrisation altérée : schéma récapitulatif	131
Figure 48. Brûlure de cigarette accidentelle au niveau du cou (deuxième degré)	133
Figure 49. Brûlures de cigarette auto-infligées (premier, deuxième et troisième degrés) sur l'avant-bras	134

Figure 50. Taches digitales observées chez un fumeur de 70 ans (80 PA)	135
Figure 51. Ligne de démarcation entre l'ongle distal taché et le nouvel ongle proximal rose	136
Figure 52. Anatomie des lèvres et coupe sagittale de la lèvre inférieure	136
Figure 53. Leucoplasie tabagique	137
Figure 54. Mélanose tabagique : pigmentation diffuse de la muqueuse labiale	138
Figure 55. Follicule pilo-sébacé normal et comédon	140
Figure 56. Comédons fermés et comédons ouverts	140
Figure 57. Comédon ouvert, comédon fermé et lésion inflammatoire	141
Figure 58. Patient de 24 ans atteint d'acné fulminans	143
Figure 59. Relation entre la prévalence d'acné sévère et la consommation quotidienne de cigarettes	149
Figure 60. Lésions de l'hidradénite suppurée dans différentes zones anatomiques	153
Figure 61. Étapes supposées de la physiopathologie de l'hidradénite suppurée	154
Figure 62. Les différentes formes cliniques de la rosacée	160
Figure 63. Patientes atteintes de psoriasis sévère	167
Figure 64. Différentes formes de psoriasis	168
Figure 65. Stimulation des cellules impliquées dans le psoriasis par la nicotine	176
Figure 66. Lésions de dermatite atopique chez un enfant et un adulte	178
Figure 67. Hypothèses relatives aux effets du tabagisme sur le développement de la DA	184
Figure 68. Le cycle de Prochaska et Diclemente	186
Figure 69. Bénéfices de l'arrêt du tabagisme au fil du temps	189
Figure 70. Un inhalateur de nicotine	195
Tableau 1. La consommation de tabac en France métropolitaine en 2018.....	53
Tableau 2. Composition de la fumée du courant secondaire comparé au courant primaire.....	71
Tableau 3. Les différents composés chimiques des phases particulaire et gazeuse de la fumée principale.....	74
Tableau 4. Agents cancérigènes, probablement ou peut-être cancérigènes retrouvés dans la fumée principale .....	84
Tableau 5. Quantités de HAP dans les courants primaire et secondaire .....	87
Tableau 6. Substances incriminées dans les troubles associés au tabagisme .....	93
Tableau 7. Paramètres étudiés avec la technique de profilométrie .....	106
Tableau 8. Facteurs de croissance impliqués dans le processus de cicatrisation .....	124
Tableau 9. Principaux traitements utilisés dans la prise en charge de l'acné et exemples de spécialités .....	144
Tableau 10. Résultats et conclusions de différents auteurs sur l'implication ou non du tabagisme dans l'acné .....	148
Tableau 11. Répartition des sujets atteints d'hidradénite suppurée en fonction de leur statut tabagique .....	156
Tableau 12. Principaux traitements utilisés dans la prise en charge de la rosacée et exemples de spécialités .....	162
Tableau 13. Les biothérapies utilisées dans la prise en charge du psoriasis.....	171
Tableau 14. Symptômes du sevrage et solutions à apporter.....	190

## Liste des abréviations

4-ABP : 4-aminobiphényle

ADH : hormone anti-diurétique

ADN : acide désoxyribonucléique

AGE : advanced glycation end products, produits de glycosylation avancés

AhR : aryl hydrocarbon receptor, récepteur d'aryl d'hydrocarbure

ARN : acide ribonucléique

ARNm : ARN messenger

ATP : adénosine-triphosphate

ATV : aire tegmentale ventrale

BaP : benzo(a)pyrène

BEH : bulletin épidémiologique hebdomadaire

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CO : monoxyde de carbone

CO<sub>2</sub> : dioxyde de carbone

CYP : cytochrome

DA : dermatite atopique

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments

GAG : glycosaminoglycane

GEA : global evaluation acne

HAP : hydrocarbures aromatiques polycycliques

HAS : Haute Autorité de Santé

HbCO : carboxyhémoglobine

HCN : cyanure d'hydrogène, acide cyanhydrique

H<sub>2</sub>S : sulfure d'hydrogène

IMC : indice de masse corporelle

INCa : Institut national du cancer

ISO : International Organization for Standardization

MDA : malondialdéhyde

MEC : matrice extracellulaire

MMP : métalloprotéinases matricielles

NAT : N-acétyltransférase  
NH<sub>3</sub> : ammoniac  
NMF : natural moisturizing factor  
NNK : 4-(N-méthyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone  
NNN : N'-nitrosornicotine  
NO<sub>x</sub> : oxyde d'azote  
NO<sub>2</sub> : dioxyde d'azote

O<sub>2</sub> : dioxygène  
OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies  
OFT : Office Français de prévention du Tabagisme  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : paquet(s)-année(s)  
PAM : peptides antimicrobiens  
PCA : acide pyrrolidone carboxylique  
PIE : perte insensible en eau  
PNN : polynucléaire(s) neutrophile(s)  
PNRT : Programme National de Réduction du Tabagisme  
PNLT : Programme National de Lutte contre le Tabac  
PPP : pustulose palmo-plantaire

ROS : reactive oxygen species, espèces réactives de l'oxygène  
RR : risque relatif

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation  
SOD : superoxyde dismutase

TEWL : transepidermal water loss  
TGF-β1 : transforming growth factor, facteur de croissance transformant  
TGFR : transforming growth factor receptor, récepteur au facteur de croissance transformant  
TLR : Toll-like receptor  
TNS : traitement nicotinique de substitution  
TSLP : lymphopoïétine stromale thymique  
TSNA : tobacco-specific nitrosamines

UCA : acide urocanique  
UV : ultra-violets

## Introduction

Chez l'humain, la peau est l'organe le plus étendu et le plus lourd (environ 15 % du poids corporel chez l'adulte). Outre ses rôles de revêtement et d'isolant, la peau protège le reste des éléments qui constituent le corps humain. Avec les annexes cutanées, bien d'autres rôles lui sont attribués : maintien de l'hydratation, thermorégulation, fonction métabolique, etc... A l'officine, le pharmacien est régulièrement amené à conseiller un patient en dermocosmétique ou à délivrer un traitement pour une pathologie dermatologique. Les plus fréquentes d'entre elles sont l'acné vulgaire, la dermatite atopique (ou eczéma) et le psoriasis. Ces dernières années, l'incidence de ces maladies est particulièrement en hausse ; exposition à la pollution atmosphérique et surconsommation de produits d'hygiène en sont les potentielles causes.

Première cause de décès évitable à travers le monde, on estime que le tabagisme tue chaque année 8 millions d'individus. Cancers, accidents cardio-vasculaires et bronchopneumopathie obstructive sont les trois principales conséquences pathologiques de la consommation de tabac. Ces dernières années, les efforts en matière de prévention et les actions menées telles que la hausse des prix ont permis pour la première fois d'observer une réduction de la consommation globale. Grâce à son accessibilité et son expertise, le pharmacien est l'un des professionnels de santé les plus à même d'entamer le dialogue avec un fumeur afin de le motiver à arrêter sa consommation de tabac.

Les effets du tabagisme sur le vieillissement cutané sont connus et démontrés depuis de nombreuses années. Les constituants irritants de la fumée affectent directement l'intégrité de l'épiderme. Les composants inhalés et absorbés par l'organisme peuvent également atteindre indirectement le derme via la circulation sanguine. D'autres effets délétères cutanés ont été rapportés : c'est le cas notamment du retard de cicatrisation, raison pour laquelle il est toujours recommandé d'arrêter de fumer avant une intervention chirurgicale. Mais, véritable source de polluants et de substances oxydantes, le tabagisme pourrait-il aussi avoir une influence sur certaines pathologies cutanées ?

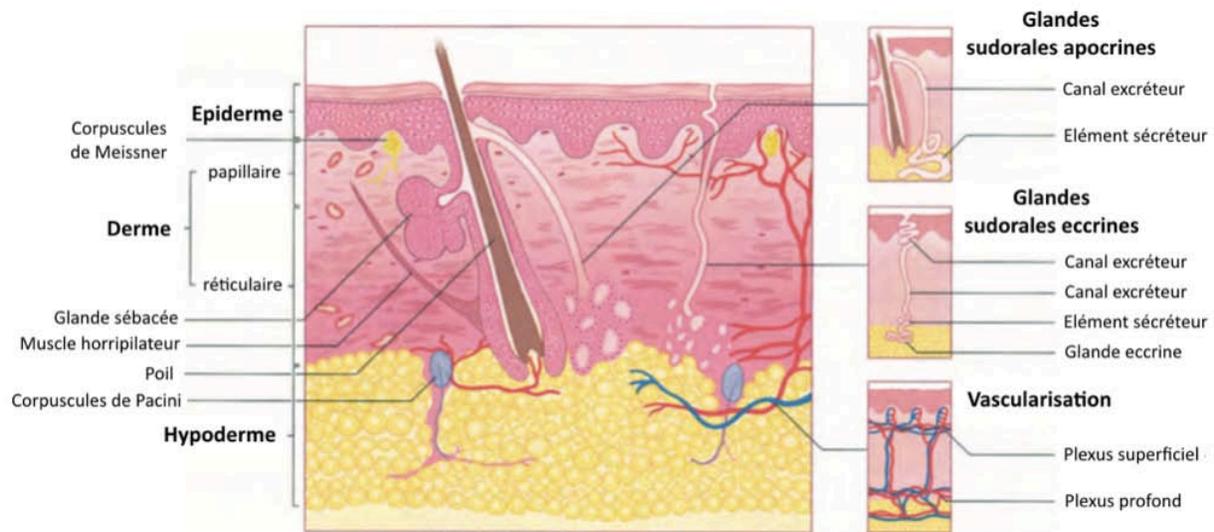
Dans la première partie de cette thèse, les principaux constituants et les fonctions de la peau seront détaillés afin de mieux comprendre la physiologie de ce tissu. La seconde partie sera consacrée au tabac, de l'origine de la cigarette à ses conséquences sanitaires. Les deux parties suivantes dresseront l'état des lieux des connaissances scientifiques sur les effets dermatologiques du tabagisme. Il s'agira de décrire les effets directs du tabac sur la peau et son rôle en tant que facteur de risque et facteur aggravant de pathologies cutanées. Seuls les effets de l'utilisation de la cigarette seront explorés dans cette thèse (ceux des autres produits du tabac et des cigarettes électroniques ne seront pas étudiés). Enfin, afin d'inscrire et de valoriser ce travail dans le cadre du métier de pharmacien, une dernière partie sera dédiée à la prise en charge du patient tabagique à l'officine.

# 1 Anatomie et physiologie de la peau

## 1.1 Organisation des structures et cellules cutanées

### 1.1.1 Les différentes couches

La peau est un tissu complexe organisé en trois couches : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (Figure 1). Ce tissu est constitué par différentes cellules cutanées baignant dans une matrice composée de fibres et de lipides. On retrouve également de multiples glandes.



**Figure 1. Schéma général de l'organisation anatomique de la peau**  
*Figure extraite de « Anatomy and Physiology of the skin », Kolarsick et al., 2011 (1)*

#### 1.1.1.1 L'épiderme

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau. C'est un épithélium pavimenteux pluristratifié non vascularisé. Son épaisseur varie d'une zone à l'autre du corps : elle est minimale au niveau des paupières (50 µm) et maximale au niveau de la pulpe des doigts et de la plante des pieds (plus de 1 mm) (1–4).

L'épiderme est composé de quatre couches (Figure 2) caractérisées selon la morphologie des cellules qui les composent en majorité, les kératinocytes (1–4) :

- La couche basale ou germinative (*stratum germinativum*) : c'est la couche la plus interne. Elle est composée d'une seule couche de cellules cubiques, les cellules souches kératinocytaires. Elle est en contact direct avec la lame basale.
- La couche épineuse ou corps de Malpighi (*stratum spinosum*) : elle est composée d'environ cinq couches de kératinocytes polyédriques qui sont reliées entre elles par ce qu'on appelle des desmosomes, donnant un aspect d'épines par artéfact en microscopie.
- La couche granuleuse (*stratum granulosum*) : elle est composée en moyenne de trois couches de kératinocytes de forme plus aplatie. Elle est appelée ainsi en raison de la présence au sein des cellules de grains de kératohyaline (précurseur de la kératine).
- La couche cornée (*stratum corneum*) : c'est la couche la plus superficielle. Elle est composée de cinq à quinze couches de cornéocytes, des kératinocytes différenciés qui se sont aplatis et qui ont perdu leur noyau. La couche cornée est elle-même formée de trois couches : le *stratum lucidum*, uniquement présent au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds, le *stratum compactum* et le *stratum disjunctum*.



**Figure 2. Les quatre couches de l'épiderme**

**(coupe semi-fine, peau épaisse, coloration : bleu de toluidine/safranine)**

1) *Stratum germinativum*, 2) *Stratum spinosum*, 3) *Stratum granulosum*, 4) *Stratum corneum*

Figure extraite de « Comprendre la peau : histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes », *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* n°132, 2005 (4)

L'épiderme est un tissu dynamique qui est en perpétuel renouvellement ; ce cycle dure en moyenne trois à quatre semaines (1,3,4). Plusieurs processus ont lieu :

- Les cellules de la couche profonde se différencient et débutent leur migration vers la surface.
- Les cellules qui s'approchent de la surface subissent des modifications morphologiques et fonctionnelles : c'est le phénomène de kératinisation (voir paragraphe 1.1.3.1. – Les kératinocytes).
- Les cellules kératinisées présentes en surface finissent par se détacher : c'est la desquamation.

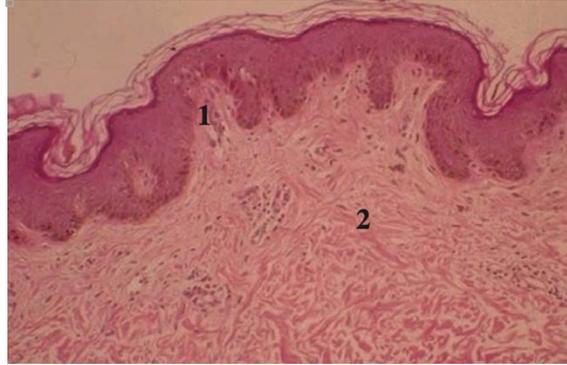
L'épiderme repose sur une membrane basale formant la jonction dermo-épidermique. Il y adhère via des hémidesmosomes. Cette membrane n'est pas plane mais ondule, formant ce que l'on appelle des crêtes épidermiques (renforcement de l'épiderme dans le derme) et des papilles dermiques (renforcement du derme dans l'épiderme) (1,2,4).

#### 1.1.1.2 Le derme

Le derme est un tissu conjonctif de soutien (4). Il a une épaisseur moyenne de 1 à 2 mm (2,4). On distingue deux zones (Figure 3) (2–5) :

- La zone superficielle correspondant au derme papillaire, qui forme des papilles dermiques en lien avec l'épiderme. Celles-ci permettent via leurs capillaires sanguins d'apporter à l'épiderme les nutriments qui lui sont nécessaires.
- La zone profonde correspondant au derme réticulaire, qui représente 80 % de l'épaisseur du derme (3). Il est composé principalement de fibroblastes entourés de matrice extracellulaire (MEC). Cette dernière regroupe des vaisseaux, des annexes cutanées, des fibres (collagène, réticuline et élastine qui procurent au derme sa résistance et son élasticité) et des cellules de l'immunité.

Le derme est un gel de protéoglycanes qui attirent l'eau ; c'est la couche de la peau la plus hydratée : elle contient 80 % d'eau (3). Le derme se poursuit par l'hypoderme sans limite franche (4,5).



**Figure 3. Le derme (coloration : HES)**

*1) derme papillaire, 2) partie superficielle du derme réticulaire*

*Figure extraite de « Comprendre la peau : histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes », annales de Dermatologie et de Vénérologie n°132, 2005 (4)*

#### 1.1.1.3 L'hypoderme

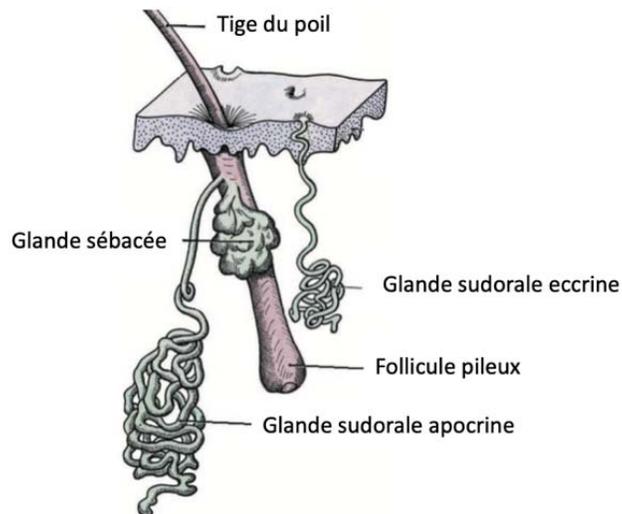
L'hypoderme est la couche la plus profonde. C'est un tissu conjonctif lâche (3). Il est aussi appelé tissu adipeux : il est constitué majoritairement d'adipocytes qui dérivent des fibroblastes (2,3). Ces cellules se chargent en triglycérides et permettent le stockage et la libération d'énergie. Il possède également une fonction endocrine, par la libération d'hormones (les adipokines) qui vont agir localement ou au niveau d'autres organes ; c'est pourquoi il est richement vascularisé. Il assure une protection mécanique contre les chocs et une isolation thermique (2,3). C'est la couche la plus épaisse de la peau, elle représente 15 à 30 % de la masse corporelle (2). Son épaisseur varie en fonction (2,4) :

- De la zone : elle est inexistante au niveau de la paupière, mince au niveau du front et épaisse au niveau des talons.
- Du sexe : elle est plus épaisse chez la femme que chez l'homme.
- Du mode de vie : en cas de prise de poids, les adipocytes vont d'abord augmenter leur volume (hyperplasie) puis ils finiront par se multiplier. L'hypoderme peut représenter 50 % du poids corporel chez les sujets souffrant d'obésité morbide.

On y trouve également du collagène et des protéoglycanes.

### 1.1.2 Les annexes cutanées

Les annexes cutanées (Figure 4) sont des glandes exocrines que l'on peut diviser en deux catégories : les glandes sudorales et les glandes sébacées. Ces dernières font partie d'une structure plus complexe appelée follicule pilo-sébacé.



**Figure 4. Les annexes cutanées**

*Figure extraite de « Comprendre la peau : histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes », annales de Dermatologie et de Vénérologie n°132, 2005 (4)*

#### 1.1.2.1 Les glandes sudorales ou sudoripares

##### 1.1.2.1.1 Les glandes sudorales eccrines

Les glandes eccrines sont retrouvées sur toute la surface du corps, à des densités plus ou moins importantes en fonction de la zone : elles sont nombreuses au niveau de la plante des pieds (plus de 600/cm<sup>2</sup>) et plus rares au niveau du tronc et des membres (150/cm<sup>2</sup>) (3,4). La glande eccrine est une structure tubulaire constituée de trois parties (1,4,6) :

- Le glomérule, situé dans le derme profond. Il est responsable de la synthèse de la sueur en réponse à un stimulus thermique. Le glomérule filtre le plasma des capillaires sanguins. Cela forme la sueur primitive ; elle est isotonique au plasma.

- Le canal sudoripare, qui traverse le derme et l'épiderme. A ce niveau, le sodium est réabsorbé, ce qui forme la sueur définitive, hypotonique au plasma.
- Le pore, qui permet l'excrétion de la sueur au niveau de la couche cornée. Contrairement aux autres glandes, il s'agit d'un point d'effraction à la barrière cutanée.

La sueur des glandes eccrines est une sueur aqueuse : elle est constituée à 99 % d'eau. On y trouve également du chlorure de sodium, de l'urée, de l'ammoniac, des acides aminés, de l'acide lactique et de l'acide pyruvique (3).

Elle a un rôle dans le maintien de la température corporelle (thermolyse). Mélangée au sébum, elle forme le film hydrolipidique de surface qui a de nombreuses fonctions, notamment l'hydratation cutanée (l'acide lactique et l'urée font partie du NMF, le natural moisturizing factor). Il a aussi une fonction immunologique par la présence d'immunoglobulines et d'interleukines et il permet le maintien du pH (3).

Lors d'un stress, la sueur aqueuse va être sécrétée en quantité importante et très rapidement au niveau du front, des aisselles, de la paume des mains et de la plante des pieds. C'est ce qu'on appelle la sudation émotionnelle, psychique ou « sueur froide » (4,7).

#### 1.1.2.1.2 Les glandes sudorales apocrines

Contrairement aux glandes eccrines, les glandes apocrines se concentrent uniquement dans certaines zones : au niveau axillaire, inguinal, anogénital, autour du mamelon et dans le conduit auditif externe. Ce sont des glandes hormono-dépendantes : elles deviennent actives à partir de la puberté et font partie des caractères sexuels secondaires. Plus volumineuses que les glandes eccrines, ce sont des structures tubulaires composées d'un élément sécréteur situé dans le derme profond ou l'hypoderme et d'un canal qui progresse à proximité d'un follicule pileux, dans lequel il débouche. L'excrétion de la sueur se fait par exocytose de vésicules qui se retrouvent donc au sein du follicule pileux (4,6,7).

La composition de la sueur apocrine varie en fonction du sexe, du régime alimentaire et de la pigmentation cutanée (3). Il s'agit principalement de molécules organiques : des lipides (triglycérides, cholestérol), des protéines (débris cellulaires) et des phéromones. La sueur apocrine est à l'origine de l'odeur de la transpiration : les triglycérides sont décomposés par les estérases bactériennes de la flore cutanée et transformés en acides gras à chaîne courte volatils, responsables de la mauvaise odeur (7).

#### 1.1.2.2 Les follicules pilo-sébacés

Le follicule pilo-sébacé est l'ensemble que constituent le poil, le muscle horripilateur et la glande sébacée. Les follicules pilo-sébacés, présents dans le derme, sont retrouvés sur tout le corps, excepté au niveau de la paume des mains, de la plante des pieds et des faces latérales des doigts (5). Ils sont nombreux au niveau du tronc, du thorax, du cuir chevelu et de la zone médiane du visage. On les retrouve en moins grande quantité au niveau des avant-bras et des membres inférieurs (8).

Il existe trois sortes de follicules pilo-sébacés (3–5,9) :

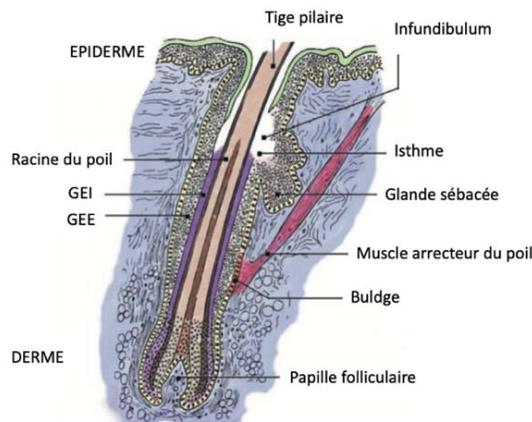
- Terminaux : ce sont des poils longs et épais (cheveux, barbe, poils du pubis et des aisselles). Ils sont implantés jusque dans l'épiderme et leur vitesse de croissance est élevée.
- Velus : les glandes sébacées sont peu volumineuses et les poils sont fins. Cela correspond à ce qu'on appelle le duvet chez la femme. Les poils sont légèrement plus longs chez l'homme.
- Sébacés : les glandes sont de taille importante tandis que les poils sont imperceptibles. On les retrouve au niveau du visage et du haut du tronc. Ce sont ces follicules pilo-sébacés qui sont en lien avec l'acné.

##### 1.1.2.2.1 Le poil

Le poil (Figure 5) dérive d'une invagination de l'épiderme. On nomme isthme la zone située entre l'abouchement du follicule à la surface de la peau (ostium) et l'insertion du muscle horripilateur ; on distingue la région sus-isthmique, qui correspond en partie à la portion visible du poil et la

région sous-isthmique (4–6). En coupe longitudinale, le poil est constitué de plusieurs parties : la tige pileaire et en sous-isthmique, la racine du poil, le bulbe pileux et la papille folliculaire sur laquelle il repose. Dans la région sous-isthmique, le poil est entouré de plusieurs couches concentriques ; en coupe transversale, on trouve de l'extérieur vers l'intérieur : l'infundibulum, la gaine épithéliale externe (GEE) et la gaine épithéliale interne (GEI) qui entoure la tige pileaire.

Sous l'insertion du muscle horripilateur, on trouve une zone renflée (buldge) où sont situées les cellules souches. La papille folliculaire est richement vascularisée et innervée et permet le renouvellement du poil. Le bulbe pileux est la partie génératrice du poil : les kératinocytes qui y résident sécrètent la kératine constitutive du poil et les mélanocytes sont à l'origine de leur pigmentation. La pousse du poil correspond à une alternance de phase de croissance et de phase de repos. Si le poil est arraché, il va être régénéré. Dans certaines zones, la pousse du poil est sous contrôle hormonal (hormones sexuelles, surrénaliennes et thyroïdiennes) : pubis, aisselles, visage et cuir chevelu (4–6).



**Figure 5. Le follicule pilo-sébacé**

*Figure extraite de « Comprendre la peau : histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes », annales de Dermatologie et de Vénérologie n°132, 2005 (4)*

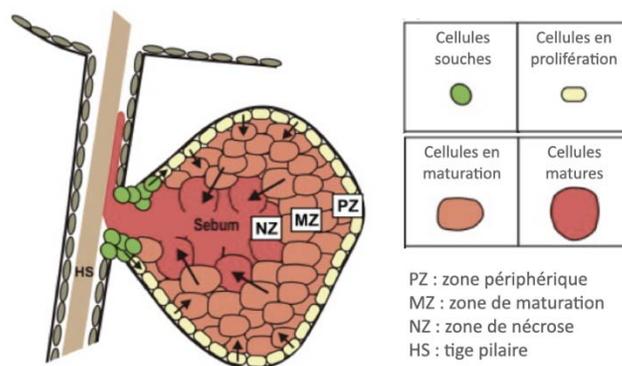
#### 1.1.2.2.2 Le muscle horripilateur

Il s'agit un faisceau de muscles lisses fixés sur le follicule ; on l'appelle aussi muscle arrecteur du poil ou muscle piloérecteur. Il est innervé par le système nerveux sympathique et lorsqu'un signal

le stimule (froid, émotion), il redresse le poil. Via ce mécanisme, il participe à la thermorégulation (voir paragraphe 1.2.4. – Rôle dans la thermorégulation) (4).

### 1.1.2.2.3 Les glandes sébacées

Elles sont présentes sur l'ensemble du corps à l'exception des paupières, du pourtour du mamelon, des lèvres et de certaines parties génitales. Elles sont particulièrement nombreuses au niveau du visage et du cuir chevelu. Elles sont localisées dans le derme, à proximité immédiate du follicule pileux. Les cellules sébacées présentes au sein de ces glandes, aussi appelées sébocytes, sont productrices de sébum. De la même façon que les kératinocytes, elles suivent des étapes de maturation mais de façon concentrique (Figure 6) ; de la périphérie vers le centre, les cellules germinatives migrent, se chargent en lipides et changent progressivement de forme jusqu'à devenir anucléées. Ces dernières vont nécroser, libérant leur contenu lipidique. C'est ce qu'on appelle un processus holocrine. Ce contenu lipidique et les structures des cellules nécrosées constituent le sébum. Celui-ci va être évacué via le canal excréteur de la glande qui rejoint le conduit pilo-sébacé. Ce dernier débouche à la surface de la peau au niveau de l'ostium folliculaire. Contrairement aux glandes eccrines, il ne s'agit pas d'un véritable pore ; l'épiderme s'est invaginé au sein du derme pour former le canal (4,10).



**Figure 6. Les étapes de la différenciation sébocytaire**  
Figure extraite de «*Sebocytes, multifaceted epithelial cells: Lipid production and holocrine secretion*», Schneider et al., 2010 (10)

- *Le sébum*

Ce liquide est composé en grande partie de glycérides et d'acides gras libres (l'ensemble représente plus de 50 %), mais aussi de cires (environ 25 %), de squalène (environ 15 %) et de cholestérol (moins de 5 %). Les esters de squalène et de cires ne sont retrouvés nulle part ailleurs dans l'organisme (3,11). Cette composition et la quantité de sébum excrété varient en fonction de différents facteurs.

- Facteurs endogènes

- La taille des glandes
- La zone : l'excrétion est plus importante dans la région médio-faciale (4).
- Le sexe : l'excrétion est plus importante chez les hommes que chez les femmes (4,12).
- L'âge : l'excrétion est importante pendant la vie fœtale, c'est d'ailleurs la première sécrétion du corps humain ; elle constitue le *vernix caseosa*, la substance qui protège la peau du fœtus. A la naissance, la quantité diminue pour augmenter de nouveau sous un effet hormonal pendant la puberté (la glande sébacée fait partie des caractères sexuels secondaires). Enfin, elle diminue à partir de l'âge de cinquante ans (4,12).
- Les hormones : la production de sébum est sous régulation hormonale (4,8).
  - Les androgènes : produits par les gonades, ils circulent dans le sang sous forme libre ou sous forme liée à la SHBG. Seule la forme libre va pénétrer à l'intérieur du sébocyte. Au sein de la cellule, des enzymes comme la 5 $\alpha$ -réductase vont transformer la testostérone en dihydrotestostérone (DHT). Cette dernière va se fixer sur les récepteurs aux androgènes, qui sont des récepteurs nucléaires. Le complexe DHT-récepteur va pénétrer dans le noyau et activer la production de sébum. Ce processus est sujet à un polymorphisme génétique important ; ainsi, les récepteurs aux androgènes sont plus ou moins sensibles selon les personnes, quel que soit le sexe. Par ailleurs, les androgènes augmentent la taille des follicules pileux dans certaines zones qui sont dépendantes de ces hormones : c'est le cas de la barbe, dont la pilosité débute à la puberté. A l'inverse, à partir d'un certain âge, les androgènes peuvent diminuer la taille des follicules dans certaines

zones, notamment au niveau du cuir chevelu chez l'homme : c'est ce qu'on appelle l'alopecie androgenique, la cause la plus frequente de calvitie.

- Les œstrogènes : par un mécanisme indirect, ils diminuent la production de sébum. En effet, les œstrogènes augmentent la quantité de SHBG, protéine de transport des hormones sexuelles, ce qui diminue la forme libre des androgènes et donc leur pénétration au sein des sébocytes.
- La progestérone et les progestatifs : la progestérone, par son effet androgénique, augmente la quantité de sébum (c'est pourquoi la sécrétion de sébum est plus importante en seconde partie de cycle chez la femme). Les progestatifs, quant à eux, ont en fonction de leur structure une activité soit agoniste, soit antagoniste aux androgènes. C'est pourquoi certaines associations œstroprogestatives vont provoquer de l'acné ou au contraire la réduire.

- Facteurs exogènes

- L'intégrité de la peau : en cas de plaie, il y aura surexcrétion de sébum.
- La pollution
- Les UV : ils provoquent une hyperkératinisation de la peau, ce qui entraîne la rétention de la production de sébum. Quelques temps après l'exposition, lorsque la peau retrouve son épaisseur normale, le sébum accumulé est excrété. Par ailleurs, selon une étude de Akitomoa *et al.* (2002), les UVB pourraient agir *in vivo* directement sur les sébocytes en augmentant leur nombre et donc la quantité de sébum (13).
- L'alimentation : l'excrétion de sébum est augmentée par la consommation de graisses alimentaires et de glucides. Ces derniers modifieraient également la composition du sébum (11).

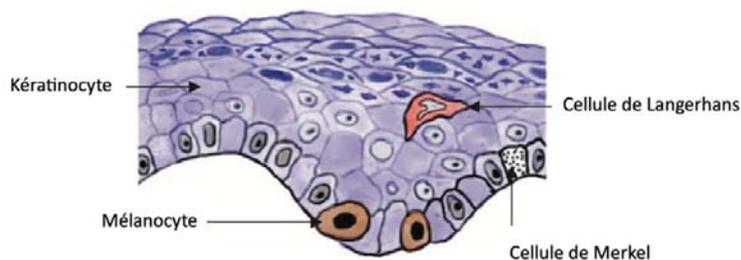
Le sébum a différents rôles. Lors de son excrétion dans le canal folliculaire, il se mélange à la sueur apocrine, elle aussi excrétée à ce niveau, pour former le film hydrolipidique de surface. Celui-ci a un effet anti-déshydratation qui permet d'éviter le dessèchement de la peau. Par ailleurs, le sébum permet de lubrifier les poils et les cheveux. Il fournit des nutriments pour le microbiote et

a un effet antibactérien protecteur par production d'acide sapiénique et de peptides antimicrobiens. Les sébocytes contiennent également une enzyme (la phospholipase PAF AHII) capable de lutter contre le stress oxydatif (14).

Lorsque le sébum est produit en excès, on parle d'hyperséborrhée. Il s'agit de la principale cause de l'acné.

### 1.1.3 Les cellules

L'épiderme est constitué de quatre populations de cellules : les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel dispersées entre les kératinocytes, qui représentent la grande majorité des cellules épidermiques (Figure 7). Les cellules du derme sont principalement les fibroblastes, mais on retrouve également de nombreuses cellules graisseuses (adipocytes) et quelques cellules immunitaires (4).



**Figure 7. Les cellules épidermiques**

*Figure extraite de « Comprendre la peau : histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes », annales de Dermatologie et de Vénérologie n°132, 2005 (4)*

#### 1.1.3.1 Les kératinocytes

Les kératinocytes représentent plus de 80 % des cellules épidermiques. Au sein des couches de l'épiderme, elles passent par différents stades de maturation par un processus appelé kératinisation.

Dans la couche germinative sont présentes les cellules souches kératinocytaires qui vont se diviser de manière asymétrique : certaines d'entre elles vont se transformer en de nouvelles cellules souches, les autres, majoritaires, se différencieront en kératinocytes (4,15).

Lorsqu'elles arrivent dans la couche granuleuse, ces dernières synthétisent de la kératine, un filament fibreux. C'est aussi dans cette couche qu'a lieu le principal remodelage des kératinocytes : ils vont perdre leur noyau et leurs organites. Au sein de leur cytoplasme, ils contiennent de nombreux grains de kératohyaline ; ceux-ci stockent la profilaggrine sous forme phosphorylée. Elle va ensuite être libérée après déphosphorylation et protéolysée en filaggrine qui, en s'associant à des filaments intermédiaires de kératine, va s'organiser de manière à former la matrice cytoplasmique des futurs cornéocytes. La filaggrine est ensuite dégradée en acides aminés libres, en acide urocanique et en acide pyrrolidone, molécules hygroscopiques qui vont constituer une partie du NMF. La membrane plasmique des kératinocytes devient très rigide, très résistante et insoluble ; les kératinocytes sont devenus des cornéocytes, cellules de la couche cornée.

Parallèlement, les kératinocytes de la couche granuleuse présentent dans leur cytoplasme des kératinosomes, aussi appelés corps d'Odland ou encore corps lamellaires. A la jonction entre la couche granuleuse et la couche cornée, ces petits organites fusionnent avec la membrane plasmique des kératinocytes et déversent leur contenu lipidique dans l'espace intercellulaire de la couche cornée. Ces lipides vont être transformés par des enzymes en céramides, acides gras libres et cholestérol et vont former une sorte de ciment entre les cornéocytes, leur procurant leur rôle de barrière.

Outre ce rôle de barrière, les kératinocytes assurent également la cohésion de l'épiderme de par leur cytosquelette et leurs systèmes de jonction (les desmosomes). De plus, ils protègent l'épiderme des radiations ultra-violettes ; en effet, dans la couche germinative, les kératinocytes phagocytent les mélanosomes issus des mélanocytes (voir paragraphe 1.1.3.2 – Les mélanocytes).

Les cornéocytes, cellules constitutives de la couche cornée, sont empilées de façon compacte en profondeur puis de manière plus lâche en surface. Au niveau du *stratum compactum*, les cellules « mortes » adhèrent entre elles par des cornéodesmosomes. Plus elles approchent de la surface, plus ces cornéodesmosomes sont fragilisés. Selon une étude publiée en 2004 par Milstone, des enzymes (protéases et glucosidases) libérées par les kératinosomes seraient à l'origine de la destruction des desmosomes. Arrivés dans la zone la plus superficielle de la couche cornée, le *stratum disjonctum*, les cornéocytes deviennent libres et sont éliminés : c'est le phénomène de desquamation (1–3,6,15–17).

- *La kératine*

C'est l'une des principales protéines formant le cytosquelette des kératinocytes et des cornéocytes. Elle fait partie de la famille des filaments intermédiaires et il existe deux sous-groupes : les kératines acides de type I (K9 à K28) et les kératines basiques de type II (K1 à K8 et K71 à K80). Lors de la synthèse, des hétérodimères de kératine acide et de kératine basique s'assemblent pour former des tétradimères qui, en s'unissant, forment un protofilament. Enfin, plusieurs protofilaments s'assemblent pour donner le filament intermédiaire (18).

Au cours de la kératinisation, il y a un changement d'expression des kératines (2) :

- Dans la couche basale, on retrouve les kératines K5, K14 et K15.
- Dans les couches supra-basales, on retrouve les kératines K1 et K10.

Les kératines relient la membrane nucléaire à la membrane plasmique du kératinocyte mais elles vont également au-delà de la membrane de la cellule, formant un réseau supra-cellulaire en se liant aux desmosomes (Figure 8). Par ce phénomène, les kératines jouent un véritable rôle dans la cohésion de l'épiderme, mais également dans son élasticité.

Dans le cadre de maladies génétiques comme l'épidermolyse bulleuse simple, la mutation de certains gènes de kératine entraîne une forte fragilisation du tissu, à l'origine par exemple de l'apparition de cloques au moindre frottement. Par ailleurs, on retrouve la présence anormale de

kératines au niveau de l'épiderme (K6, K16 et K17) dans certaines pathologies liées à une trop forte prolifération cellulaire, comme le psoriasis (18).



**Figure 8. Organisation du réseau de kératines K5/K14 dans des kératinocytes de souris en culture (immunofluorescence)**

*Les flèches blanches indiquent les jonctions cellulaires où s'ancrent les filaments de kératines pour former une structure supracellulaire.*

*Figure extraite de « Les kératines : un autre regard sur la biologie de la peau », Bousquet et Coulombre, 2002 (18)*

### 1.1.3.2 Les mélanocytes

Les mélanocytes sont situés dans l'épiderme ainsi que dans les follicules pileux. Il s'agit de la deuxième population de cellules : elles représentent 5 à 10 % des cellules épidermiques, soit entre 1 000 et 2 000 cellules par mm<sup>2</sup> en fonction de la zone corporelle (2). Elles n'établissent pas de jonctions avec les cellules voisines. Ce sont des cellules dendritiques ; leurs prolongements cytoplasmiques s'insinuent entre les kératinocytes adjacents (1,4). Un mélanocyte est en contact avec 36 kératinocytes (2-4) ; ensemble, ils forment l'unité épidermique de mélanisation et interagissent entre eux via des synapses pigmentaires.

Les mélanocytes sont responsables de la production de mélanine, le principal des quatre pigments à l'origine de la couleur de la peau et des cheveux. Il existe deux types de mélanine : l'eumélanine, de couleur brune et noire, et la phéomélanine, de couleur jaune et rouge (4,19).

Ce pigment est synthétisé et stocké dans les mélanosomes. Ce sont de petits organites intracellulaires spécifiques des mélanocytes. Ils sont issus de la fusion de vésicules contenant des enzymes et libérées par le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi. Au sein d'un même mélanocyte, il existe des eumélanosomes et des phéomélanosomes. On définit quatre stades de mélanosomes : les stades I et II (appelés prémélanosomes) correspondant à la formation de l'organite, le stade III où commence la synthèse de la mélanine et le stade IV où le mélanosome est entièrement mélanisé (2,4,6,19).

Les mélanosomes sont riches en tyrosinase, la principale enzyme nécessaire à la mélanogénèse. Elle permet l'hydroxylation de la L-tyrosine en L-DOPA puis l'oxydation de cette dernière en DOPAquinone. En fonction du type de mélanosome, la DOPAquinone suivra ensuite l'une des voies de réactions pour donner soit de l'eumélanine, soit de la phéomélanine (2,4,19).

Les mélanosomes de stade IV migrent ensuite le long des dendrites pour être libérés et transférés aux kératinocytes. On parle de sécrétion cytotrope mais on ne connaît pas exactement le mécanisme de transfert. Une fois dans les kératinocytes, la mélanine permet la pigmentation de l'épiderme et la photoprotection. En effet, la mélanine est capable d'absorber les rayons de longueurs d'onde s'étendant du domaine de l'UV au domaine du visible. Cela permet de protéger l'ADN des cellules à ces radiations néfastes.

Le phototype permet de catégoriser les individus selon quatre éléments : la teinte de la peau, la couleur des cheveux, la fréquence de coups de soleil et le type de bronzage. Ainsi on définit six phototypes, allant du plus clair au plus foncé (2,4) :

- Le phototype I correspond à un sujet ayant une peau claire avec des taches de rousseur, des cheveux blonds ou roux et des yeux clairs. Cette personne ne bronze pas et prend des coups de soleil systématiquement.
- Le phototype VI correspond à un sujet ayant une peau noire, des cheveux et des yeux foncés. Cette personne ne prend jamais de coup de soleil.

Le phototype ne dépend pas du nombre de mélanocytes (celui-ci est identique chez tous les sujets) mais de la quantité et de la qualité de mélanine produite. Cela est directement en lien avec les mélanosomes : en fonction de leur activité de synthèse, de leur taille, de leur nombre et de leur degré de dégradation dans les kératinocytes, la peau sera plus ou moins foncée. Par exemple, dans les peaux noires, les mélanosomes sont beaucoup plus nombreux, plus volumineux et sont captés un à un par les kératinocytes, tandis que dans les peaux blanches, ils sont plus petits et captés sous forme de complexes (1). Le phototype dépend également de la répartition entre phéomélanine et eumélanine. En outre, les mélanocytes sont localisés de façon différente selon le phototype : ils sont situés au niveau de la couche basale chez un sujet à peau blanche alors qu'on les retrouve au niveau de la couche cornée chez les sujets à peau noire (7).

#### 1.1.3.3 Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans font partie de la famille des cellules dendritiques et sont retrouvées principalement, au niveau de la peau, dans la couche granuleuse de l'épiderme. Elles représentent 3 à 8 % des cellules épidermiques (4) et forment un véritable réseau : une cellule de Langerhans communique avec une dizaine de kératinocytes. Leur distribution est équilibrée sur toutes les parties du corps. En dehors de la peau, on les retrouve également au niveau des muqueuses nasale, respiratoire, buccale, anale et vaginale (20,21).

En tant que cellules présentatrices d'antigènes, ces cellules ont pour rôle d'initier la réponse immunitaire ou d'induire la tolérance envers les antigènes appliqués sur la peau. Elles vont passer par des processus de maturation et de migration.

Ces cellules sont produites dans la moelle osseuse hématopoïétique et migrent vers l'épiderme pendant la vie fœtale. Elles sont ensuite capables d'auto-renouvellement. Dans certains cas, lorsque les pertes locales en cellules de Langerhans sont trop importantes, le renouvellement se fait à partir de précurseurs circulants provenant des cellules souches de la moelle osseuse (2).

Dans l'épiderme, on parle de cellules dendritiques immatures. Leur corps cellulaire est petit et elles possèdent de fines et longues extensions cytoplasmiques, les dendrites. En microscopie, on reconnaît une cellule de Langerhans par la présence de petits organites ayant la forme caractéristique d'une raquette de tennis : ce sont les granules de Birbeck.

Les cellules de Langerhans jouent un rôle d'immuno-surveillance. Différents récepteurs sont présents sur la cellule et permettent de capturer l'antigène : des lectines, des récepteurs du fragment Fc des immunoglobulines, des récepteurs du complément et surtout des récepteurs *Toll-like* (22). L'antigène peut être externe (micro-organisme, agent physique : UV, agent chimique : allergène, irritant) mais peut également être d'origine interne (antigène tumoral par exemple). En fonction de l'antigène capturé et phagocyté, un signal de danger est transmis à la cellule qui va alors s'activer et migrer à travers l'épiderme et le derme. Elle est ensuite transportée via les vaisseaux lymphatiques jusqu'aux ganglions lymphatiques. A ce stade, on parle de « cellule voilée » (4). A son arrivée dans le ganglion lymphatique, la cellule subit un processus de maturation : elle perd sa capacité de phagocytose et devient capable de synthétiser des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) permettant de présenter l'antigène sous forme de peptide au niveau de sa membrane plasmique (22). Elle permet aussi la synthèse de molécules de co-stimulation. On parle alors de « cellule interdigitée » (cellule dendritique mature) (4). Elle va entrer en interaction avec les lymphocytes T naïfs :

- Si les molécules du CMH, les molécules de co-stimulation et les cytokines nécessaires sont simultanément présentes, cela va activer le lymphocyte T et on aura alors une réponse immunitaire spécifique à médiation cellulaire (4,22).
- S'il manque l'une de ces trois composantes, le lymphocyte T ne sera pas activé. C'est le cas, par exemple, lorsque des cellules de Langerhans immatures migrent dans le ganglion ; elles ne sont pas capables de synthétiser des molécules de co-stimulation. Il n'y aura pas de réponse lymphocytaire : c'est ce que l'on appelle l'anergie. Cela permet la tolérance (20,22).

Les cellules de Langerhans sont impliquées dans certaines pathologies (21,22) :

- Dans l'éczéma de contact : lors de la phase de sensibilisation, l'allergène (plante, produit chimique, etc...) est capté par les cellules de Langerhans qui le présentent aux lymphocytes T naïfs. Ces derniers partent s'installer dans l'épiderme et, en cas de nouvelle exposition à l'allergène, s'activent en libérant des cytokines, ce qui aboutit à la réaction allergique.
- Dans la dermatite atopique : l'altération de la barrière cutanée favorise l'entrée d'antigènes qui sont pris en charge par les cellules de Langerhans. Après activation des lymphocytes T naïfs, il y a libération d'IgE qui vont se fixer sur les mastocytes présents dans la peau. A chaque contact ultérieur avec l'allergène, celui-ci se fixera sur les IgE, provoquant la dégranulation des mastocytes avec libération de cytokines pro-inflammatoires et d'histamine, à l'origine des symptômes.
- Dans l'infection par le VIH : la cellule de Langerhans est une cible et un vecteur du virus. Celui-ci infecte les cellules dendritiques présentes au niveau des muqueuses buccale, anale et vaginale. Cela lui permet, grâce à leur migration jusqu'aux ganglions lymphatiques, d'atteindre les lymphocytes T.

Les cellules de Langerhans sont très étudiées et on sait très bien les cultiver *in vitro*. Elles sont utilisées en thérapeutique :

- Soit en tant que cible, notamment dans les traitements de l'inflammation. Par exemple, le traitement par acitrétine dans le psoriasis permet, entre autres, de diminuer le nombre de cellules de Langerhans.
- Soit en tant qu'outil, dans la thérapie cellulaire (22).

#### 1.1.3.4 Les cellules de Merkel

Les cellules de Merkel représentent 1 % de la population cellulaire de l'épiderme. Elles se situent principalement dans la couche basale. Ce sont des cellules à la fois épidermiques et neurologiques. Elles ont une forme ovale et de petits prolongements cytoplasmiques, appelés « épines », « cornes » ou encore « microvillosités », qui s'insèrent entre les kératinocytes. Elles sont également en lien avec ces derniers via les desmosomes (1).

Dans leur cytoplasme, on trouve de nombreuses granules neuro-endocrines, qui contiennent des hormones et des neuromédiateurs comme la substance P, le CGRP (calcitonin gene-related peptide), la somatostatine, la bradykinine, l'acétylcholine, des catécholamines, des endorphines, des enképhalines, etc... (2) Ces vésicules migrent jusqu'à la membrane plasmique avec laquelle elles fusionnent pour déverser leur contenu dans l'espace intercellulaire.

Les cellules de Merkel sont des récepteurs sensitifs : elles sont responsables en partie de la sensation tactile. Une cellule de Merkel communique avec la terminaison nerveuse d'un neurone situé à proximité. Cet ensemble forme ce que l'on appelle un disque de Merkel. La cellule est un mécanorécepteur, elle est sensible à la pression : elle repère la déformation des kératinocytes voisins. Activée par ce signal mécanique, la cellule de Merkel sécrète un signal chimique qui va être reçu par le neurone adjacent au niveau de la synapse. Celui-ci va générer des potentiels d'action qui vont permettre la transmission du signal jusqu'au cerveau (1,23).

On les retrouve en grande quantité, généralement par groupe d'une cinquantaine de cellules, au niveau de la paume des mains, des extrémités des doigts, des plantes des pieds, des lèvres et de la cavité buccale. Elles sont également présentes dans les follicules pileux, mais, dans ce cas, ne sont pas en relation avec un nerf (1,2).

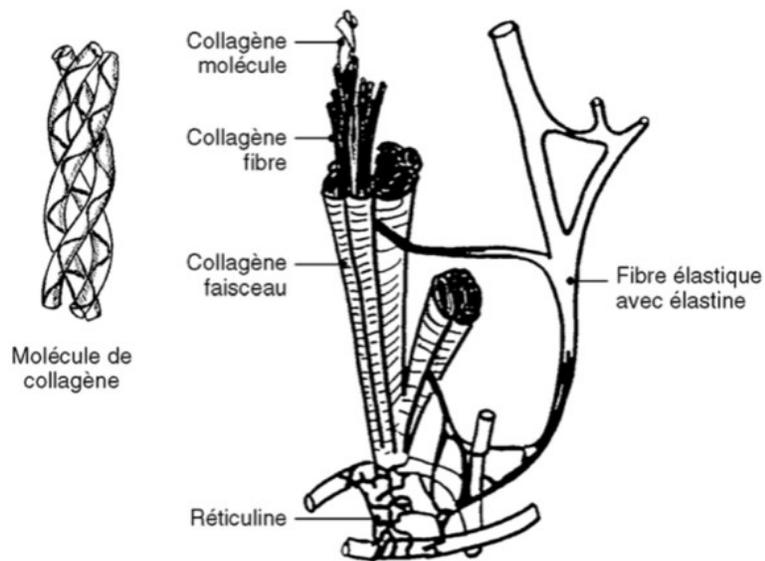
#### 1.1.3.5 Les fibroblastes

Les fibroblastes sont la principale population cellulaire du derme. Ce sont des cellules peu différenciées ayant une forme étoilée ou en fuseau. Elles baignent dans la matrice extracellulaire (MEC), composée de fibres et de substance fondamentale (mélange d'eau et de macromolécules) (2). Les fibroblastes ont une forte activité métabolique et permettent d'organiser les constituants de la MEC : ils renouvellent constamment les fibres présentes dans le derme (collagène et élastine) en les détruisant grâce à des enzymes (collagénases, protéases) et en les resynthétisant (2). Ils sécrètent de nombreuses molécules qui forment la substance fondamentale ou matrice extrafibrillaire. Tout ceci contribue à la résistance, l'élasticité et la souplesse de la peau. Ils participent également à la défense anti-infectieuse en sécrétant des facteurs chimiotactiques et

l'interféron  $\beta$ . Les fibroblastes sont impliqués dans les phénomènes de cicatrisation : lors d'une effraction cutanée, ils vont migrer dans la plaie et proliférer, puis produire de la MEC.

- *Les protéines structurales* (Figure 9)

- Le collagène : c'est le principal constituant du derme, il représente 70 % du poids sec de la peau (1,2). Il s'agit d'une macromolécule protéique ayant la forme d'une triple hélice (correspondant à trois chaînes d'acides aminés). Quinze types différents de collagène sont retrouvés dans les tissus ; chacun représente une combinaison unique des trois chaînes. On distingue trois grands groupes : les collagènes fibrillaires, les collagènes en feuillet et les collagènes de liaison. Le collagène de type I est le plus fréquent (60 à 80 %). Le fibroblaste synthétise des molécules de procollagène qui, une fois sorties de la cellule, subissent l'action d'une enzyme et sont transformées en tropocollagène mature. Celui-ci s'associe avec d'autres tropocollagène pour former des fibrilles puis des fibres de collagène (2,3). Elles confèrent au derme sa résistance vis-à-vis des forces de tension. Dans le derme papillaire, les fibres sont fines, positionnées de façon perpendiculaire ou oblique à la membrane basale, formant un réseau lâche. En revanche, dans le derme réticulaire, les fibres sont plus épaisses et sont organisées en larges faisceaux parallèles à la membrane basale (2).
- L'élastine : elle représente la composante majeure des fibres élastiques. Elle est présente dans de très nombreuses parties du corps : les ligaments, les vaisseaux sanguins (notamment l'aorte), les poumons, les tendons et la peau (2). Beaucoup moins présente dans le derme que le collagène, elle est synthétisée en même temps que lui et selon le même processus par le fibroblaste : il y a formation de tropoélastine qui est exocytée pour devenir une molécule d'élastine. Cette dernière s'associe à des glycoprotéines pour former une fibre d'élastine. La production s'arrête autour de la puberté, mais l'élastine possède une très grande stabilité (demi-vie de 70 ans), ce qui permet sa présence dans l'organisme tout au long de la vie (2). Cependant, dans certaines pathologies comme l'athérosclérose ou l'emphysème pulmonaire (pouvant être induits par le tabac), la perte en élastine est irréversible car il n'y a plus de synthèse à l'âge adulte (24).



**Figure 9. Organisation des fibres protéiques dans le derme**

*Figure extraite de « Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie », Martini, 2003 (3)*

- *La substance fondamentale ou matrice extrafibrillaire*

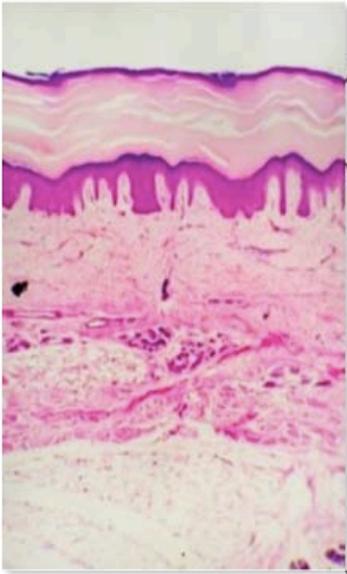
La substance fondamentale est un gel composé d'eau et de macromolécules (glycosaminoglycanes et protéoglycanes). Les fibroblastes synthétisent des glycosaminoglycanes (GAG), macromolécules glucidiques, comme l'acide hyaluronique, le chondroïtine sulfate et le dermatane sulfate (3,24). Ceux-ci vont s'associer avec des protéines pour former des protéoglycanes, dont les plus importants sont :

- Le versicane qui participe au maintien de la fermeté cutanée (2).
- La laminine et la fibronectine qui participent à l'organisation de la MEC (24).

A la différence des fibres de collagène qui permettent une résistance vis-à-vis des forces de tension, les GAG procurent au derme une résistance face aux forces de compression (24).

### 1.1.3.6 Tableau récapitulatif

La Figure 10 reprend de façon synthétique les différentes localisations des cellules cutanées, leur abondance et leurs principaux rôles.



EPIDERME	<b>Kératinocytes</b> 80 %	Cohésion Photoprotection <i>Synthèse de kératine et de certains constituants du NMF</i>
	<b>Cellules de Langerhans</b> 3 à 8 %	Immunosurveillance
	<b>Mélanocytes</b> 5 à 10 %	Photoprotection <i>Synthèse de mélanine</i>
	<b>Cellules de Merkel</b> 1 %	Sensation tactile <i>Sécrétion d'hormones et de neuromédiateurs</i>
DERME	<b>Fibroblastes</b>	Organisation des constituants de la MEC Résistance, élasticité et souplesse Défense anti-infectieuse Cicatrisation
HYPODERME		

**Figure 10. Localisations et rôles des principales cellules cutanées**

*Image extraite de « Particules Janus pour des applications industrielles : stabilities et incorporation de principes actifs », Twarog (2017) (25)*

#### 1.1.4 Le microbiote cutané

Anciennement appelé flore cutanée, le microbiote cutané correspond à l'ensemble des micro-organismes qui colonisent la peau, au niveau de la couche cornée et des follicules pileux. On retrouve surtout des bactéries, mais aussi des champignons, des parasites et dans une moindre mesure, des virus. On différencie le microbiote résident du microbiote transitoire.

##### 1.1.4.1 Le microbiote cutané résident

Le microbiote cutané résident correspond à une population constante de micro-organismes présents sur la peau. Ceux-ci se multiplient en permanence et vivent en symbiose avec leur hôte ; ce dernier leur procure les nutriments dont ils ont besoin et en retour, les micro-organismes lui assurent une protection anti-microbienne par différents mécanismes (voir paragraphe 1.2.3. – Rôle dans l'immunité).

Le microbiote cutané se met en place à la naissance, le fœtus étant stérile, et sera différent selon le mode d'accouchement : par voie basse, il se rapprochera du microbiote vaginal de la mère ; par césarienne, il se rapprochera de son microbiote cutané (cette différence disparaît autour de l'âge d'un mois) (26). Si elle évolue pendant les premières années de vie, la composition du microbiote cutané reste relativement stable chez une même personne tout au long de la vie (27). On peut cependant noter des variations de répartition des micro-organismes en fonction de divers paramètres : le pH, la température corporelle, l'humidité et la richesse en lipides de la peau (28). Ainsi, certaines zones sont plus colonisées que d'autres : la main est la zone où l'on retrouve le plus de micro-organismes ( $10^8/\text{cm}^2$ ), puis le cuir chevelu, les aisselles, le front, les membres et enfin le dos ( $10^2/\text{cm}^2$ ) (3). En revanche, il existe une plus forte variation interindividuelle qui s'expliquerait par les différences de statut immunitaire en fonction des hôtes, de leur style de vie, de leur exposition aux micro-organismes environnementaux et d'autres facteurs externes comme la localisation géographique (climat par exemple) (29,30).

Ces micro-organismes sont localisés au niveau de l'épiderme, des glandes et des follicules pileux, mais également au niveau du derme et de l'hypoderme, selon l'étude de Nakatsuji *et al.* (2013). Celle-ci montre qu'il existe des interactions entre les bactéries commensales et les cellules dermiques, ce qui aurait une influence sur le système immunitaire (27).

- *Les bactéries*

S'il y a plus de 1 000 espèces de bactéries différentes au niveau de la peau (28), trois genres prédominent (29) :

- Le genre *Staphylococcus* (staphylocoques à coagulase négative), qui regroupe les bactéries les plus fréquentes au niveau cutané. On retrouve principalement *S. epidermidis*, qui représente à lui seul 90 % de la population de bactéries aérobies présentes sur la peau. D'autres espèces, comme *S. hominis* et *S. haemolyticus*, sont également fréquentes dans certaines zones du corps.
- Le genre *Corynebacterium*, comme *C. jeikeium*, qui est surtout présent au niveau des plis inguinaux, axillaires et rectaux. On le retrouve beaucoup plus chez l'homme, car sa peau est plus riche en acides gras que celle de la femme. Dans certaines conditions, cette bactérie peut être responsable d'infections nosocomiales (infection sur cathéter par exemple).
- Le genre *Propionibacterium*, comme *Cutibacterium acnes* (anciennement *Propionibacterium acnes*), qui est retrouvé en grande majorité dans la partie profonde du follicule pilo-sébacé, au niveau des zones séborrhéiques (visage, dos et poitrine). Cette bactérie est en partie responsable de l'acné (31).

On retrouve également des microcoques et des bactéries du genre *Acinetobacter*.

- *Les champignons*

80 % des champignons du microbiote commensale appartiennent au genre *Malassezia* (notamment *M. furfur*) (32). Ce sont des levures kératinophiles et lipophiles. On les retrouve donc particulièrement au niveau des zones sébacées comme le tronc, le dos, le visage ou le cuir chevelu

en raison de la présence de lipides. Ces champignons peuvent être associés, dans certaines conditions, à divers troubles cutanés : dermatite atopique, dermatite séborrhéique, états pelliculaires, etc... (33)

- *Les parasites*

Au niveau des follicules pilo-sébacés, on trouve des acariens du genre *Demodex* (*D. folliculorum* et *D. brevis* principalement). Non pathogènes chez l'Homme en bonne santé, ils peuvent dans certaines conditions être impliqués dans la rosacée (voir paragraphe 4.1.4 – Rosacée) (34).

- *Les virus*

S'ils sont moins étudiés que les bactéries, de nombreux virus font également partie du microbiote commensal. Les principaux appartiennent aux genres *Papillomavirus*, *Polyomavirus* et *Circovirus*. Leur potentielle implication dans les troubles de la prolifération cutanée et l'oncogénèse reste, selon Foulongne *et al.* (2012), un problème crucial à élucider (35).

#### 1.1.4.2 Le microbiote cutané transitoire

Le microbiote cutané transitoire correspond à l'ensemble des micro-organismes qui vivent temporairement à la surface de la peau. Ceux-ci ont souvent des propriétés pathogènes mais ne sont pas forcément responsables de lésions cliniques. Ces micro-organismes proviennent de sources exogènes et d'autres microbiotes commensaux. Concernant les bactéries, on retrouve *Staphylococcus aureus* (le staphylocoque doré), qui est présent de manière asymptomatique chez 20 à 30 % des sujets, notamment au niveau des orifices. *Streptococcus pyogenes* (le streptocoque du groupe A) peut également être présent. Par ailleurs, on retrouve de nombreuses bactéries provenant du microbiote intestinal : *Escherichia coli*, *Proteus sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, des enterobactéries, etc... (31) Concernant le règne fongique, il s'agit essentiellement du genre *Candida* (principalement *albicans* et *parapsilopsis*) (29).

#### 1.1.4.3 Dysbiose

La dysbiose correspond à l'augmentation ou à la diminution de la diversité des micro-organismes du microbiote. Cela perturbe les défenses de la peau et peut être en lien avec des pathologies cutanées : l'acné notamment (*C. acnes* peut entraîner une inflammation du follicule pilo-sébacé), mais aussi la dermatite atopique (colonisation des lésions par *S. aureus*) (28).

### 1.2 Les différentes fonctions de la peau

#### 1.2.1 Fonction de barrière

La peau est l'un des rares organes en contact avec l'environnement extérieur. Elle est constamment exposée à divers agents, d'états différents (solide, liquide ou gazeux) et de natures différentes :

- Des agents physiques ; la couche cornée, les fibres du derme (collagène et élastine) et le coussin graisseux de l'épiderme assurent une protection mécanique contre les chocs, protégeant ainsi les os, les muscles et les organes sous-jacents (36). La peau possède également des moyens de défense face aux UV. Les UVA provoquent un vieillissement cutané prématuré et les UVB, à forte dose, provoquent un érythème actinique (coup de soleil). Ils induisent un stress au niveau cellulaire, pouvant conduire à terme à l'apparition d'un cancer cutané. Sous l'action des UV, les mélanocytes synthétisent davantage de mélanine qui absorbe les rayons afin de protéger l'ADN des cellules. Par ailleurs, les UV provoquent l'hyperkératinisation de la peau (son épaissement), ce qui constitue un autre moyen de défense (37). En phagocytant les mélanosomes issus des mélanocytes, les kératinocytes de la couche germinative participent aussi à la protection contre les UV. Enfin, l'acide urocanique (UCA), constituant des cornéocytes, est capable d'absorber une partie du rayonnement UV (38,39).
- Des agents chimiques ; la peau peut être en contact avec des tensioactifs, des solvants, des allergènes, etc... La couche cornée et le film hydrolipidique vont former une barrière peu perméable, permettant de limiter leur pénétration au sein de l'organisme.

- Des agents biologiques ; de nombreux agents infectieux vont être déposés sur la peau, par contact ou via l'air. La relative imperméabilité de la couche cornée évite leur pénétration et le phénomène de desquamation permet leur élimination de la surface cutanée.

La fonction de barrière est principalement assurée par les cornéocytes. L'association entre la structure anatomique et la composition en protéines (kératine) et lipides confère à la couche cornée cette relative imperméabilité. D'un côté, cela empêche la pénétration des substances exogènes à travers la peau ; de l'autre, cela permet le maintien de l'hydratation de la peau en limitant la perte d'eau endogène (1,3,40). Par ailleurs, le film hydrolipidique qui recouvre la peau participe aussi à cette fonction, comme vu précédemment, par maintien du pH et de l'hydratation et par sa fonction immunologique (3).

La fonction de barrière peut être évaluée de manière simple et non invasive en mesurant la perte insensible en eau (PIE) ou transepidermal water loss (TEWL). La valeur de la PIE varie en fonction de la zone cutanée, de l'âge, de l'état de santé de la peau, etc... En moyenne, elle est de 5 g/m<sup>2</sup>/h chez l'adulte. Toute altération de la barrière cutanée provoque une augmentation de la PIE ; elle est par exemple beaucoup plus élevée chez le sujet souffrant de psoriasis ( $\geq 30$  g/m<sup>2</sup>/h) (3). Si la PIE est le principal paramètre permettant d'évaluer la capacité de barrière de la peau, l'hydratation du *stratum corneum* et le pH à la surface de la peau peuvent également être pris en compte (40).

Cette fonction de barrière est soumise à de nombreuses variations (3,41) :

- L'intégrité de la couche cornée : il s'agit de la principale condition à l'effet de barrière. En cas de lésion du *stratum corneum* (plaie, brûlure), la peau devient perméable aux éléments extérieurs.
- Le degré d'hydratation cutané : une peau déshydratée perd en souplesse et est plus susceptible d'être lésée ; une peau trop hydratée (en cas d'occlusion par exemple) provoque la perte des propriétés imperméables des cornéocytes.

- L'ethnie : les peaux foncées, plus concentrées en mélanine, sont plus résistantes à l'action des UV (processus de photo-vieillessement). En outre, l'épaisseur du *stratum corneum* est plus élevée chez les personnes à peau foncée : selon certaines études, les couches cellulaires sont plus nombreuses chez les afro-américains que chez les caucasiens (16 *versus* 9 couches en moyenne) et les asiatiques, rendant leur peau moins sensible aux agents chimiques notamment (42). Selon Rawlings *et al.* (2006), le degré d'hydratation varie entre les ethnies : les caucasiens et afro-américains ont une peau légèrement plus sèche que les asiatiques, en raison d'une moindre concentration en NMF au sein de la peau. Cependant de nombreuses études montrent des résultats contradictoires (40,42).
- Le genre : la peau d'un homme est moins hydratée que celle d'une femme en raison d'une perte en eau plus importante par transpiration (30 à 40 %).
- L'âge : l'efficacité de la barrière est moindre aux âges extrêmes de la vie ; chez le nourrisson et l'enfant, la peau est plus fine et plus perméable (36). En vieillissant, elle perd sa capacité de barrière par diminution de l'hydratation, de l'élasticité et de l'épaisseur cutanée et par augmentation du pH de la peau.
- Le mode de vie : la barrière cutanée peut être altérée en fonction du climat et des conditions environnementales (exposition solaire par exemple), mais aussi par l'alimentation, le stress et le tabagisme. L'obésité est un facteur altérant la fonction de barrière de la peau : l'activité des glandes sudoripares est augmentée et cela joue aussi sur la circulation sanguine au niveau cutané ; un indice de masse corporelle (IMC) élevé augmente le risque de survenue de troubles cutanés et de troubles de la cicatrisation. Enfin, les soins apportés à la peau jouent également un rôle dans l'efficacité de la barrière cutanée.
- Les comorbidités : certaines pathologies cutanées (dermatite atopique) ou non cutanées (hypothyroïdie) altèrent la fonction de barrière en provoquant une sécheresse de la peau.

### 1.2.2 Rôle dans l'homéostasie hydrique

L'hydratation va de pair avec le rôle de barrière de la peau et est indispensable à son bon fonctionnement. Elle est essentielle à la signalisation cellulaire et à l'activité enzymatique permettant la maturation des cellules et le phénomène de desquamation (38,43,44).

La peau contient 6 à 8 L d'eau (4), ce qui représente entre 15 et 20 % de la quantité totale d'eau présente dans le corps humain. La teneur en eau diminue au cours des années : chez le nourrisson, la teneur en eau de la peau est de 80 % et chez le sujet âgé, de 60 % (3).

On distingue deux catégories d'eau (3) :

- L'eau non mobilisable : cette eau est fortement liée aux molécules biologiques ; il s'agit principalement de l'eau constituant la substance fondamentale du derme, mais aussi celle qui compose le film hydrolipidique à la surface cutanée et celle retenue par les constituants du NMF.
- L'eau mobilisable : il s'agit de l'eau qui circule entre les différentes couches de l'épiderme.

Le derme est la principale réserve en eau ; il est constitué de 80 % d'eau qui est fixée par les protéoglycanes et les glycoprotéines dont l'acide hyaluronique. Au fur et à mesure que l'on se rapproche de la surface cutanée, les couches sont de plus en plus pauvres en eau : l'épiderme contient 20 % d'eau ; la couche cornée n'en contient plus que 13 %. Suivant la loi de Fick, l'eau mobilisable va donc suivre ce gradient de concentration et diffuser de manière passive du derme vers la couche cornée. Arrivée à la surface de la peau, elle va s'évaporer. Les pertes sont constamment compensées par l'apport hydrique alimentaire ; ceci permet un turn-over de l'eau au niveau cutané. L'eau qui circule entre les couches permet d'apporter aux couches superficielles non vascularisées l'oxygène et les éléments nutritifs essentiels à leur fonctionnement à partir du derme vascularisé (3).

Afin de maintenir cette homéostasie, deux paramètres du *stratum corneum* permettent de réguler finement la perte en eau :

- La composition intercellulaire de la couche cornée : les cornéocytes baignent dans un mélange lipidique formé de céramides, d'acides gras libres et de cholestérol. Ceci forme une barrière très hydrophobe limitant la diffusion hydrique (40).

- La composition intracellulaire de la couche cornée : à l'intérieur des cornéocytes, on trouve un mélange de substances hygroscopiques qui permettent aux cellules de fixer l'eau ; il s'agit du NMF (3).

### *Le natural moisturizing factor (3)*

Le NMF (ou facteurs naturels d'hydratation (FNH) en français) représente 30 % de la masse sèche du cornéocyte (45). Il est composé :

- D'acides aminés libres (40 %), en particulier la sérine et la citrulline ;
- Des sels minéraux (18 %) ;
- De l'acide pyrrolidone carboxylique ou PCA (12 %), provenant de la décomposition de la filaggrine ;
- Des lactates (12 %) ;
- De l'urée (7 %), qui n'est pas hygroscopique en elle-même mais qui agit de manière indirecte en modifiant la structure des protéines pour augmenter leurs sites de fixation pour les molécules d'eau ;
- Des sucres (3,5 %), qui s'associent aux protéines, créant ainsi des sites hydrophiles.

### 1.2.3 Rôle dans l'immunité

Si elle est constamment exposée aux agents pathogènes extérieurs, la peau est pourtant rarement infectée, tant qu'elle conserve toute son intégrité. Divers paramètres lui permettent de lutter contre les infections.

Tout d'abord, comme vu précédemment, la barrière mécanique que forme la couche cornée limite la pénétration des agents pathogènes et la desquamation des cornéocytes permet leur élimination de la surface cutanée.

Par ailleurs, le pH acide de la couche cornée (autour de 5,5) crée un environnement défavorable à leur développement. Ce pH est régulé par les glandes sudoripares eccrines qui sécrètent des molécules acides ; les substances acides du NMF (acide lactique, PCA) et l'UCA présents dans les

cornéocytes y participent également. Le pH cutané varie selon la zone, l'âge (chez le sujet âgé, il est moins acide), le sexe (il est plus acide chez l'homme que chez la femme) et l'utilisation de détergents. S'il devient acide au cours des premières semaines de vie, le pH cutané est neutre à la naissance ; le risque d'infections bactériennes et fongiques est plus élevé (3,44).

Les micro-organismes du microbiote cutané résident y jouent un rôle important, par divers mécanismes (28,31) :

- Ils protègent la peau de la colonisation par des micro-organismes pathogènes en consommant les nutriments et en utilisant l'espace disponible (phénomène de compétition) ;
- Ils sont capables de modifier leur environnement, notamment le pH (32) ;
- Ils produisent des substances toxiques (bactériocines, peptides cycliques, lysozyme...) pour les bactéries potentiellement pathogènes (28,31).

L'épiderme va également jouer un rôle de barrière chimique face aux agents pathogènes : les kératinocytes sont capables de produire des peptides antimicrobiens (PAM) ayant des activités antibactériennes, antifongiques et antivirales. Dans les couches les plus superficielles de l'épiderme, des PAM sont produits continuellement par les kératinocytes et sont stockés au sein du *stratum corneum*. On y retrouve par exemple le lysozyme, la psoriasine et la RNase 7. Par ailleurs, les glandes sudoripares eccrines libèrent de la dermicidine, qui est active sur différentes bactéries et sur *Candida albicans*. Il existe également des PAM inductibles ; elles sont produites dans les couches plus profondes de l'épiderme par les kératinocytes en cas d'infection ou d'inflammation. On y retrouve notamment des  $\beta$ -défensines et des cathélicidines qui sont efficaces sur de nombreux champignons et bactéries. Les PAM exercent leur action antimicrobienne grâce à leur structure moléculaire : ce sont généralement des cations, capables de se lier aux bactéries au niveau de leur membrane cytoplasmique chargée négativement et de pénétrer à l'intérieur. Dans certaines pathologies cutanées, ces PAM peuvent être surexprimés (psoriasis) ou au contraire sous-exprimés (dermatite atopique) (3,44,46,47).

En cas de pénétration d'agents infectieux, les cellules sentinelles (cellules de Langerhans de l'épiderme et cellules dendritiques du derme) vont capturer l'antigène et activer le système immunitaire (voir paragraphe 1.1.3.3. – Les cellules de Langerhans).

#### 1.2.4 Rôle dans la thermorégulation

Afin d'assurer le bon fonctionnement cellulaire, l'organisme doit maintenir la température corporelle autour de 37°C (+/- 0,5°C) quelle que soit la température extérieure ou intérieure.

De par sa constitution et son organisation structurale, la peau en elle-même est isolante. Le film hydrolipidique, la couche cornée et le tissu graisseux de l'hypoderme permettent de limiter de manière passive les variations de température interne lorsque la température extérieure fluctue. Cette protection peut cependant s'avérer insuffisante et il existe des mécanismes de thermorégulation au sein desquels la peau possède un rôle majeur. Face à une variation de température, des stimuli activent les thermorécepteurs périphériques (épiderme) et centraux (cerveau, moelle épinière, organes) (48,49) qui remontent l'information par voie nerveuse jusqu'au centre thermorégulateur situé dans l'hypothalamus. Celui-ci va activer certains neurones descendants qui vont permettre une réponse au niveau périphérique (Figure 11).

- *Baisse de la température corporelle*

En cas d'hypothermie, les neurones noradrénergiques du système nerveux sympathique sont activés. Cela induit une vasoconstriction des capillaires ; le débit sanguin cutané peut devenir quasiment nul, notamment au niveau des extrémités, afin de le préserver pour les organes internes (48,50).

Le système nerveux sympathique va également stimuler le muscle piloérecteur, entraînant sa contraction. Les poils vont se redresser et retenir une fine couche d'air immobile à la surface de la peau ; cela permet de diminuer la perte de chaleur. Ce mécanisme est appelé horripilation, piloérection ou réflexe pilo-moteur (48,51).

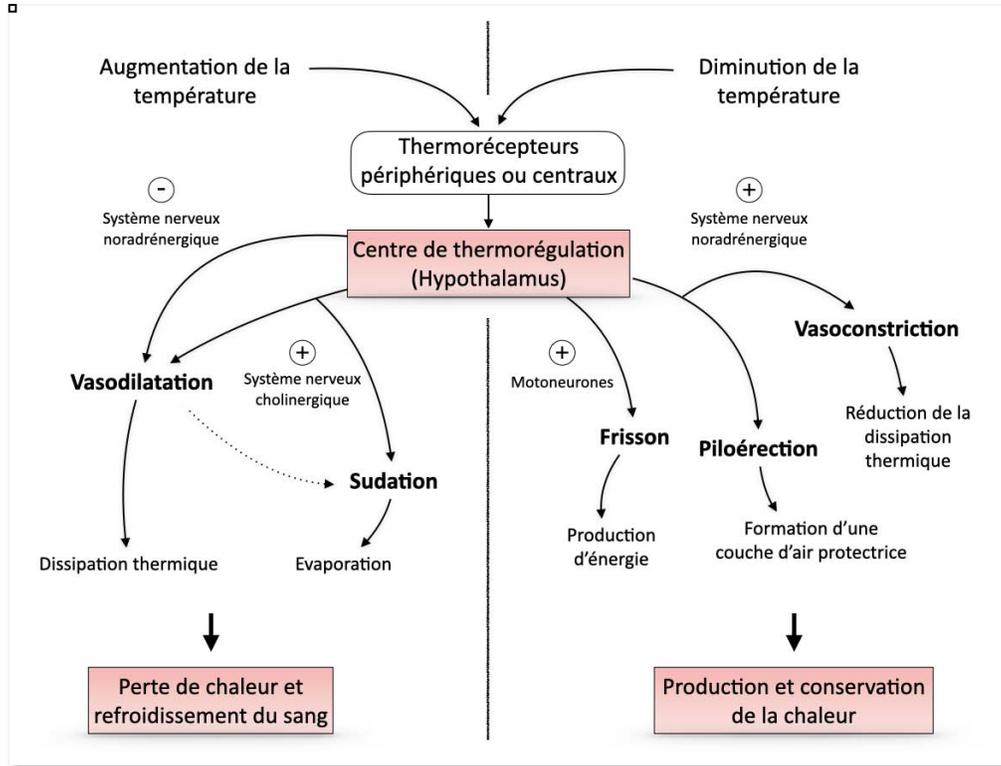
Si les mécanismes de vasoconstriction et de piloérection sont insuffisants pour faire remonter la température interne, l'hypothalamus envoie un message nerveux au sein de la moelle épinière où sont activés des motoneurones. Ceux-ci provoquent des contractions involontaires, rapides et répétées des muscles squelettiques, ce qui produit de l'énergie et donc de la chaleur ; c'est le phénomène de frisson. C'est un mécanisme très efficace : chez l'adulte, le frisson peut engendrer une chaleur jusqu'à cinq fois celle produite par le métabolisme de base. Le frisson peut également se produire en cas d'infection, lorsque des signaux immunitaires pyrogènes (prostaglandines) stimulent l'hypothalamus, lors d'une poussée de fièvre (48,49,52).

- *Augmentation de la température corporelle*

En cas d'hyperthermie, les neurones noradrénergiques sont inhibés. Cela induit une vasodilatation des capillaires sanguins de la peau ; il y a alors dissipation de chaleur. Cependant, si cela est insuffisant pour normaliser la température interne, une vasodilatation active est mise en place par activation des neurones cholinergiques afin d'accroître la perte de chaleur. Le débit sanguin cutané peut passer de 300 mL/min au repos à plus de 8 L/min (4,48,50,53).

Par ailleurs, les neurones cholinergiques vont stimuler la production et l'évacuation de sueur par les glandes sudoripares eccrines ; la chaleur va être évacuée sous forme de vapeur d'eau. La quantité de sueur peut atteindre plusieurs litres en peu de temps (4,50).

Ces deux mécanismes permettent de refroidir le sang par perte de chaleur et sont interdépendants : la sudation nécessite un apport accru d'eau qui se fait à partir de la circulation sanguine grâce à la vasodilatation (50).



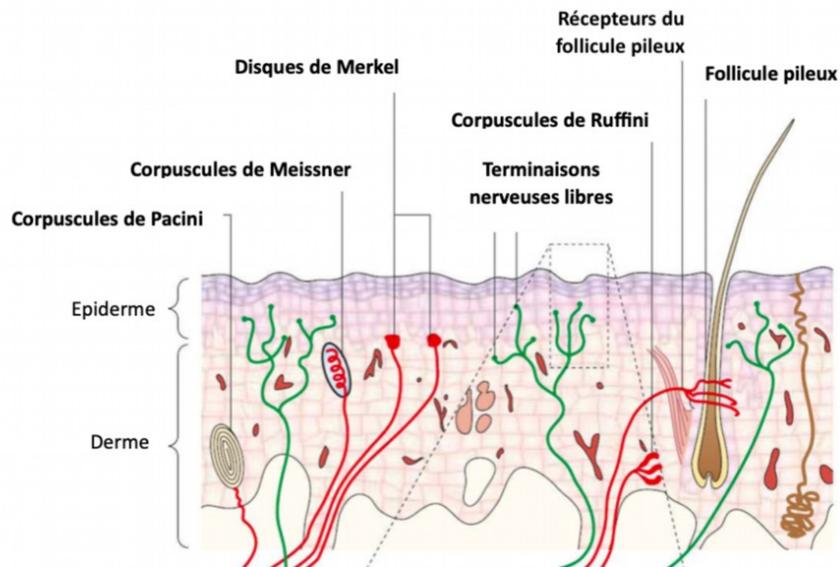
**Figure 11. Les mécanismes de thermorégulation**

### 1.2.5 Fonction de perception

Essentielle à sa survie et à son développement, la perception sensorielle cutanée permet à l'humain de se déplacer, de se nourrir, de se reproduire, d'évoluer dans son environnement (reconnaissance et préhension des objets) et de se protéger face aux dangers (brûlure et réflexe de retrait). La perception du toucher, de la douleur et de la température implique les voies nerveuses : lorsqu'un stimulus cutané active un neurone récepteur, celui-ci transmet un signal chimique au neurone post-synaptique qui fera remonter le signal nerveux jusqu'au cortex cérébral où sera traitée l'information. Au niveau cutané, ces neurones récepteurs responsables de la perception correspondent à des terminaisons nerveuses dont les vitesses de conduction varient selon le type de fibres, certaines étant myélinisées. Une même terminaison nerveuse peut transmettre plusieurs types d'informations (3,50).

Les mécanorécepteurs sont à l'origine de la perception tactile (2–4,50,54,55) (Figure 12) :

- Les corpuscules de Ruffini sont situés sur l'ensemble de la peau, dans le derme. Ils sont riches en fibres de collagène et détectent la pression et l'étirement.
- Les corpuscules de Pacini sont situés sur l'ensemble de la peau, dans l'hypoderme. Ils détectent les vibrations, les pressions et les déformations.
- Les disques de Merkel sont situés au niveau de la peau glabre, dans l'épiderme profond. Ils sont à l'origine d'une perception tactile à haute résolution, permettant de repérer les formes (notamment les arêtes, les coins et les courbures) et la texture.
- Les corpuscules de Meissner sont situés au niveau de la peau glabre, dans le derme papillaire. On les retrouve dans les régions à haute sensibilité (les doigts, les pieds, les lèvres et la langue) ; ils permettent de ressentir le toucher.
- Les récepteurs du follicule pileux correspondent à des terminaisons nerveuses libres ; ils sont sensibles aux mouvements du poil.



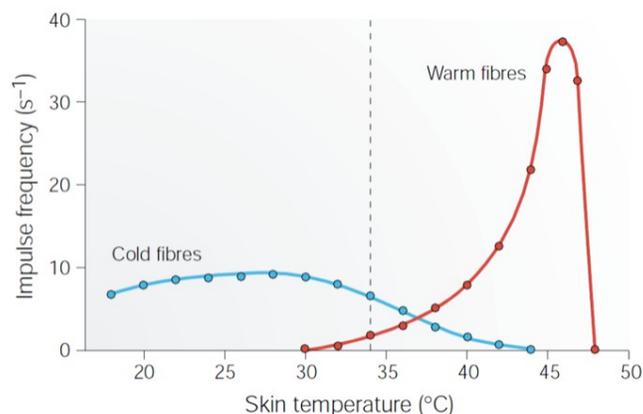
**Figure 12. Les mécanorécepteurs (forme et localisation)**

Figure extraite de « Rôle du canal sodique Nav1.9 dans la douleur inflammatoire, dans la perception du froid et dans l'hypersensibilité au froid induite par l'oxaliplatine » (2011), d'après « ThermoTRP channels and beyond : mechanisms of temperature sensation », Patapoutian et al. (2003) (56)

Les thermorécepteurs permettent de ressentir la chaleur et le froid ; ils participent à la thermorégulation. Ce sont des terminaisons nerveuses libres dont la sensibilité dépend de la température initiale et de la vitesse de changement de température. Il existe des thermorécepteurs au froid et des thermorécepteurs au chaud (Figure 13) :

- Les thermorécepteurs au froid se situent dans l'épiderme et on les retrouve sur tout le corps mais ils sont particulièrement nombreux au niveau des membres et du visage. Ils sont activés pour des températures comprises entre 15 et 40°C et leur activité maximale se situe autour de 30°C.
- Les thermorécepteurs au chaud sont moins nombreux. Ils se situent dans le derme. Ils sont activés pour des températures comprises entre 30 et 50°C et leur activité maximale se situe autour de 43°C. Au-delà de 45°C, le message codé par les nocicepteurs prend le dessus. Leur plage d'activation chevauche celle des thermorécepteurs au froid (Figure 13) ; ils sont également activés à température normale mais de façon moindre. Les thermorécepteurs au chaud sont inhibés par le froid.

Certains d'entre eux, appelés récepteurs au froid à haut seuil, sont activés par un refroidissement rapide (plus de 2°C/s) ou par le chaud et seraient impliqués dans la sensation de brûlure ressentie lors d'un refroidissement brutal (2,50,55).



**Figure 13. Fréquence de décharge de potentiels d'action des thermorécepteurs au froid et au chaud selon la température de la peau**

Figure extraite de « Rôle du canal sodique Nav1.9 dans la douleur inflammatoire, dans la perception du froid et dans l'hypersensibilité au froid induite par l'oxaliplatine » (2011), d'après « ThermoTRP channels and beyond : mechanisms of temperature sensation », Patapoutian et al. (2003) (56)

Les nocicepteurs ou récepteurs nociceptifs sont activés par des stimuli nocifs et sont à l'origine de la transmission du message nerveux qui provoque la douleur ; cependant, ils sont loin d'être les seuls composants capables de déclencher le phénomène de douleur et celui-ci ne résulte pas forcément de leur activation. Ils sont de trois types (3,50,55,57,58) :

- Les mécanorécepteurs nociceptifs ou nocicepteurs mécaniques : ils répondent à une pression intense, une déformation forte (pincement) ou une lésion (coupure, piqûre) ; ce sont des terminaisons libres à seuil d'activation élevé.
- Les thermorécepteurs nociceptifs ou nocicepteurs thermiques : ils sont activés par des températures extrêmes (inférieures à 15°C ou supérieures à 45°C).
- Les récepteurs polymodaux : ils répondent aux stimuli mécaniques, aux températures extrêmes ainsi qu'aux substances chimiques algogènes exogènes ou endogènes (libérées lors d'une lésion tissulaire par exemple). Ce sont les nocicepteurs les plus nombreux.

#### 1.2.6 Fonction endocrinienne

La vitamine D est une hormone indispensable au fonctionnement de l'organisme. Elle a un rôle essentiel dans l'homéostasie phosphocalcique. On différencie l'ergocalciférol (vitamine D<sub>2</sub>), d'origine exogène (alimentation d'origine végétale) et le cholécalciférol (vitamine D<sub>3</sub>), d'origine exogène (alimentation d'origine animale) mais surtout endogène (biosynthèse au niveau cutané) (59,60).

Dans les couches profondes de l'épiderme, on trouve une molécule dérivée du cholestérol : la pro-vitamine D cutanée (7-dihydrocholestérol). Sous l'action des UVB, cette molécule est transformée en pré-vitamine D<sub>3</sub>. Cette réaction est optimale pour une longueur d'onde comprise entre 295 et 300 nm ; l'absorption cutanée de l'énergie d'un rayonnement de 295 nm varie en fonction du niveau de pigmentation de la peau (la mélanine absorbant une partie des rayons UVB) : pour une peau de phototype II, elle est de 20 à 30 % tandis qu'elle est seulement de 3 à 5 % pour une peau noire. Elle varie également en fonction de l'épaisseur de la peau, de la surface exposée mais aussi de la saison, de la zone géographique et de la pollution atmosphérique. Par ailleurs, d'autres conditions telles que le port de vêtements (religion), l'exposition à travers du

verre (fenêtre) ou l'utilisation du produit de protection solaire réduisent voire suppriment la capacité de la peau à synthétiser la pré-vitamine D<sub>3</sub>. La pré-vitamine D<sub>3</sub> est ensuite isomérisée sous l'action de la chaleur en vitamine D<sub>3</sub> (cholécalférol). Au niveau hépatique, les CYP 450 vont cataboliser la réaction pour former la molécule de réserve. Celle-ci va être transportée par une protéine plasmatique jusqu'au rein, où d'autres CYP 450 vont la transformer en molécule active : la 1,25-dihydroxyvitamine D. Cette dernière va pouvoir atteindre les tissus cibles et exercer ses fonctions (59,60) :

- Au niveau intestinal, elle permet d'augmenter l'absorption du calcium alimentaire, et de manière indirecte, celle des phosphates ;
- Au niveau rénal, elle augmente la réabsorption tubulaire du calcium, diminuant ainsi sa fuite urinaire et de manière indirecte, celle des phosphates ;
- Au niveau osseux, elle participe à la minéralisation osseuse et mobilise le calcium en cas d'hypocalcémie ;
- Au niveau cérébral, elle a une action neuroprotectrice en participant à la synthèse de facteurs neurotrophiques ;
- Au niveau cutané, elle joue sur le maintien de l'intégrité de la peau en synthétisant une protéine majeure de la membrane des cornéocytes (l'involucrine) ;
- Au niveau cellulaire, elle joue dans le contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaire (notamment dans la kératinisation (61)) ; elle a également une action immunomodulatrice.

#### 1.2.7 Fonction antioxydante

La peau est constamment soumise au stress oxydatif, à la fois d'origine exogène en absorbant l'oxygène atmosphérique, les agents polluants, les radiations (UV notamment), et endogène lors des phénomènes d'inflammation. Cela est à l'origine de la production d'espèces radicalaires de l'oxygène ou reactive oxygen species (ROS) par réduction incomplète de l'oxygène. Les ROS ont un rôle physiologique en participant à de nombreuses réactions indispensables ou en contribuant par exemple à la réponse immunitaire. Cependant, ils sont aussi délétères en provoquant des réactions d'oxydation irréversibles. Ces réactions vont être à l'origine de mutations au niveau de

l'ADN, d'inactivation de protéines, de peroxydation de lipides, aboutissant parfois à la mort cellulaire. Il en résulte au niveau cutané une altération de l'élasticité de la peau, des anomalies lors du processus de kératinisation, une inflammation, etc ; les ROS sont les principaux agents incriminés dans le vieillissement cutané (2,62,63).

Pour y palier, la peau possède des systèmes de défense antioxydants ; certains agissent en prévention en inhibant la formation des ROS, d'autres réparent ou éliminent les molécules biologiques altérées. On distingue trois familles (2,62,63) :

- Les systèmes enzymatiques permettent une détoxification active des ROS. On y retrouve la superoxyde dismutase (SOD), la catalase et la glutathion réductase.
- Les molécules antioxydantes ou antioxydants de faible poids moléculaire sont capables de piéger les ROS. Certaines sont d'origine endogène et d'autres d'origine exogène : acide ascorbique (vitamine C), acide urique, glutathion, polyphénols, tocophérol (vitamine E), ubiquinol. Ces molécules n'agissent pas de façon indépendante : par exemple, le glutathion intervient dans le métabolisme de la vitamine C qui intervient dans celui de la vitamine E (62).
- Les autres molécules intervenant dans les processus de détoxification agissent soit de façon directe par désactivation, soit de façon indirecte en régulant les voies de signalisation qui activent les systèmes de défense antioxydante (63).

Les antioxydants sont de plus en plus nombreux lorsque l'on s'enfonce dans l'épiderme et le derme ; c'est pourquoi la quantité de ROS est moindre dans les couches les plus profondes de la peau (64). Cependant, selon une étude de Vermeij *et al.* (2011), la première ligne de défense antioxydante de la peau est la couche cornée. En effet, l'enveloppe cornée que devient la membrane plasmique des kératinocytes lors de leur différenciation en cornéocytes contient des protéines appelées SPRR (Small Proline Rich protein) qui, avec la loricine, lui confèrent sa rigidité et sa résistance. Ces protéines contiennent de grandes quantités de résidus cystéine qui vont former des ponts disulfures responsables de la désactivation des ROS (63).

### 1.2.8 Fonction psychosociale

La peau est l'enveloppe de l'individu, elle lui donne sa dimension physique et fait partie de lui. Sa couleur, son aspect et son odeur sont des messages qui ont un impact sur les autres individus, notamment lors d'un premier contact. Elle occupe une place très importante dans l'image de soi, dans la perception de la beauté, dans la confiance en soi. Elle peut aussi être un support pour exprimer sa personnalité : elle peut être maquillée, porter des messages (tatouages), etc...

Par le contact, la peau est une zone d'échange particulièrement importante pour l'équilibre et le développement de l'individu, comme en témoigne la transmission de tendresse dans la relation mère-enfant (sécrétion d'ocytocine chez la mère, réduction du stress et développement psychique de l'enfant) (65). Elle reflète les émotions que l'on ressent ; elle est rouge lorsque l'on se sent gêné, blanche lorsque l'on a peur. La peau et le psychisme sont intimement liés : c'est pourquoi le concept de psychodermatologie est de plus en plus utilisé. Il s'agit d'une approche psychosomatique spécifique aux affections cutanées. 30 à 40 % des patients consultant en dermatologie ont des comorbidités psychiatriques. Il faut différencier :

- Les dermatoses influencées par les troubles psychiques : dans de nombreuses dermatoses (dermatite atopique, psoriasis, herpès), la maladie est aggravée par le stress. Il a en effet une forte influence sur l'homéostasie de la peau : lors d'un stress, il y a production de glucocorticoïdes qui vont avoir un effet délétère sur la prolifération des kératinocytes et sur l'intégrité de la couche cornée (diminution de la synthèse des lipides et des corps lamellaires) ; par ailleurs, le stress ralentit le processus de cicatrisation, en raison de la modulation des cytokines par les glucocorticoïdes et les catécholamines (65,66).
- Les troubles psychiques consécutifs aux dermatoses : les troubles cutanés, en particulier l'acné et le psoriasis, entraînent chez une proportion importante de patients des troubles psychosociaux comme la dépression, des états anxieux ou des comportements compulsifs (65).

## 2 Le tabac

### 2.1 Introduction

Selon l’OMS, « les produits du tabac sont des produits fabriqués entièrement ou partiellement à partir de feuilles de tabac et destinés à être fumés, sucés, chiqués ou prisés. Ils contiennent tous de la nicotine, un agent psychotrope qui entraîne une forte dépendance » (37) .

### 2.2 Épidémiologie

#### 2.2.1 Le tabagisme dans le monde

Selon les chiffres de l’OMS (août 2019), on compte 1,1 milliard de fumeurs à travers le monde, dont 80 % vivent dans un pays à revenus faibles ou intermédiaires (37). Chaque jour, presque 100 000 jeunes deviennent dépendants (67). Le tabac est responsable du décès prématuré d’environ 8 millions de personnes par an et on considère que la moitié des fumeurs mourront à cause du tabac. En 2004, cela représentait un décès toutes les 6 secondes (68).

Le tabagisme passif, qui correspond à « l’exposition à la fumée dégagée par des produits du tabac [...] dans des lieux comme les restaurants, les bureaux ou d’autres espaces clos » (OMS), est responsable de 15 % des décès liés au tabac : 1,2 millions de personnes en meurent chaque année dans le monde, dont 65 000 enfants. On considère que 50 % des enfants sont exposés régulièrement à la fumée du tabac (37).

#### 2.2.2 Le tabagisme en France

En France, en 2018, 32 % des adultes sont fumeurs et 25,4 % fument quotidiennement, soit 11,5 millions de personnes. Sur l’année 2015, on dénombre 75 000 décès liés au tabagisme, ce qui représente 13 % des décès en France métropolitaine (69).

L'enquête lancée par Santé publique France sur l'année 2018 a permis d'étudier les différentes catégories de fumeurs au sein de la population française (Tableau 1) (69).

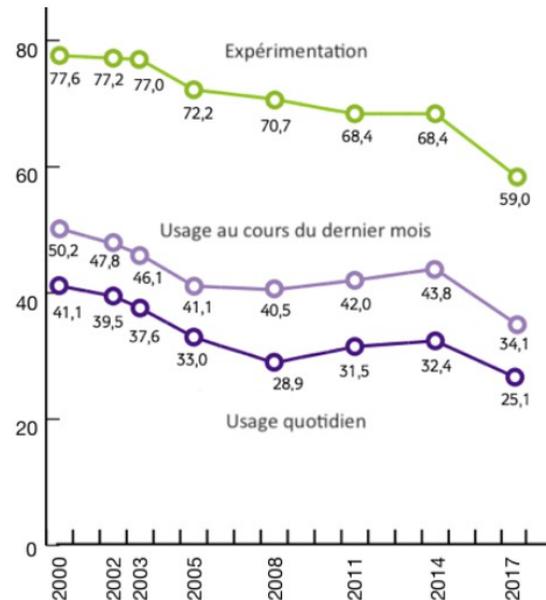
Si les fumeuses sont moins nombreuses que les fumeurs, leur nombre a nettement augmenté au cours des années : elles représentaient 33 % des fumeurs en 1974 contre 46 % en 2012 (70). Les femmes ont commencé à fumer 20 à 30 ans plus tard que les hommes. Dès les années 1960, l'industrie du tabac a largement contribué à la promotion de la cigarette auprès de ce nouveau public : développement des cigarettes « light », publicité axée sur l'émancipation féminine ainsi que divers arguments, comme le contrôle du poids. Par rapport aux hommes, les conséquences en termes de morbi-mortalité sont donc apparues quelques décennies plus tard (67).

L'enquête de Santé publique France révèle également que les inégalités sociales, si elles restent stables ces dernières années, sont relativement importantes : parmi la population des plus diplômés, 19,4 % fument quotidiennement, tandis que parmi la population non diplômée, 28,2 % fument quotidiennement (69).

Année 2018						
Catégorie	Fumeurs (% de la population)	Fumeurs quotidiens (% de la population)	Nombre moyen de cigarettes (ou équivalent) par jour	Fumeurs occasionnels (% de la population)	Ex-fumeurs (% de la population)	Personnes n'ayant jamais fumé (% de la population)
18-75 ans	32	25,4	13	6,6	31,4	36,6
Hommes	35,3	28,2	14,0	-	-	-
Femmes	28,9	22,9	11,9	-	-	-

**Tableau 1. La consommation de tabac en France métropolitaine en 2018 selon les résultats du Baromètre de Santé publique France (71)**

Concernant les mineurs, 59 % des sujets de 17 ans déclarent avoir déjà expérimenté la cigarette et 25,1 % sont des fumeurs quotidiens. Ces chiffres ont significativement diminué par rapport à l'année 2014 : on observe une baisse de 13,8 % concernant les expérimentations et de 22,7 % concernant les usages quotidiens (Figure 14) (72).



**Figure 14. Évolution de l'utilisation des cigarettes chez les mineurs de 17 ans entre 2000 et 2017 en France métropolitaine**

*Extrait de « Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2017 », Spilka et al., 2018 (73)*

Selon une étude de l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies) datant de 2015, le coût du tabac est estimé à 120 milliards d'euros par an : ce chiffre prend en compte le capital humain perdu (maladies et décès liés au tabac : environ 750 000 personnes par an), le coût des soins et le coût des campagnes de prévention (74). Les trois conséquences en termes de morbi-mortalité tabagique sont (70,75,76) :

- Les cancers : 1 cancer sur 3 est lié au tabagisme, dont 80 % des cancers du poumon, 70 % des cancers des voies aéro-digestives supérieures et 35 % des cancers de la vessie ; il peut être à l'origine de 17 types de cancers au total (foie, pancréas, estomac, sein, ovaire, côlon-rectum, etc...). Chaque année, 45 000 fumeurs ou ex-fumeurs décèdent d'un cancer et une centaine de

personnes ayant été exposées à la fumée de cigarette (tabagisme passif) déclarent un cancer du poumon.

- Les accidents cardiovasculaires : ils représentent un quart des décès liés au tabagisme, soit plus de 18 000 décès par an. Il s'agit d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux, d'artériopathies oblitérantes des membres inférieurs, d'anévrismes de l'aorte abdominale et de thromboses veineuses ou artérielles. Le principal composant responsable est le monoxyde de carbone (CO) qui, par modifications au niveau sanguin (hypoxémie, troubles de la coagulation) et au niveau des vaisseaux (inflammation, troubles de la vasomotricité), majore le risque cardio-vasculaire. En outre, par perturbation du goût et de l'odorat, le tabagisme favorise une alimentation souvent plus salée et plus riche en acides gras saturés. On estime que le risque d'accident vasculaire cérébral chez un fumeur régulier est multiplié par deux par rapport à un non-fumeur et celui d'infarctus du myocarde, multiplié par trois. Par ailleurs, le tabagisme passif augmenterait de 62 % le risque de survenue d'un infarctus du myocarde chez une personne non fumeuse exposée à la fumée plus de 22 heures par semaine.
- La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) : 85 % des personnes atteintes de BPCO sont des fumeurs ou des ex-fumeurs. On considère que 15 % des fumeurs souffriront de cette pathologie, dont la complication majeure est l'insuffisance respiratoire. Le monoxyde de carbone et les substances irritantes contenues dans la fumée de tabac en sont les principaux responsables.

Les risques liés au tabagisme dépendent surtout de l'ancienneté de la consommation (soit la durée, facteur le plus important) et de la quantité moyenne consommée quotidiennement, mais aussi du type de tabac et de la façon de fumer (inhalation ou non). Les risques sont souvent évalués sur la base du nombre de « paquet-année » (PA) (voir encadré), à tort donc, puisque l'impact de la durée est plus important que celui de la quantité de cigarettes fumées quotidiennement. En effet, selon Hill (2019), doubler la dose double l'excès de risque mais doubler la durée multiplie l'excès de risque par 20. Il est donc plus risqué de fumer 10 cigarettes par jour pendant 20 ans que 20 cigarettes par jour pendant 10 ans, bien que cela soit exprimé dans les deux cas par « 10 PA » (77,78).

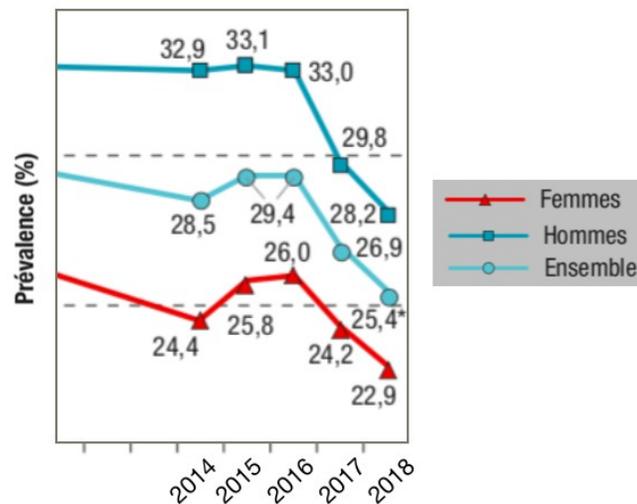
▫ *Notion de paquet-année*

Le PA est utilisé comme unité de mesure pour définir la consommation de cigarettes d'un fumeur. Il est calculé en multipliant le nombre de paquets consommés quotidiennement (en prenant pour référence un paquet standard de 20 cigarettes) par le nombre d'années pendant lesquelles le sujet a fumé cette quantité de paquets. Un PA correspond donc à la consommation 20 cigarettes par jour pendant un an ou de 10 cigarettes par jour pendant deux ans.

Depuis 2016, on observe un recul historique du nombre de fumeurs (Figure 15) :

- Diminution de 9 % (1,4 millions de personnes) entre 2016 et 2017 (71)
- Diminution de 12 % (1,6 millions de personnes) entre 2017 et 2019 (69)

Ceci s'explique notamment par la mise en place de moyens de lutte qui ont été renforcés ces dernières années.



**Figure 15. Prévalence du tabagisme quotidien selon le sexe parmi les 18-75 ans en France**  
Extrait du Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) n°15, mai 2019 (69)

### 2.2.3 Les moyens de lutte contre le tabagisme

#### 2.2.3.1 Au niveau mondial

Au niveau mondial, la surveillance de la consommation de tabac par des enquêtes n'est mise en place que dans un tiers des pays, représentant 38 % de la population (37). De nombreuses actions sont entreprises afin de réduire le tabagisme mais les disparités entre les pays restent importantes (37) :

- Interdiction de la publicité en faveur du tabac : 48 pays (dont la France), 18 % de la population mondiale.
- Lois nationales relatives au tabagisme passif : 22 % de la population mondiale.
- Services complets d'aide au sevrage (dont le coût est partiellement ou intégralement pris en charge) : 23 pays, 32 % de la population mondiale.
- Augmentation des taxes : dans les pays concernés, la hausse de 10 % des prix a fait reculer la consommation de 4 % dans les pays à revenus élevés et de 5 % dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires.

Depuis 2005, la Convention-Cadre de l'OMS pour la lutte anti-tabac, qui couvre 90 % de la population mondiale, établit des stratégies afin de réduire l'épidémie de tabagisme à travers le monde ; diverses mesures sont adoptées pour réduire la demande, comme l'augmentation des taxes sur le tabac et l'optimisation de la prévention, mais aussi pour réduire l'offre (lutte contre le commerce illicite, interdiction de vente aux mineurs, etc...).

Chaque année, le 31 mai, a lieu la Journée mondiale sans tabac, organisée par l'OMS depuis 1987.

#### 2.2.3.2 Au niveau national

##### *Au niveau législatif*

Le premier texte de loi visant à lutter contre le tabagisme est la loi Veil (1976), renforcée par la loi Evin (1991) et la loi de modernisation de notre système de santé (2016), ainsi que par de nombreux autres lois, décrets et arrêtés (79). Entre autres, ces dispositifs législatifs (80,81) :

- Interdisent la publicité, la promotion ou la propagande en faveur du tabac et des produits du tabac,
- Protègent les non-fumeurs par l'interdiction de fumer dans des lieux à usage collectif,
- Protègent les mineurs par l'interdiction de fumer dans certains lieux (aires de jeux, établissements scolaires, enceintes sportives, voiture privée en présence d'un mineur),
- Instaurent une augmentation des taxes sur le tabac,
- Obligent la mise en place d'avertissements écrits et de mises en garde illustrées sur les paquets de cigarettes et de tabac à rouler.

### *Le Programme National de Réduction du Tabagisme 2014-2019*

Dans le cadre du Plan Cancer, le Programme National de Réduction du Tabagisme 2014-2019 (PNRT) a pour objectif, entre autres, que les enfants nés aujourd'hui soient la première génération d'adultes non-fumeurs (moins de 5 % de fumeurs sur l'ensemble de la population). Les actions du PNRT sont définies en trois axes : protéger les jeunes et éviter l'entrée dans le tabac, aider les fumeurs à s'arrêter et agir sur l'économie du tabac (82). Voici quelques mesures du PNRT 2014-2019 :

- Une des mesures emblématiques est la mise en place du paquet neutre (ordonnance n° 2016-623), mesure établie dans seulement 6 pays à travers le monde en 2019. Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2017, tous les paquets sont de couleur vert foncé, sans logo, recouverts à 65 % de leur surface d'avertissements visuels et textuels et ne peuvent être différenciés que par le nom de la marque, dont l'écriture est identique pour toutes les marques (73). L'objectif de cette mesure a été en partie atteint, notamment auprès des mineurs : selon une étude menée par l'Inserm et financée par l'INCa (Institut National du Cancer) en 2017 auprès de jeunes de 12 à 17 ans, le taux d'expérimentation et l'attachement à la marque ont diminué tandis que la perception de la dangerosité du tabac et la peur des conséquences ont augmenté, comparativement à l'année 2016 (83).
- En 2016, Santé publique France lance un événement inspiré de *Stoptober* (Grande-Bretagne) : le *Moi(s) sans tabac* (84). Cette campagne incite les fumeurs à arrêter de fumer pendant tout le mois de novembre : cette durée correspond au temps au bout duquel les symptômes de

sevrage sont moindres ; selon West *et al.* (2008), les chances d'arrêt définitif sont alors multipliées par 5 (85,86). Ce mouvement national permet de sensibiliser la population et de motiver les fumeurs qui souhaitent arrêter : ensemble, chacun s'encourage et les chances de réussite sont alors bien plus importantes. Un fumeur sur cinq prévoit de participer au *Moi(s) sans tabac* ; en 2018, la campagne a réuni 200 000 participants. Une enquête de Santé publique France (Baromètre Santé 2017) a permis de conclure que sur le dernier trimestre de 2016, 380 000 tentatives d'arrêt étaient en lien avec le *Moi(s) sans tabac* (85).

- Une autre des mesures du PNRT est l'élargissement du forfait d'aide au sevrage. Celui-ci concerne les médicaments suivants, qui doivent être prescrits par un médecin, un infirmier, un chirurgien-dentiste, un kinésithérapeute, une sage-femme ou un médecin du travail : bupropion, varénicline et substituts nicotiques (dispositifs transdermiques, gommes à mâcher, comprimés à sucer et pastilles). Pour commencer, le 1<sup>er</sup> février 2007, un forfait d'aide au sevrage est mis en place : 50 €/an/bénéficiaire pour tous et 150 €/an/bénéficiaire pour les femmes enceintes et les fumeurs de 20 à 25 ans. Le 1<sup>er</sup> juillet 2015, le forfait de 150 € est élargi aux fumeurs de 25 à 30 ans, aux bénéficiaires de la CMU-complémentaire et aux patients souffrant d'un cancer. Avec le PNRT 2014-2019, le forfait passe à 150 € pour tous le 1<sup>er</sup> novembre 2016. Ces mesures se révèlent efficaces : en 2018, plus de 3 400 000 patients sont sous un traitement d'aide au sevrage tabagique ; cela représente deux fois plus de patients qu'en 2014 (82,87).

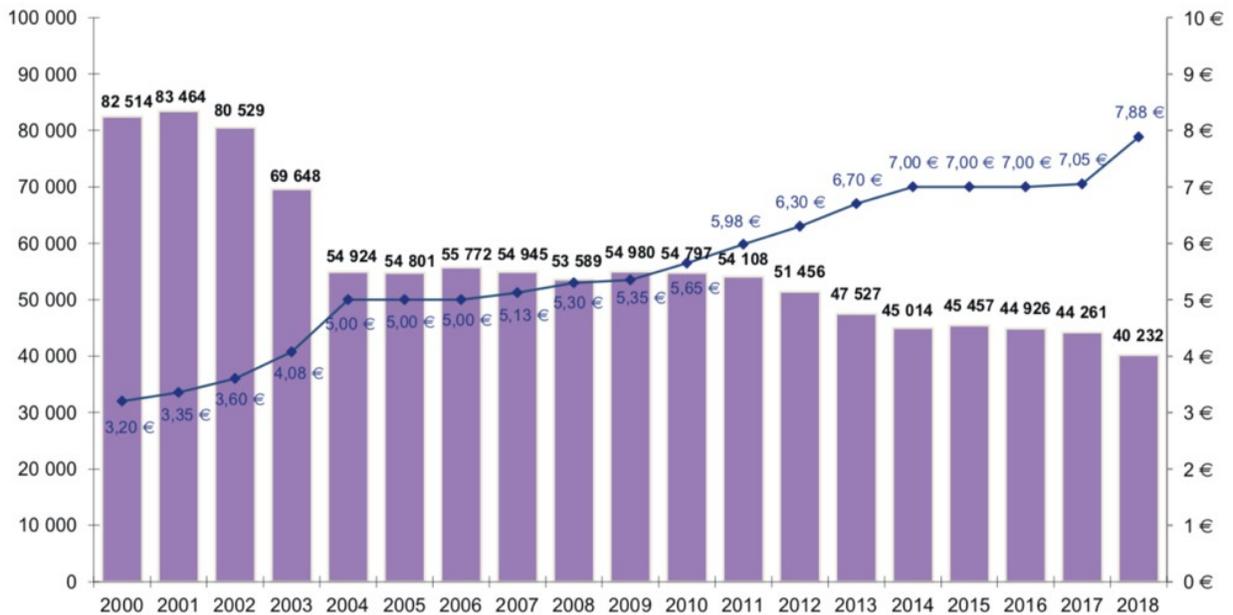
#### *La prise en charge du sevrage tabagique par l'Assurance Maladie*

Dans la continuité des mesures prises par le PNRT et dans le cadre du Plan National de Lutte contre le Tabac (PNLT) 2018-2022, l'Assurance Maladie rembourse désormais à hauteur de 65 % certaines spécialités de substituts nicotiques et la varénicline (Champix®), depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2019 (avec mise en place progressive sur l'année 2018) (87,88).

#### *La hausse des prix*

En 1990, un paquet de cigarettes de la marque la plus vendue coûtait en moyenne 1,50 € ; en 2021, il coûte désormais plus de 10 €. Les prix ont progressivement augmenté au cours des

années, entraînant parallèlement un recul des ventes (Figure 16) avec un fort impact sur la consommation de tabac : en 2018, les ventes ont diminué de 8,8 % par rapport à la période 2014-2017 et le volume de tabac (cigarettes, tabac à rouler et autres) vendu sur l'année est passé sous le seuil des 50 000 tonnes. Dans le cadre du PNLT 2018-2022, le gouvernement a mis en place une hausse des prix accentuée : depuis le 1<sup>er</sup> mars 2018, le prix augmente par vagues successives d'environ 0,50 € afin d'atteindre le prix moyen de 10 € pour un paquet de 20 cigarettes en novembre 2020 (87,89,90).



**Figure 16. Ventes de cigarettes (en millions d'unités) et prix annuel moyen du paquet de cigarettes de la marque la plus vendue**

*D'après « Tabagisme et arrêt du tabac en 2018 », OFDT, février 2019 (87)*

### 2.3 La plante

Le tabac fait partie de la famille des Solanacées et appartient au genre *Nicotiana*. On dénombre 68 espèces différentes au sein de ce genre, qu'on divise en 3 sous-genres : *Nicotiana tabacum*, *Nicotiana rustica* et *Nicotiana petuniae*. Ce sont des plantes annuelles, mesurant de 25 cm à 5 mètres de haut.

- *Nicotiana tabacum* (tabac commun) : c'est la plante la plus utilisée pour la fabrication du tabac (90 %) (91). Aussi appelée grand tabac, cette plante originaire d'Amérique du Sud s'épanouit dans un climat chaud et humide mais a une grande capacité à s'adapter. Pouvant aller jusqu'à 3 mètres de haut, elle possède des fleurs tubuleuses rouges et des feuilles ovales, alternes, de 60 à 90 cm (Figure 17) (92,93).
- *Nicotiana rustica* (tabac rustique) : aussi utilisée pour la fabrication du tabac, les feuilles de cette plante contiennent plus de nicotine que celles de *N. tabacum*. L'utilisation de ce tabac est plutôt réservée à la prise nasale mais on peut le retrouver dans le tabac à fumer de qualité inférieure. Elle est cultivée en Russie, en Pologne et en Afrique du Nord. On l'appelle aussi petit tabac (93).
- *Nicotiana petuniae* : originaires d'Australie et du Pacifique Sud, il s'agit de plantes d'ornement (93).



**Figure 17. Illustration de *Nicotiana tabacum***  
Extraite de « Köhler's Medizinal-Pflanzen », Franz Eugen Köhler, 1887 (94)

## 2.4 Histoire

La plante est cultivée sur le continent américain depuis plus de 3000 ans. Au sein des tribus indiennes, elle était très utilisée lors de rituels festifs ou funéraires par les prêtres et les chamans ; elle leur permettait de communiquer avec leurs dieux ou d'éloigner les esprits maléfiques. Les Indiens l'utilisaient aussi comme plante médicinale : les feuilles fraîches pour guérir les plaies, les fumées pour calmer la fièvre... (95) Selon les tribus, elle était utilisée dans l'asthme, les maux de dents, les morsures de serpent, les piqûres, etc... (93,96) Elle permettait également de résister à la sensation de faim, de soif, de fatigue et à la douleur. En outre, les feuilles de tabac étaient utilisées par les Indiens pour le plaisir ; elles étaient roulées en tube ou étaient consommées chiquées ou fumées dans de longues pipes appelées « tabaco » ou « tobago » (93,97).

En découvrant l'Amérique en 1492, Christophe Colomb remarque que les Indiens utilisent cette plante pour ses diverses propriétés. Dès lors, l'Espagne se met à cultiver du tabac à Cuba (97). Les équipages prennent l'habitude de la consommer et en vantent les vertus de retour en Europe. Les premiers plants arrivent au Portugal en 1558 et sont plantés dans les jardins royaux. Jean Nicot, ambassadeur français au Portugal, entend parler des vertus curatives du tabac et en cultive dans son propre jardin (95). Convaincu de ses propriétés médicinales, il en procure sous forme de poudre à Catherine de Médicis afin de soigner ses migraines (ou celles de son fils, selon les sources) en 1561. Devant les excellents résultats, la reine ordonne sa culture dans certaines régions de France. Le tabac sous forme de poudre est alors appelé « l'herbe à la Reine » ou encore « la Catherinaire » et sa vente est réservée aux apothicaires. Le tabac prisé est rapidement utilisé par toute la cour. C'est donc la conviction de ses propriétés curatives qui permet la diffusion du tabac dans toute l'Europe ; on l'estime efficace dans le traitement de plus de trente maladies (93). A la fin du XVI<sup>ème</sup> siècle, il est déjà répandu dans le monde entier (97–99). Peu à peu, c'est plutôt pour le plaisir qu'il procure que pour ses propriétés médicinales que le tabac est consommé.

En 1565, le nom du genre de la plante *Nicotiana* est créé en l'honneur de Jean Nicot (98). De même, le nom de nicotine est donné à la substance active du tabac, découverte en 1809 par le français Vauquelin, alors professeur de chimie à l'École de Médecine de Paris (97). Cependant,

Jean Nicot n'est pas le premier à avoir rapporté le tabac en France ; en effet, quelques années auparavant, le moine André Thevet, parti quelques temps au Nouveau Monde, avait ramené avec lui cette plante et l'avait cultivée dans sa région à Angoulême. C'est pourquoi le tabac a aussi été baptisé « herbe angoumoisine » ou « thevetia ». Toutefois, ces termes ont rapidement été oubliés et parce qu'il était mieux placé en cour, seul le nom de Jean Nicot a été reconnu (99).

Lors de son arrivée en Europe et en Asie, de nombreuses personnes s'opposent au tabac ; certains parlent de sorcellerie. Dans plusieurs pays, des monarques l'interdisent et condamnent les fumeurs et les marchands de tabac, parfois jusqu'à la peine de mort. En 1650 par exemple, un incendie se déclenche à Moscou à cause de l'imprudence d'un fumeur ; le tsar décide alors de faire couper le nez des fumeurs, de les condamner au fouet ou de les déporter. En Chine, au début du XVII<sup>ème</sup> siècle, les fumeurs sont condamnés à la décapitation. L'Église condamne également le tabagisme ; le pape Urbain VIII interdit sa consommation en 1642 et excommunie les personnes qui fument dans les églises, ce qui à l'époque, provoque leur exclusion sociale (99,100). En 1725, le pape Benoît VIII abolit cette interdiction et autorise à priser dans la cathédrale St-Pierre. Le Vatican ouvre même sa propre manufacture de tabac en 1779 dans un but lucratif (101).

Dès le XVII<sup>ème</sup> siècle, des médecins observent les méfaits du tabac sur le corps humain. On lui attribue la perte de certaines capacités intellectuelles et l'apparition de troubles visuels (100). Cependant, il faut attendre les années 1950 pour que les premières études épidémiologiques prouvent sa toxicité (97).

En France, au XVII<sup>ème</sup> siècle, la vente de tabac ne peut se faire que par les apothicaires, sous peine d'une amende. Mais l'État comprend rapidement qu'il peut tirer bénéfice de ce produit devenu très populaire. En 1629, le cardinal de Richelieu met en place le premier impôt sur le tabac. En 1681, Colbert, responsable des finances sous Louis XIV, instaure le monopole d'État de la vente puis de la fabrication du tabac. En 1789, la Révolution entraîne la suppression du monopole, mais celui-ci est remis en place par Napoléon en 1810 (97,99). En 1926, le monopole est confié à la

Seita (Société d'Exploitation industrielle des tabacs et des allumettes) afin d'amortir les emprunts d'État. En 1995, l'entreprise est privatisée et le monopole d'État est supprimé.

On utilise d'abord surtout le tabac froid (prisé ou chiqué) mais à partir du XIX<sup>ème</sup> siècle, les français prennent l'habitude de fumer la pipe, plus élégante (102). Le cigare a également un grand succès. La cigarette arrive par la suite en France, ramenée d'Espagne par les soldats de Napoléon I<sup>er</sup> (99). En 1830, la fabrication devient industrielle. La première machine à fabriquer les cigarettes est mise en marche en 1843 dans l'usine de Richmond en Virginie ; elle fabrique 200 cigarettes par heure. Très vite, l'industrialisation permet la commercialisation à grande échelle (100); en 1853, une machine peut fabriquer 3 600 cigarettes par heure, en 1883, 15 000 par heure (93). La consommation passe de 9 000 tonnes en 1815 à 48 000 tonnes en 1914 (102). Aujourd'hui, il n'existe plus de fabrique de cigarettes en France continentale ; la dernière en activité a fermé ses portes en 2017.

## 2.5 Culture du tabac et fabrication des cigarettes

### 2.5.1 La tabaculture

6,5 milliards de kilogrammes de tabac sont produits par an. Environ 120 pays en produisent mais les principaux pays producteurs sont la Chine (2 390 tonnes en 2017), le Brésil (880 tonnes) et l'Inde (800 tonnes) (103). La France arrive très loin dans le classement ; il s'agit de petites exploitations familiales (700 réparties dans 45 départements, notamment dans le Sud-Ouest) (104) dont l'avenir est menacé par la fermeture, en août 2019, de la dernière usine de transformation de France Tabac, à Sarlat.

La graine est plantée au printemps et la récolte a lieu durant l'été, lorsque les feuilles commencent à se décolorer. Il existe deux méthodes de récolte :

- En feuilles : cette méthode nécessite de la main d'œuvre et du temps. On récolte à la main, feuille par feuille. La plante a une particularité : elle mûrit de bas en haut. Selon les étages, les feuilles n'ont donc pas les mêmes qualités gustatives et leur charge en nicotine n'est pas la

même. On cueille en premier les feuilles du bas ; la récolte est effectuée en plusieurs fois. Chaque plante possède environ 18 feuilles et on retire 2 à 3 feuilles à chaque passage. Cela peut donc prendre plus d'un mois.

- En tige : des machines récoltent les feuilles sur leur tige entière, ce qui permet une récolte beaucoup plus rapide (un hectare en quelques heures) mais de qualité moindre.

Après la récolte, les feuilles sont assemblées ensemble et vont être mises à sécher immédiatement, afin de retirer l'eau qu'elles contiennent (environ 90 %) et d'accentuer les arômes. On classe les différentes catégories de tabac en fonction de leur variété mais aussi du mode de séchage et de fermentation. En voici quelques exemples (91,98,105):

- Le tabac blond ou tabac de Virginie : il s'agit du tabac le plus cultivé dans le monde (principalement aux États-Unis). Les feuilles sont séchées à l'air chaud (*flue-cured*) jusqu'à 70°C pendant une semaine, dans d'immenses fours. On obtient alors une coloration jaune clair. Avec cette méthode de séchage, la fermentation est inhibée ; les sucres sont conservés et on a donc un goût assez doux et parfumé, qu'on appelle « américain » ou « anglais ». On l'utilise principalement pour la fabrication de cigarettes.
- Le Burley : principalement cultivé aux États-Unis, en Italie, en Corée, au Brésil et au Mexique, il représente 10 % de la production mondiale de tabac. Ses feuilles sont séchées à l'air libre (*air-cured*) pendant 4 à 8 semaines, ce qui lui donne une couleur brune. Aujourd'hui, certains pays ont des méthodes plus industrialisées : ils utilisent des ventilateurs et contrôlent la température et l'humidité, afin de réduire le temps de séchage à 5 jours environ. Avec ce mode de séchage, la perte en sucres est importante et le tabac devient très riche en nicotine ; étant donné son caractère corsé, il est peu utilisé pur mais mélangé à d'autres tabacs.
- Le tabac brun : il est de moins en moins utilisé face à l'augmentation de la consommation de tabac blond. Les feuilles sont séchées à l'air libre (*air-cured*) pendant deux mois et subissent une plus ou moins forte fermentation, ce qui accentue le goût du tabac et diminue sa teneur en nicotine. Les feuilles ne contiennent pratiquement plus aucun sucre, d'où un goût plus âcre. Il est utilisé pour la fabrication des cigares, du tabac à pipe et des cigarettes au goût français.

- Le tabac oriental : il est cultivé dans des conditions extrêmes de sécheresse, notamment dans les pays méditerranéens et au Moyen-Orient. Après récolte, il est séché au soleil (*sun-cured*) pendant deux à quatre semaines. Cela lui confère des arômes puissants, un goût épicé et sucré. On l'utilise pour les cigarettes et la pipe.
- Le Kentucky : ce tabac est cultivé aux États-Unis mais aussi dans de nombreux autres pays. Les feuilles sont séchées au feu (*fire-cured*), ce qui confère à ce tabac des arômes fumés. On l'utilise principalement pour l'usage de la pipe.



**Figure 18. Exploitation de tabac, Cuba, 2018**

Une fois les feuilles séchées, elles sont envoyées dans une usine qui reçoit des tabacs de différentes régions et de différentes qualités. D'une année à l'autre, la qualité d'une récolte peut varier en fonction des conditions climatiques, ce qui modifie les arômes. Afin que le consommateur retrouve le même goût à chaque cigarette, les feuilles sont mélangées de manière homogène. On y effectue aussi un tri à la main afin d'éliminer les mauvaises feuilles. Elles sont ensuite battues pour enlever leurs nervures. Après une dernière vérification, elles sont envoyées chez le manufacturier.

### 2.5.2 La fabrication des cigarettes (101,106–109)

Une cigarette est composée de tabac et de divers ingrédients enroulés dans du papier à cigarette et d'une zone de filtration à son extrémité :

- Le tabac : on assemble différents tabacs (Burley, tabac de Virginie...), venus du monde entier, dans des quantités choisies afin de définir la texture et l'arôme de la cigarette (ainsi que son prix). On y ajoute du tabac expansé : celui-ci permet de conserver le volume des cigarettes en gonflant artificiellement les structures cellulaires, ce qui permet de diminuer la quantité de tabac et donc le coût. Le tout forme ce que l'on appelle le « boudin ».
- Les ingrédients (dont les additifs - voir ci-dessous) : on pulvérise sur les feuilles de tabac un mélange liquide de différents ingrédients. Cette étape, appelée saucage, consiste à humidifier les feuilles, à ajouter des arômes et à modifier les propriétés du tabac. La composition exacte de ces sauces n'est pas connue : chaque fabricant garde sa recette secrète.
- Le papier : il permet de maintenir le boudin de tabac lors de la fabrication et de la consommation de la cigarette. Il est constitué de cellulose et d'additifs tels que le carbonate de calcium. Ces derniers permettent de réguler la combustion. Le papier est percé de multiples trous, invisibles à l'œil nu, qui font entrer de l'air lorsque l'on tire sur la cigarette ; cela permet de diluer les substances absorbées par le consommateur.
- Le filtre : il est composé d'acétate de cellulose, auquel on ajoute parfois du charbon. Depuis 1993, plus de 97 % des cigarettes fabriquées possèdent un filtre (99 % en 2005). Il est constitué d'une ou plusieurs rangées de pores. Son rôle principal est de diminuer l'absorption des goudrons et de la nicotine. Par ailleurs, de la même façon qu'avec le papier à cigarette, il permet de diluer la fumée par l'air ambiant. Autre avantage, le filtre diminue la vitesse avec laquelle l'air est inspiré ; il y a donc moins de dioxygène (O<sub>2</sub>) disponible pour la combustion. Selon les études d'Hoffmann *et al.* (1995), cela diminue le taux de monoxyde de carbone, de cyanure d'hydrogène (HCN) et d'autres composés volatiles. Cependant la dangerosité des goudrons reste identique avec ou sans filtre ; s'il a été mis en place dans le but de réduire la quantité de substances toxiques, il n'y a pas de preuve que le filtre diminue les dommages de la cigarette sur l'organisme. Par ailleurs, selon plusieurs études, le filtre permettrait au fumeur d'absorber une fumée plus froide, moins agressive et avec un meilleur goût que s'il n'y avait

pas de filtre, ce qui pousserait le fumeur à compenser la diminution de l'apport en nicotine par des bouffées plus importantes. En 2018, le CNCT (Comité National Contre le Tabagisme) porte plainte pour mise en danger de la vie d'autrui, accusant les fabricants de cigarettes de falsifier les tests permettant de mesurer les taux de nicotine, de goudrons et de monoxyde de carbone par le biais de ces filtres ; grâce à l'effet de dilution, les teneurs sont inférieures aux seuils autorisés lors des tests par machine, mais en réalité, ils seraient largement dépassés lorsque le consommateur fume, puisque les trous sont alors bouchés par les lèvres et les mains du fumeur.

- *Les additifs*

Peu utilisés avant les années 1970, plus de 600 additifs sont aujourd'hui employés pour la fabrication des cigarettes. Ils peuvent représenter jusqu'à 10 % du poids de la cigarette et ont différents rôles (110,111) :

- Humectants (5 % du poids de la cigarette) : glycérol, sorbitol, propylène glycol... Ils permettent une meilleure conservation du tabac. L'éthylène glycol n'est aujourd'hui plus utilisé du fait de sa transformation en oxyde éthylène.
- Aromatisants ou amplificateurs : menthol, eugénol, cacao, glycyrrhizine (régliasse), extraits de fruits, acide lévulinique, sucres et miel, ammoniac et dérivés, etc... Ils permettent de dissimuler le goût âcre de la fumée de tabac et les effets désagréables au niveau de la gorge.
- Agents de combustion : nitrates principalement. En favorisant la combustion, ils ont un avantage : plus la combustion est complète, plus le taux de CO diminue.
- Modificateur de pH : hydroxyde d'ammonium ou ammoniac (NH<sub>3</sub>).
- Parfums ou nappages : huiles essentielles de plantes le plus souvent. Elles sont ajoutées plus tard dans la production du fait de leur volatilité.

Depuis une vingtaine d'années, de nombreuses études sur l'impact de ces additifs sur la toxicité de la fumée ont été menées mais rien n'a été prouvé. Ces composés chimiques seraient fortement susceptibles de devenir dangereux après pyrolyse (110,111) :

- L'ajout de sucres augmenterait la quantité de formaldéhyde, cancérigène pour l'Homme (112) (jusqu'à 73 % d'après Baker *et al.*, 2004), ainsi que des dérivés furaniques et pyrroliques. Ils provoqueraient également l'augmentation d'une partie du taux d'acétaldéhyde ; classé comme peut-être cancérigène pour l'Homme (112), ce dernier jouerait également sur la dépendance : d'après une étude réalisée sur des rongeurs, il agirait en synergie avec la nicotine (113,114).
- L'ajout de glycérol augmenterait la quantité d'acroléine, molécule toxique et irritante.
- Le propylène glycol pourrait se transformer en oxyde de propylène ou en acétaldéhyde (agents peut-être cancérigènes pour l'Homme (112)).
- Le menthol agirait sur l'absorption et la métabolisation de la nicotine, favorisant son accoutumance (114).
- Les nitrates pourraient engendrer la formation de nitrosamines qui sont mutagènes et cancérigènes.

S'il est difficile de prouver que tel ou tel additif augmente la toxicité des autres composants, on sait aujourd'hui qu'ils facilitent l'initiation et le maintien du tabagisme en contribuant au plaisir de fumer. Il est cohérent de penser que l'interdiction d'utiliser ces additifs pourrait permettre une diminution de la morbidité et de la mortalité liées au tabagisme (110,114).

## 2.6 La fumée

### 2.6.1 Formation de la fumée

La fumée de cigarette se forme par les phénomènes de combustion et de pyrolyse. La combustion a lieu à l'extrémité de la cigarette, où l'apport en oxygène et la température sont élevés (jusqu'à 950°C). La pyrolyse, quant à elle, se fait dans la zone située juste après la zone de combustion (Figure 19) ; l'apport en oxygène et la température y sont plus faibles (entre 200 et 600°C). La combustion engendre une quantité très importante de réactions chimiques mais c'est dans la zone de pyrolyse que se forme la plus grande partie des 5 000 substances retrouvées dans la fumée. Par manque d'oxygène, la combustion y est incomplète ; des produits dangereux tels que

le monoxyde de carbone, le dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>), des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et des espèces radicalaires sont dégagés. La pyrolyse de la partie végétale du tabac engendre également de nombreuses molécules. Lorsque la vapeur se refroidit après quelques millisecondes, les particules se condensent et forment avec les gaz un aérosol (115–117).

### 2.6.2 Les trois courants

On divise la fumée de cigarette émise en trois catégories (Figure 19) (91,115,118,119) :

- Le courant primaire : il correspond à la fumée inhalée par le consommateur. Aussi appelée fumée principale, elle est composée des produits de combustion et de pyrolyse du tabac et du papier, à l'exception de ceux ayant été retenus par le filtre.
- Le courant secondaire : il s'agit de la fumée dégagée par la cigarette entre deux inspirations. On l'appelle aussi fumée latérale ou fumée secondaire. Elle est directement diffusée dans l'atmosphère sans qu'il n'y ait eu de processus de filtration. On ne retrouve pas les mêmes composés que dans le courant primaire (Tableau 2) ; en effet, il y a moins d'oxygène et la température est plus faible (car le consommateur n'est pas en train de tirer sur la cigarette), la fumée est donc plus riche en CO et en matières imbrûlées. Elle est beaucoup plus dangereuse que la fumée du courant primaire.
- Le courant tertiaire : il correspond à la fumée exhalée par le fumeur, qui a été « filtrée » au niveau pulmonaire. Elle constitue avec le courant secondaire la fumée environnementale, qui est à l'origine du tabagisme passif.

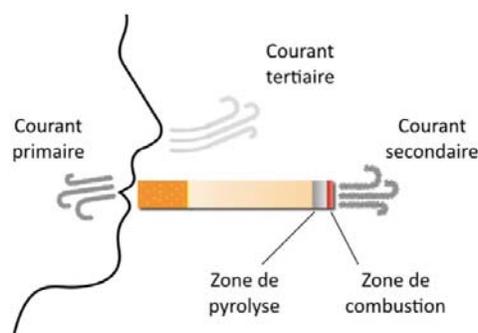


Figure 19. Les trois courants

	Quantité dans le courant principal par cigarette (phase gazeuse)	Ratio courant secondaire / courant principal
Monoxyde de carbone	26,8 - 61 mg	2,5 - 14,9
Benzène	400 - 500 µg	8 - 10
Formaldéhyde	1500 µg	50
Oxydes d'azotes (NOx)	500 - 2000 µg	3,7 - 12,8
N-nitrosodiméthylamine	200 - 1040 ng	20 - 130
Goudrons	14 - 30 mg	1,1 - 15,7
Nicotine	2,1 - 46 mg	1,3 - 21
Phénol	70 - 250 µg	1,3 - 3,0
Benz(a)anthracène	40 - 200 ng	2 - 4
Benzo(a)pyrène	40 - 70 ng	2,5 - 20
N-nitrosornicotine	0,15 - 1,7 µg	0,5 - 5,0
Cadmium	0,72 µg	7,2

**Tableau 2. Composition de la fumée du courant secondaire comparé au courant primaire**  
*Extrait de « Le tabagisme passif », Dautzenberg et al., 2001 (118)*

## 2.7 Les constituants de la fumée principale

Comme vu précédemment, la fumée de cigarette est un aérosol, mélange de gaz et de particules, qui contient plus de 5 000 composants différents. Cette composition est analysée chimiquement à l'aide d'une machine à fumer et d'un filtre, appelé filtre de Cambridge, qui permet de séparer les phases particulaire et gazeuse (91,120). Cette machine tire une bouffée d'un certain volume, à une certaine fréquence et pendant un temps défini par des normes de l'ISO (International Organization for Standardization). Cependant, cette méthode est peu représentative de la manière de fumer par les consommateurs. Les constituants et leur concentration au sein de la fumée peuvent fortement varier en fonction de la façon de fumer (nombre, volume et durée des bouffées), de la marque de cigarette, du type de tabac, des ingrédients ajoutés... C'est pourquoi il est difficile de quantifier tout ce qui est absorbé par le fumeur (111,114) ; il est d'ailleurs impossible de déterminer les concentrations et la toxicité de chacun des 5 000 constituants. Hoffmann et ses collaborateurs ont établi dans les années 1990 une liste de 44 composants préoccupants, dénommés « analytes d'Hoffmann », en précisant leur profil chimique, pharmacologique et toxicologique (121). Les autorités et les industriels se reposent généralement sur cette liste afin de fixer les limites réglementaires, même si elle est loin d'être complète et que

les études toxicologiques ne sont faites que sur la substance seule et non pas lorsqu'elle est présente dans un mélange aussi complexe que la fumée de tabac (122). Si Hoffmann a largement contribué aux recherches sur les constituants du tabac, il se concentre uniquement sur leurs effets cancérigènes (110). En 2011, Talhout *et al.* établissent une nouvelle liste afin de compléter celle d'Hoffmann ; 98 composants estimés dangereux y sont répertoriés avec leur profil toxicologique. En plus des constituants cancérigènes, on retrouve les composants incriminés dans les maladies cardiovasculaires et respiratoires. Ainsi, les trois plus grandes causes de décès liées au tabac y sont représentées (121).

### 2.7.1 Phase particulaire et phase gazeuse

La phase gazeuse, aussi appelée phase vapeur, est un mélange de gaz vrais (CO, CO<sub>2</sub>, NO...) et de molécules organiques volatiles (acétone, acroléine, formaldéhyde...). Pour une cigarette consommée, son volume est de 300 mL (91) et elle représente environ 95 % de la masse totale de la fumée. Dans la machine à fumer, elle est séparée de la phase particulaire grâce au filtre de Cambridge, constitué de fibres de verre, qui retient 99,9 % des particules de taille supérieure à 0,1 µm (123,124).

La phase particulaire est quant à elle constituée de particules liposolubles et hydrosolubles, moins volatiles que les molécules de la phase vapeur (115,123). Ces particules ont un diamètre compris entre 0,1 et 0,8 µm et on en dénombre entre 1 et 10 milliards par mL (91,125). Lorsqu'on soustrait l'eau et la nicotine de la phase particulaire, on obtient ce que l'on appelle les goudrons (108,111).

Si l'on retrouve certaines molécules dans les deux phases, leur composition est relativement différente. Quelques-uns de ces 5 000 composants sont représentés dans le Tableau 3.

	Phase gazeuse	Phase particulaire
Composés inorganiques		
	Azote Oxygène Dioxyde de carbone (CO <sub>2</sub> ) Monoxyde de carbone (CO) Argon Hydrogène Eau (1 %) Ammoniac (NH <sub>3</sub> ) Oxydes d'azote (NO <sub>x</sub> ) Sulfure d'hydrogène (H <sub>2</sub> S)	Eau (15 %)
Composés organiques		
<b>Hydrocarbures :</b>		(15 %)
Aliphatiques saturés	Méthane, alcanes volatils...	-
Aliphatiques insaturés	Alcènes volatils, acétylène...	Terpènes divers, limonène...
Aromatiques monocycliques (HAM)	Benzène, toluène, styrène...	-
Aromatiques polycycliques (HAP)	-	Anthracènes, fluorènes, fluoranthrènes, naphtalènes, phénanthrènes, pyrènes (benzo(a)pyrène)...
<b>Hydrocarbures oxygénés :</b>		
Alcools, esters, stérols	Méthanol, divers alcools volatils	Solanésol, stérols
Phénols	-	Phénols divers, catéchols, polyphénols, quinones, scopolétine... (3 %)
Aldéhydes et cétones	Formaldéhyde, acétaldéhyde, acroléine, cétones volatiles...	-
Acides	Acides formique, acétique, propionique, acides volatils...	Acides palmitique, oléique, linoléique, linoléinique, lactique... (9 %)
Glucides	-	+
<b>Hydrocarbures azotés :</b>		(3 %)
Amines aliphatiques	Méthylamine, amines volatiles...	-
Amines aromatiques	-	+
Nitriles	Acide cyanhydrique, acrylonitrile, nitriles volatils...	-
Nitrosamines	+	N-nitrosornicotine (NNN), N-nitrosoanabasine (NAB), N-nitrosoanatabine (NAT)...
Aza-arènes	-	+

<b>Hydrocarbures azotés hétérocycliques :</b>		
Cycle pyrrole	Pyrrole, pyrrolidine...	-
Cycle indole	-	Indoles divers, skatole
Cycle pyridine	Pyridine, 3-vinylpyridine, picolines, divers dérivés volatils	Quinoléine
Cycle pyrazine	Pyrazines volatiles	Nicotine, nornicotine, anatabine, anabasine, cotinine, harmane, norharmane...
<b>Hétérocycles oxygénés :</b>		
Furane et dérivés	Furane, dérivés volatils	Benzofuranes
Dioxines	-	+
<b>Métaux</b>		
	Mercure (Hg)	Mercure (Hg) Plomb (Pb) Cadmium (Cd) Polonium 210 ( <sup>210</sup> Po) Strontium (Sr)

**Tableau 3. Les différents composés chimiques des phases particulaire et gazeuse de la fumée principale**

Inspiré de « Tabac : comprendre la dépendance pour agir », 2003 (111)

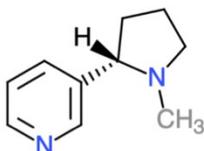
## 2.7.2 Description des principaux constituants

### 2.7.2.1 Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des molécules hétérocycliques contenant un azote. Ils sont synthétisés dans la plante de tabac au niveau des racines puis sont transportés jusque dans les feuilles mais d'une façon particulière : les feuilles du sommet sont plus riches en nicotine que celles du bas de la plante. Chez *Nicotiana tabacum*, la nicotine représente 90 à 95 % des alcaloïdes totaux. Selon les variétés, ce pourcentage peut être différent (111,126).

### 2.7.2.1.1 La nicotine

La nicotine est la substance responsable de la dépendance au tabac, même si on soupçonne d'autres molécules de pouvoir intervenir dans cette dépendance. Dans une cigarette, elle représente 1,5 % du poids du tabac (126,127).



**Figure 20. Structure moléculaire de la nicotine**

Cet alcaloïde, qui dérive de l'acide nicotinique, est formé d'un cycle pyridinique et d'un cycle pyrrolidinique (Figure 20). Il existe sous forme de stéréoisomères (L-nicotine et la D-nicotine) : la D-nicotine, qui n'est pas naturellement présente dans la plante, se forme lors de la combustion à hauteur de 10 % et est beaucoup moins active que la forme lévogyre (111). La nicotine est une base faible (son pKa est autour de 8) à la fois hydrosoluble et lipophile. A pH physiologique, elle est sous forme non ionisée à hauteur de 31 %. Ces caractéristiques lui permettent de franchir aisément les membranes (127,128).

- *Toxicocinétique*

La nicotine est différemment absorbée par le sujet en fonction du mode de consommation et du mode de séchage des feuilles (111,126,128) :

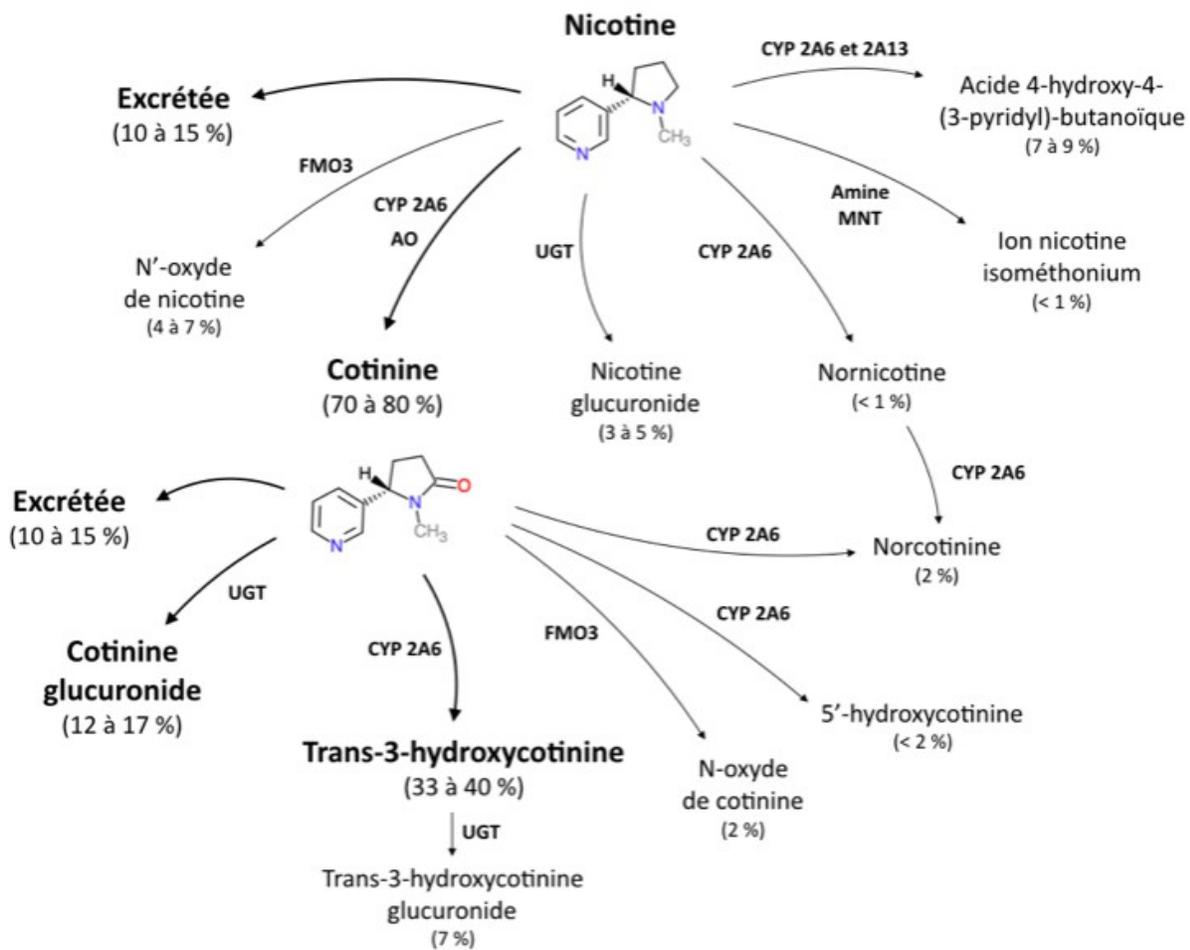
- La résorption se fait par voie gastro-intestinale pour les formes non fumées (tabac chiqué) tandis qu'elle se fait par voie pulmonaire, mais aussi buccale et nasale pour les formes fumées (cigare, cigarette). La vitesse d'absorption sera donc différente : on estime que la nicotémie est maximale après 30 minutes pour les formes non fumées tandis qu'elle l'est seulement après quelques minutes pour les formes fumées.

- Dans les cigarettes, surtout constituées de tabac blond (*flue-cured*), le pH de la fumée est acide (pH = 5 à 6) ; la nicotine est principalement présente sous forme ionisée. Elle va donc être faiblement absorbée par la voie buccale et le consommateur va devoir inhaler la fumée afin d'obtenir la dose de nicotine qu'il recherche. A l'inverse, avec les cigares, essentiellement constitués de tabac brun (*air-cured*), le pH de la fumée est plus basique (pH = 8) ; c'est pourquoi un consommateur de cigare n'a pas besoin d'inhaler afin d'absorber la nicotine.

Si l'on se concentre uniquement sur la consommation de cigarette, la nicotine, substance volatile, est libérée au sein de la phase particulaire. Elle arrive au contact des muqueuses nasale et buccale, qui sont richement vascularisées, constituées d'un épithélium fin et qui représentent un milieu plutôt basique ; la nicotine est donc très vite absorbée mais ces voies restent négligeables comparées à la résorption pulmonaire. Rapidement transportée à travers l'arbre respiratoire, la nicotine atteint l'épithélium alvéolaire, dont la surface d'échange est très importante (100 m<sup>2</sup>). Diluée dans le liquide broncho-alvéolaire, elle traverse les alvéoles, arrive dans la veine pulmonaire et est éjectée par le ventricule gauche directement dans la circulation artérielle. L'absorption pulmonaire se fait en 7 à 10 secondes. Il est difficile d'estimer la quantité de nicotine absorbée à partir de la quantité présente dans le tabac ; en effet, le consommateur est lui-même capable d'adapter l'absorption de la nicotine en fonction de ses besoins en modifiant sa façon de fumer (nombre et durée des bouffées, profondeur de l'inhalation). D'après certaines études, entre 1 et 1,5 mg de nicotine seraient absorbés par cigarette (111,126,128).

Selon Benowitz *et al.* (2009), la concentration dans le sang artériel est comprise, en moyenne, entre 20 et 60 ng/mL et peut aller jusqu'à 100 ng/mL (126). La nicotémie est maximale à la fin de la consommation de la cigarette puis les concentrations diminuent rapidement pendant les 20 minutes suivantes. Avec un volume de distribution autour de 180 L (2,6 L/kg), la nicotine est largement distribuée à l'ensemble des tissus. Elle est particulièrement affine pour le foie, les reins, la rate et les poumons (126,128). Elle atteint les tissus cérébraux en 9 à 19 secondes (111,126). Par ailleurs, elle traverse facilement la barrière placentaire et s'accumule dans le lait maternel (126).

La nicotine subit une métabolisation hépatique (et dans une moindre mesure, pulmonaire et rénale). Sous l'action de différentes enzymes (CYP 2A6, FMO3, UGT...), elle est métabolisée en plusieurs métabolites dont les principaux sont la cotinine (70 à 80 %), le N'-oxyde de nicotine, l'acide 4-hydroxy-4-(3-pyridyl)-butanoïque, le nicotine-glucuronide, la norcotine et l'ion nicotine-isométhonium. La cotinine est elle-même métabolisée en plusieurs composés (Figure 21) (111,126,128).



**Figure 21. Métabolisation de la nicotine**

(amine NMT = amine N-methyltransferase ; AO = aldehyde oxidase)

D'après « Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers », Benowitz et al., 2009 (126),  
 « Role of nicotine pharmacokinetics in nicotine addiction and nicotine replacement therapy :  
 a review », Le Houezec, 2003 (128) et « Tabac : comprendre la dépendance pour agir », 2003 (111)

On retrouve ces substances en proportions diverses dans les urines. La nicotine, qui est excrétée telle quelle à hauteur de 10 %, est filtrée au niveau rénal, sécrétée au niveau tubulaire et peut être réabsorbée en fonction du pH urinaire. Plus les urines sont acides, plus la forme ionisée domine et moins elle est réabsorbée, ce qui favorise son élimination. L'excrétion dépend du débit urinaire.

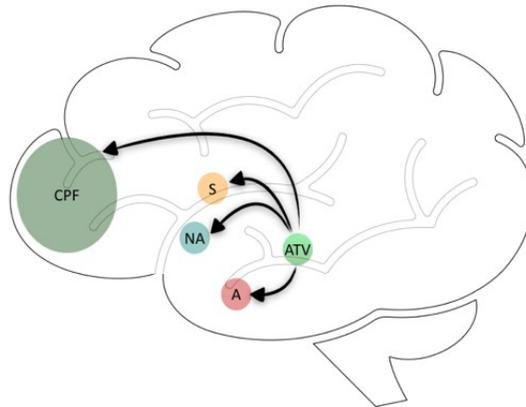
La demi-vie d'élimination de la nicotine est courte (2 heures) ; au fur et à mesure des cigarettes fumées au cours de la journée, la nicotémie augmente progressivement jusqu'à atteindre un plateau. A l'arrêt de la consommation, pendant la nuit, les concentrations diminuent rapidement et c'est pourquoi, au réveil, le fumeur est en manque de nicotine. Cependant, la nicotémie persiste à des valeurs significatives pendant 6 à 8 heures (3 à 4 demi-vies) après avoir arrêté de fumer. Si un sujet consomme plusieurs cigarettes dans la journée, il est donc exposé constamment à des concentrations pharmacologiquement actives de nicotine, y compris durant la nuit.

La pharmacocinétique de la nicotine peut varier en fonction des individus. C'est le cas en particulier de la clairance (volume totalement épuré de nicotine par unité de temps), qui peut varier d'un facteur de 1 à 4 ; un sujet ayant une clairance importante peut avoir une concentration sanguine en nicotine 4 fois plus faible qu'un sujet ayant une faible clairance. Différents paramètres peuvent en être la cause : l'âge, le sexe, l'ethnie, la prise de médicament, la fonction rénale, etc...

- *Mécanisme d'action de la nicotine au niveau cérébral (111,126,129,130)*

La nicotine est responsable en grande partie de la dépendance au tabac. Cette dernière implique ce que l'on appelle le circuit de récompense (Figure 22) ; il est composé de différentes structures cérébrales reliées entre elles par des neurones dopaminergiques : le septum et l'amygdale qui font partie du système limbique, le noyau accumbens, l'aire tegmentale ventrale (ATV) et le cortex pré-frontal. Ce système est indispensable à la préservation de l'individu et de l'espèce

humaine : par des processus de renforcements positifs (« récompense » liée à une sensation de plaisir) ou négatifs (« punition » liée à une sensation désagréable), il permet à l'être humain l'apprentissage de différents comportements, comme le fait de se nourrir, d'éviter un danger, de se reproduire, etc...

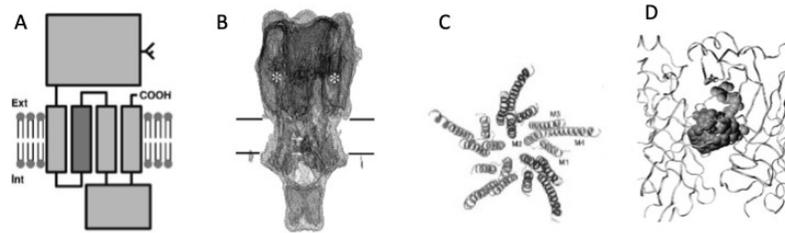


**Figure 22. Le circuit de récompense**

*L'aire tegmentale ventrale (ATV), l'amygdale (A), le noyau accumbens (NA), le septum (S) et le cortex pré-frontal (CPF) sont reliés par des voies nerveuses dopaminergiques (flèches)*

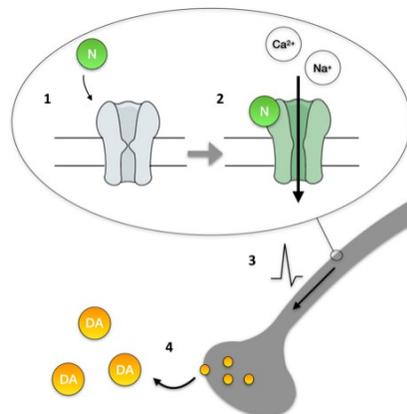
La nicotine se fixe sur un des deux types de récepteurs à l'acétylcholine : le récepteur nicotinique. Celui-ci appartient à la famille des récepteurs-canaux et est constitué de 5 sous-unités transmembranaires (Figure 23). Il existe 4 types de sous-unités ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  et  $\gamma$ ) et celles-ci se distribuent et s'assemblent différemment en fonction du tissu dans lequel le récepteur s'exprime. Il en résulte donc un nombre très important d'isoformes du récepteur nicotinique. Les plus fréquemment retrouvés dans le cerveau sont les récepteurs  $\alpha_4\beta_2$  et  $\alpha_7$ . Ces récepteurs sont situés entre autres sur le corps cellulaire des neurones dopaminergiques de l'ATV. En se liant au récepteur, la nicotine entraîne un changement de sa conformation et le canal est alors maintenu ouvert ; les ions tels que le sodium et le calcium peuvent entrer dans la cellule nerveuse et entraînent la dépolarisation de sa membrane. Le neurone activé libère alors de la dopamine (Figure 24). L'augmentation de la concentration en dopamine au sein de ces structures cérébrales provoque l'augmentation de la sensation de satisfaction qui induit un renforcement positif. Ainsi, la stimulation du circuit de récompense par la nicotine (ou toute autre drogue) entraîne

l'apprentissage de ce comportement satisfaisant, ce qui conduit l'individu à répéter cette action. Mais il y a également un renforcement négatif : lorsque la substance n'est plus présente en concentration suffisante au sein de l'organisme, l'individu ressent des symptômes de manque qui vont le pousser à reconsommer ; c'est ce qu'on appelle le « craving ».



### Figure 23. Structure des récepteurs nicotiques

- A : Schéma d'organisation d'une sous-unité de récepteur nicotinique  
 B : Image d'un récepteur nicotinique (microscopie électronique)  
 C : Structure du domaine transmembranaire  
 D : Site de liaison de la nicotine à l'interface de deux sous-unités  $\alpha 7$  adjacentes  
 D'après « Tabac : comprendre la dépendance pour agir », 2003 (111)



### Figure 24. Activation des récepteurs nicotiques

1. La nicotine (N) se fixe sur le récepteur nicotinique au niveau du corps cellulaire du neurone.
2. La fixation de la nicotine entraîne un changement de conformation du récepteur en position ouverte ; des ions sodium ( $\text{Na}^+$ ) et calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) entrent par le canal à l'intérieur de la cellule.
3. La dépolarisation de la membrane entraîne l'activation du neurone.
4. La dopamine (DA) stockée dans des vésicules est libérée dans la fente synaptique.

La nicotine entraîne un phénomène de tolérance ; afin d'obtenir le même effet, les doses doivent être augmentées. Suite à son changement de conformation lors de sa liaison avec la nicotine, le récepteur nicotinique devient insensible à la substance ; on appelle cela la désensibilisation. Ce phénomène serait à l'origine d'une tolérance aiguë. On peut l'illustrer par les effets cardiaques de la nicotine : lors de la consommation des premières cigarettes de la journée, la fréquence cardiaque augmente puis cet effet diminue progressivement au fur et à mesure des cigarettes fumées. En l'absence de nicotine pendant plusieurs heures (la nuit par exemple), les récepteurs récupèrent leurs capacités à se lier à celle-ci. Il existe également une tolérance chronique à la nicotine. Contrairement à la plupart des drogues, l'exposition prolongée à la nicotine augmente le nombre de récepteurs nicotiques dans le cerveau (*up-regulation*) ; des études ont montré qu'un fumeur possède plus de récepteurs qu'un non-fumeur. Selon certains articles, ceci serait en partie dû à leur désensibilisation à long terme. Ce processus est fortement en lien avec la dépendance.

D'autres facteurs sont incriminés dans la dépendance au tabac. Si la nicotine entraîne une dépendance physique (via son action sur les récepteurs) et psychique (via le circuit de récompense), on définit aussi une dépendance comportementale liée à la gestuelle, à l'association de la cigarette à des actions quotidiennes (pause, café), à la convivialité... Des facteurs sensoriels comme la vue, le goût et l'odeur de la cigarette y participent également. Selon plusieurs études, des facteurs génétiques pourraient être en partie responsables de la dépendance (131–133).

- *Quelques effets immédiats de la nicotine sur l'organisme*

Au niveau du système nerveux central, la nicotine a un effet psychoactif. Elle stimule la vigilance et l'activité intellectuelle et réduit la fatigue ; ceci pourrait s'expliquer entre autres par deux mécanismes :

- La nicotine aurait une action sur le locus cœruleus, un noyau impliqué dans l'alternance veille-sommeil (134).

- Elle inhiberait, tout comme l'acétylcholine, des neurones GABAergiques qui inhibent eux-mêmes les systèmes d'éveil (135).

Elle a un effet anxiolytique et peut engendrer un sentiment d'euphorie. Elle stimule le centre respiratoire et le centre du vomissement (area postrema) ; c'est pourquoi lorsqu'on fume sa première cigarette, on est souvent sujet à des nausées. A fortes doses, elle est capable d'induire des tremblements voire des convulsions (111).

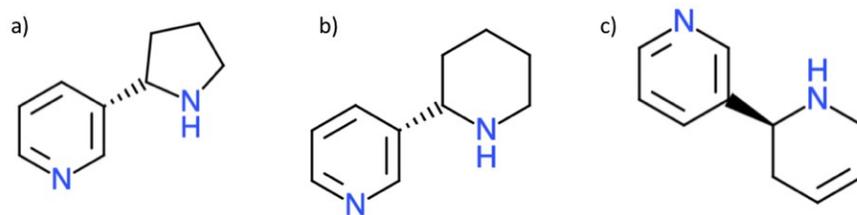
Au niveau cardiovasculaire, l'élévation brutale de la nicotémie entraîne de manière transitoire une augmentation de la pression artérielle et, comme vu précédemment, de la fréquence cardiaque. L'augmentation de la pression artérielle provient en partie de l'activation du système sympathique : en se liant aux récepteurs des neurones du système nerveux périphérique, la nicotine entraîne la libération d'adrénaline qui, en se fixant sur les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques, contractent les cellules musculaires lisses vasculaires. Elle agit également au niveau de la post-hypophyse, entraînant une augmentation de la sécrétion surrénalienne de l'hormone anti-diurétique (ADH), qui a une action vasoconstrictrice. Outre ces effets indirects, la nicotine pourrait également avoir un effet direct sur les vaisseaux sanguins (111,136).

Elle a également un effet anorexigène qui pourrait s'expliquer par différents mécanismes : augmentation des dépenses énergétiques, augmentation du taux d'acides gras libres, stimulation des récepteurs de neurones jouant un rôle dans la satiété au sein de l'hypothalamus, etc... Le poids d'un fumeur est généralement inférieur de 2,5 à 5 kg par rapport à un non-fumeur ; cette différence augmente avec la durée du tabagisme. C'est un facteur entretenant l'addiction : très souvent, les fumeurs ne souhaitent pas arrêter de fumer de peur de prendre du poids (137,138).

#### 2.7.2.1.2 Les alcaloïdes mineurs

Les autres alcaloïdes retrouvés dans le tabac représentent environ 10 % du contenu total en alcaloïdes. Les plus abondants sont la nornicotine, l'anatabine et l'anabasine (Figure 25).

Certains d'entre eux pourraient avoir une influence sur les effets de la nicotine. La nor nicotine est métabolisée à partir de la nicotine à la fois au sein de la plante et chez l'Homme. Certains tabacs en sont particulièrement riches. Cette molécule serait capable de modifier des protéines par glycation et aurait les mêmes propriétés pharmacologiques que la nicotine, en activant les récepteurs nicotiques. Par ailleurs, sa demi-vie d'élimination est plus longue que celle de la nicotine (111).



**Figure 25. Structures moléculaires de la nor nicotine (a), de l'anabasine (b) et de l'anatabine (c)**

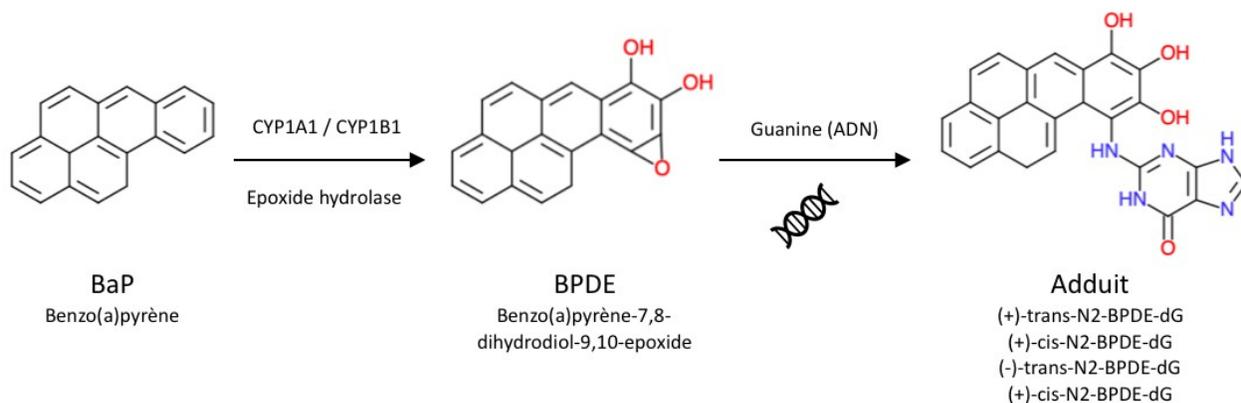
#### 2.7.2.2 Les substances cancérigènes

Aujourd'hui, on dénombre au moins 70 substances cancérigènes dans la fumée de cigarette, principalement dans la phase particulaire (108,139). En 2000, Smith *et al.* ont réalisé une étude bibliographique permettant de recenser les constituants de la fumée principale classés par le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) selon leur degré de cancérogénicité : 9 composants appartenaient au groupe 1 (agents cancérigènes pour l'Homme), 9 composants appartenaient au groupe 2A (agents probablement cancérigènes pour l'Homme) et 48 composants appartenaient au groupe 2B (agents peut-être cancérigènes pour l'Homme) (140–142). Depuis, cette liste a évolué ; quelques-uns de ces composants sont présentés dans le Tableau 4 (112).

Groupe 1 Agents cancérigènes	Groupe 2A Agents probablement cancérigènes	Groupe 2B Agents peut-être cancérigènes
4-aminobiphényle Arsenic Benzène Benzo(a)pyrène Béryllium 1,3-butadiène Cadmium Chlorure de vinyle Chrome VI (composés) Formaldéhyde 2-naphtylamine Nickel (composés) NNK NNN Oxyde d'éthylène	Acrylamide 2-amino-3-méthylimidazo(4,5-f)quinoline Dibenz(a,h)anthracène N-nitrosodiéthylamine N-nitrosodiméthylamine Styrène	Acétaldéhyde Benz(a)anthracène Benzo(b)fluoranthène Benzo(k)fluoranthène Benzo(j)fluoranthène Dibenzo(a,i)pyrène Furane Indéno(1,2,3-cd)pyrène Isoprène 5-méthylchrysène Oxyde de propylène

**Tableau 4. Agents cancérigènes, probablement ou peut-être cancérigènes retrouvés dans la fumée principale selon le CIRC (112)**

Ces substances sont pour la plupart des pro-carcinogènes : elles sont non cancérigènes telles quelles mais le deviennent au sein de l'organisme. Lorsque l'agent cancérigène est absorbé, comme tout xénobiotique, il va être pris en charge par les enzymes de phase I (cytochromes P450, principalement les CYP1) puis les enzymes de phase II (par exemple, les acétyltransférases) afin d'être transformé en molécule plus facilement éliminable ; c'est ce que l'on appelle la détoxification métabolique. Cependant, il arrive que l'intermédiaire de réaction formé par les CYP devienne hautement réactif ; on appelle ce phénomène « activation métabolique » ou « bioactivation ». Sous forme de molécule électrophile (époxyde, carbocation), il est alors capable de se lier de manière covalente notamment aux bases de l'ADN et de l'ARN ainsi qu'à certains constituants des protéines ; c'est un alkylant (139,143–145). Par exemple, le benzo(a)pyrène (BaP) est transformé en une molécule contenant un époxyde qui réagit avec la guanine (Figure 26). Des systèmes de réparation de l'ADN permettent d'éliminer ces adduits mais ils sont parfois insuffisamment efficaces ; il y a alors mauvaise répllication du brin par l'ADN polymérase et formation de mutations (notamment au niveau des gènes ras et p53) qui peuvent aboutir *in fine* au processus de cancérogenèse avec une prolifération cellulaire anormale (115,143,146). L'équilibre entre la détoxification et l'activation métabolique par les enzymes de phase I et II varie selon les individus, ce qui conditionne en partie le risque de développer un cancer (143,145).

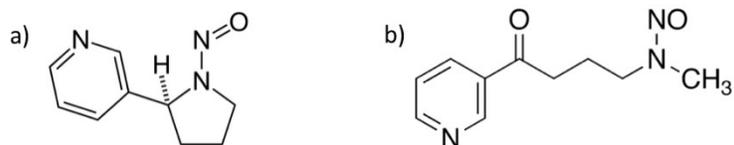


**Figure 26. Activation métabolique du BaP et alkylation de l'ADN**

#### 2.7.2.2.1 Les nitrosamines spécifiques du tabac

Les nitrosamines spécifiques du tabac ou TSNA (tobacco-specific nitrosamines) sont formées à partir des alcaloïdes (dont la nicotine) lors du séchage et de la fermentation, par nitrosation des constituants de la feuille, et lors de la combustion (147,148). Les taux de nitrosamines varient en fonction du tabac utilisé : le Burley, riche en nitrates, est le tabac qui contient le plus de TSNA, contrairement au tabac oriental. En effet, les nitrates génèrent lors de la combustion des oxydes d'azote qui favorisent la formation de ces nitrosamines (108,149).

Deux TSNA sont reconnues comme cancérigènes pour l'Homme : la N'-nitrosornicotine (NNN) et la 4-(N-méthyl-N-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) (Figure 27). Des tests réalisés sur des rongeurs démontrent qu'elles sont capables d'induire des tumeurs locales mais aussi systémiques (NNK encore plus que NNN). Une étude réalisée en 1988 par Hoffmann et ses collaborateurs a montré que les doses cumulées de TSNA absorbées sur le long terme par un fumeur sont équivalentes aux doses provoquant des tumeurs chez ces animaux. Elles sont incriminées dans les cancers du poumon, des voies aéro-digestives supérieures et du pancréas (148).

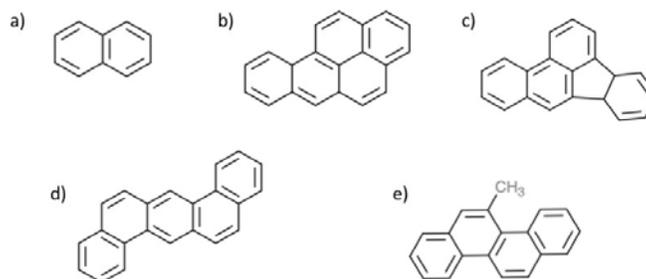


**Figure 27. Structures moléculaires de la NNN (a) et de la NNK (b)**

#### 2.7.2.2.2 Les hydrocarbures aromatiques polycycliques

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont des molécules planes constituées uniquement d'atomes de carbone et d'hydrogène condensés en cycles aromatiques accolés les uns aux autres. La molécule la plus simple est constituée de deux cycles ; il s'agit du naphthalène (Figure 28). Ces molécules persistent dans l'environnement et sont bioaccumulables : en raison de leur lipophilie importante, elles s'accumulent fortement au sein des organismes (106,139). Chez un sujet non-fumeur, la principale voie d'absorption se fait via l'alimentation, notamment par la consommation de poisson ou de viande d'animaux ayant accumulé ces molécules ou à cause de certains modes de cuisson (grillades, fumage...). La seconde voie d'exposition est la voie respiratoire : les deux principales sources de contamination de l'air ambiant sont les gaz d'échappement et la fumée de cigarette (112). Présents uniquement à l'état de trace dans la cigarette non brûlée, les HAP sont produits par la pyrolyse de nombreuses substances organiques présentes à la fois dans le tabac et le papier qui l'entoure.

D'après un article de Ding *et al.* (2007), parmi les nombreux HAP existants, 10 sont classés comme cancérigènes, probablement ou peut-être cancérigènes pour l'Homme selon la classification du CIRC (Tableau 4) (150). Cela concerne plutôt les HAP de haut poids moléculaire, constitués d'au moins 4 cycles (151). Le plus étudié d'entre eux, le benzo(a)pyrène (BaP) (Figure 28), est aussi considéré comme mutagène, tératogène et toxique pour le développement (152). Les HAP sont incriminés dans les cancers bronchopulmonaires et les cancers des voies urinaires (151).



**Figure 28. Structures moléculaires de quelques HAP**  
*a) naphthalène, b) benzo(a)pyrène, c) benzo(b)fluoranthrène*  
*d) dibenz(a,h)anthracène, e) 5-méthylchrysène*

La quantité de HAP dans la fumée de cigarette dépend fortement de la marque, du mode de fabrication de la cigarette, des caractéristiques du filtre et du type de tabac utilisé (153,154). En effet, à l'inverse des TSNA, les nitrates sembleraient être à l'origine d'une diminution du taux de HAP. Selon Ding *et al.* (2008), les oxydes d'azote générés par les nitrates lors de leur combustion ont une action anti-radicalaire et piègent les radicaux précurseurs de la pyrosynthèse des HAP. C'est pourquoi des cigarettes à base de Burley dégagent moins de HAP que des cigarettes à base de tabac oriental. Certains fabricants diminuent la quantité de nitrates utilisés afin de diminuer celle de TSNA, mais ils augmentent alors les taux de HAP. De même, un consommateur qui souhaite changer de marque de cigarette afin de diminuer l'apport de substances dangereuses ne diminue pas le risque car il en absorbe d'autres (149).

La quantité de HAP est beaucoup plus importante dans le courant secondaire, libéré directement dans l'air ambiant, que dans le courant primaire. Selon l'étude de Lodovici *et al.* (2004), il y aurait un facteur de 10 entre les deux (Tableau 5) (153).

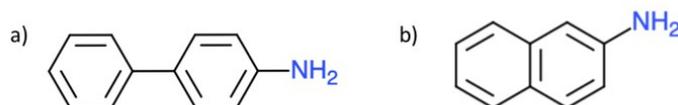
	Fumée principale (ng/cigarette)	Fumée secondaire (ng/cigarette)
Quantité totale de HAP	118 - 374	2300 - 3900
Quantité de HAP cancérigènes	23,5 - 100	490 - 1210

**Tableau 5. Quantités de HAP dans les courants primaire et secondaire**  
*D'après Lodovici et al., 2004 (153)*

Concernant le BaP seul, un fumeur en absorbe 105 ng/jour lorsqu'il fume un paquet de 20 cigarettes, tandis qu'une personne non fumeuse exposée à la fumée de ces 20 cigarettes en absorbe 40 ng/jour (EFSA, 2008) (152). Le tabagisme secondaire est donc une source importante d'absorption de ces substances cancérigènes.

#### 2.7.2.2.3 Les arylamines

Les arylamines ou amines aromatiques sont des amines reliées à des cycles aromatiques. Elles sont très utilisées dans l'industrie. Les plus dangereuses d'entre elles, la 4-aminobiphényle (4-ABP) et la 2-naphtylamine (ou  $\beta$ -naphtylamine) (Figure 29), sont présentes dans la fumée de cigarette. Elles sont toutes deux cancérogènes et sont fortement liées aux cancers de la vessie chez le fumeur. Le taux d'arylamines dans la fumée dépend beaucoup du type de tabac : en effet, selon les recherches de Vineis (1992), il y a 2 à 2,5 fois plus d'arylamines dans le tabac noir (séché à l'air libre) que dans le tabac blond (séché à l'air chaud) (155). Par ailleurs, de nombreuses études concluent que le risque de développer un cancer vésical est 2 à 3 fois plus élevé avec la consommation de tabac noir que celle de tabac blond (139,156–158).

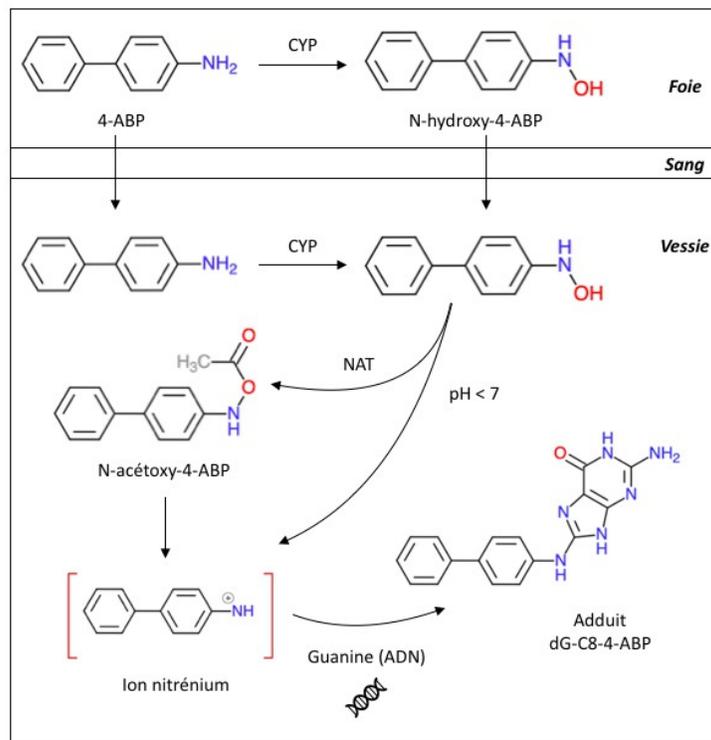


**Figure 29. Structures moléculaires du 4-aminobiphényle (a) et de la 2-naphtylamine (b)**

Une fois absorbée, l'arylamine est métabolisée au niveau hépatique. Diverses réactions ont alors lieu. Par exemple, elle peut d'abord subir une N-oxydation par le CYP1A1 ou le CYP1A2 et être transformée en N-hydroxylamine, potentiellement génotoxique. Cette molécule passe dans la circulation sanguine et arrive au niveau rénal où elle est éliminée via les urines. Une fois dans la vessie, elle est prise en charge par les enzymes de phase II, notamment les N-acétyltransférases 1 et/ou 2 (NAT1 et NAT2). L'acétylation donne un composé instable (N-acétoxyarylamine) qui se transforme rapidement en ion nitrénium électrophile. Mais cette acétylation n'est pas forcément

nécessaire : sous l'effet de l'acidité des urines, les N-hydroxylamines peuvent directement se transformer en ion. Ce dernier réagit avec l'ADN pour former un adduit (139,143,145,155,159,160).

La Figure 30 illustre la métabolisation du 4-ABP. L'ion nitrenium formé réagit principalement avec la guanine de l'ADN pour former divers adduits, dont le plus fréquent est le N-(désoxyguanosine-8-yl)-4-aminobiphényle. On retrouve cet adduit dans les biopsies de vessie chez les patients ayant un cancer (143,155,161).



**Figure 30. Activation métabolique du 4-ABP et alkylation de l'ADN**  
 Inspiré de « Les arylamine N-acétyltransférases : du polymorphisme génétique à la susceptibilité aux xénobiotiques », Deloménie et al., 1998 (145)

Les enzymes NAT sont soumises à un fort polymorphisme ; au sein de la population, il existe des acétyleurs lents et des acétyleurs rapides. Ces différences de capacité d'acétylation peuvent avoir un impact sur l'exposition de ces personnes aux agents cancérigènes. Les sujets acétyleurs lents seraient susceptibles de présenter plus d'adduits que les acétyleurs rapides. Cependant, tout cela

est surtout une question d'équilibre entre détoxification métabolique et bioactivation des agents dangereux (145,158,162).

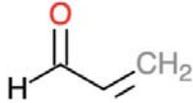
Par ailleurs, le 4-ABP se lie de manière covalente à l'hémoglobine ; mesurer le taux d'adduit 4-ABP-hémoglobine (par immunohistochimie ou spectroscopie) permet de déterminer l'exposition de l'organisme aux agents cancérigènes présents dans le tabac (158,163).

### 2.7.2.3 Les substances irritantes

De nombreuses molécules ont des propriétés irritantes, notamment pour les cellules épithéliales bronchiques. On retrouve les phénols (dont les crésols, les catéchols et les quinones), des acides (acide acétique, acide cyanhydrique), des aldéhydes et des cétones (acroléine, acétone) (91,164), etc... Ils modifient le transport mucociliaire et l'intégrité de la barrière capillaire alvéolaire, provoquant une inflammation bronchique. Ils sont en partie à l'origine de la toux du fumeur (164).

- *L'acroléine* (165–167)

Cet aldéhyde (Figure 31), retrouvé également dans les gaz d'échappement, est hautement toxique par inhalation et ingestion. Dans une cigarette, la quantité moyenne d'acroléine est de 59 µg. Elle se forme par la décomposition de polymères structuraux des feuilles de tabac, des polymères glucidiques, des triglycérides et du glycérol. Selon Piadé *et al.* (2013), le glycérol ajouté dans les cigarettes en tant qu'additif contribuerait à former 5 à 7 % de la quantité totale d'acroléine présente dans la fumée. Des tests réalisés sur des animaux ont montré que des expositions aiguës à l'acroléine entraînaient des lésions et des œdèmes pulmonaires, tandis que des expositions à de plus faibles concentrations étaient responsables d'une production excessive de mucus, d'une hyperréactivité bronchique et d'un élargissement alvéolaire. L'acroléine contribuerait à la morbidité associée à la BPCO, voire à celle de l'asthme et du cancer bronchique.



**Figure 31. Structure moléculaire de l'acroléine**

#### 2.7.2.4 Le monoxyde de carbone

Le monoxyde de carbone (CO) est un gaz toxique produit par la combustion incomplète, par manque d'oxygène dans l'atmosphère, de substances organiques telles que celles contenues dans la feuille de tabac. Non irritant, incolore, inodore et sans saveur, ce gaz est indétectable et est responsable chaque année d'une centaine de décès par intoxication aiguë (causée la plupart du temps par dysfonctionnement d'un appareil à combustion) (168,169).

Le CO est rapidement absorbé au niveau des alvéoles pulmonaires. Une fois dissout dans le sang, le CO va se fixer à différents constituants de l'organisme contenant du fer (170).

Au sein de l'hématie, sa fixation à l'hémoglobine entraîne la formation d'un complexe stable mais réversible, la carboxyhémoglobine (HbCO) (Figure 32). Son affinité pour l'hémoglobine étant 210 à 260 fois supérieure à l'oxygène, deux phénomènes vont se produire (168,170,171) :

- Le CO va prendre la place de l'oxygène par compétition,
- De ce fait, l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène fixé sur les autres sites va augmenter, diminuant les capacités de dissociation.

L'hémoglobine ne peut alors plus assurer son rôle de distribution de l'oxygène ; le CO provoque une hypoxémie qui entraîne à son tour une hypoxie tissulaire.



**Figure 32. Formation de la carboxyhémoglobine (HbCO)**

Au sein des autres cellules, le CO va se fixer sur de nombreuses enzymes comportant un groupement héminique, comme les cytochromes P450, les enzymes de la chaîne mitochondriale indispensables à la respiration cellulaire, etc... L'inhibition de ces fonctions entraîne entre autres une diminution de la production énergétique intracellulaire pouvant aboutir à l'apoptose (171). Par ailleurs, le CO va également se fixer sur la myoglobine, hémoprotéine présente dans les cellules du muscle cardiaque et des muscles squelettiques, qui permet le stockage et la libération d'oxygène vers le muscle (168,171).

Le tabagisme entraîne une intoxication chronique au CO. Rappelons que la fumée principale d'une cigarette contient entre 26,8 et 61 mg de CO (119), mais le CO est aussi libéré au sein des courants secondaire et tertiaire. Chez l'adulte sain et non-fumeur, il existe une production endogène de HbCO : environ 16,4  $\mu$ mol en sont produits par heure ; le taux de HbCO représente donc 1 à 2 % de l'hémoglobine totale, soit en moyenne moins de 5 ppm. En revanche, chez un fumeur, ce taux est compris entre 5 à 10 %, soit plus de 20 ppm pour une consommation moyenne de 20 cigarettes/jour (168,170). Le CO absorbé par un fumeur pourrait être à l'origine, entre autres, d'une augmentation du risque de thrombose, de l'altération de la paroi des artères (artérite) et d'une perturbation du fonctionnement des muscles, notamment du muscle cardiaque, pouvant être à l'origine d'un infarctus (168,170,171).

Le CO est éliminé par voie pulmonaire ; sa demi-vie est courte (4 à 6 heures). De ce fait, un fumeur retrouve un taux normal de HbCO après 3 jours sans fumer (170). Il existe une corrélation entre le taux de HbCO dans le sang veineux et le taux de CO dans l'air expiré. En mesurant ce dernier, il est donc possible d'évaluer rapidement le statut tabacologique d'un sujet. Ceci est réalisé grâce à un dispositif médical non invasif : l'analyseur de CO (169,170) (Figure 33). Il donne une valeur exprimée en ppm de CO expiré et les résultats sont en moyenne (172) :

- De 1 à 4 ppm chez un sujet non-fumeur,
- De 15 à 20 ppm chez un sujet fumeur (quelques minutes à quelques heures après la dernière cigarette),
- De 5 à 10 ppm chez un fumeur passif.

Cependant, le taux mesuré ne permet pas de quantifier le niveau de consommation. En effet, ce taux peut varier en fonction de nombreux facteurs : le mode de consommation (nombre de cigarettes, dosage, durée depuis la dernière cigarette), des facteurs physiologiques (sexe, ventilation pulmonaire, activité physique, période du nycthémère), des pathologies (diabète, asthme, BPCO), des traitements (corticostéroïdes inhalés), etc... Il est utilisé dans le but de sensibiliser les patients et de les motiver à arrêter de fumer ; on le retrouve dans de nombreux établissements de santé, notamment dans les services de maternité (173).



**Figure 33. Un analyseur de CO**

### 2.7.3 Substances incriminées dans les troubles associés au tabagisme

Dans le rapport *How Tobacco Smoke Causes Disease : The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease* (2010) (174), les auteurs ont décrit les substances potentiellement incriminées dans les troubles associés au tabagisme. Le Tableau 6 en retranscrit les principales.

Troubles	Agents incriminés
Dépendance tabagique	<b>Nicotine</b> Alcaloïdes mineurs Agents d'aromatisation
Maladies cardiovasculaires	<b>CO, NOx, HCN, goudron</b> Cd, Zn
Maladies obstructives chroniques du poumon	<b>HCN, aldéhydes volatils, NO, NOx, CO, goudron</b>
Cancers du poumon et du larynx	<b>HAP, NNK</b> <sup>210</sup> PO, formaldéhyde, acétaldéhyde, butadiène, Cr, Cd, Ni
Cancers de la cavité orale	<b>NNN, NNK</b> HAP
Cancer de l'oesophage	<b>NNN</b>
Cancer de la vessie	<b>4-ABP, 2-naphtylamine, autres amines aromatiques</b>

**Tableau 6. Substances incriminées dans les troubles associés au tabagisme**

D'après les données de « *Tabac : comprendre la dépendance pour agir* », 2003 (111) et de « *How Tobacco Smoke Causes Disease : The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease* », 2010 (174)

## 3 Les lésions cutanées induites par le tabagisme

Dans cette partie, nous nous intéresserons aux lésions cutanées directement induites par le tabagisme en détaillant à travers diverses études l'implication des constituants du tabac dans leur apparition. Afin de mieux comprendre les mécanismes par lesquels elles sont engendrées, une sous-partie sera d'abord consacrée aux processus physiologiques qui ont lieu chez le sujet sain non-fumeur.

### 3.1 Le vieillissement cutané

#### 3.1.1 Causes et mécanismes physiologiques

Le vieillissement cutané est le reflet du vieillissement physiologique de l'ensemble de l'organisme. Au même âge, il peut se manifester de façon très variable selon les individus. Le vieillissement cutané implique deux processus de vieillissement différents qui coexistent tout au long de la vie et dont les conséquences sont difficilement individualisables : le vieillissement intrinsèque et le vieillissement extrinsèque (2,3,175–177).

##### 3.1.1.1 Le vieillissement intrinsèque

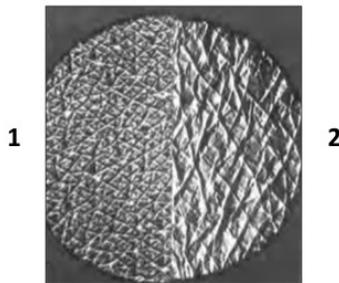
Le vieillissement intrinsèque, aussi appelé vieillissement chronologique, est dépendant du temps. Il est lié au ralentissement progressif de l'activité et du renouvellement des cellules (2). Deux théories viennent expliquer ce vieillissement lié à l'âge (178) :

- La théorie déterministe selon laquelle le vieillissement des cellules est génétiquement programmé ;
- La théorie stochastique selon laquelle il résulte d'une succession de processus aléatoires (théorie des radicaux libres).

#### 3.1.1.1.1 Au niveau clinique

Avec l'âge, la peau change d'aspect ; des modifications morphologiques et fonctionnelles ont lieu progressivement. Cela s'observe principalement par :

- L'amincissement de la peau ;
- L'apparition de rides : à la surface de la peau jeune, on trouve des sillons et des plis orientés dans toutes les directions et formant ce qu'on appelle le microrelief cutané. Avec l'âge, ces lignes ont tendance à s'orienter plus ou moins dans la même direction et à devenir plus profondes et plus larges (Figure 34). Les déformations du microrelief sont à l'origine de l'apparition des rides (178,179).
- La perte d'élasticité : estimée autour de 2 à 5 % par décennie, cette perte rend la peau moins résistante aux forces mécaniques et plus fragile lors de traumatismes (178). Après avoir été déformée, la peau âgée met beaucoup plus de temps à revenir à son état initial qu'une peau jeune (178,179).
- Une hydratation moindre : la peau apparaît plus sèche et plus rugueuse, avec l'augmentation de phénomènes de xérose cutanée (3,178).



**Figure 34. Microrelief cutané chez l'adulte (1) et chez le sujet âgé (2)**

*Figure extraite de « Influence du vieillissement sur les propriétés fonctionnelles de la peau », Lévêque, 2014 (179)*

#### 3.1.1.1.2 Au niveau tissulaire

Les modifications histologiques se font de manière très progressive. La plupart des constituants sont globalement diminués.

### *L'épiderme*

L'épaisseur globale de l'épiderme est diminuée en raison d'une réduction des capacités de prolifération des kératinocytes ; le turn-over diminue de 50 % entre 20 et 70 ans (178), allongeant le temps de renouvellement de l'épiderme pouvant alors aller jusqu'à 6 semaines (179). Seule la couche cornée conserve son épaisseur, qui dans certaines zones devient même plus importante (talons, coudes, genoux) en raison d'une diminution de l'activité des enzymes assurant la desquamation (3). Concernant les cellules épidermiques :

- L'organisation, la taille et la forme des kératinocytes deviennent de plus en plus hétérogènes (2,175,180).
- Le nombre de mélanocytes diminue de 10 % tous les 10 ans à partir de l'âge de 30 ans en raison d'une moindre capacité de prolifération ; en outre, on observe une diminution de leurs interactions avec les kératinocytes voisins. La peau est alors moins protégée des rayonnements UV, ce qui augmenterait le risque de développer un cancer cutané (2,3,175,176,180). Dans certaines zones, les mélanocytes se regroupent formant ce que l'on appelle des lentigos séniles, tandis que dans d'autres, ils disparaissent provoquant des taches achromiques (3).
- Le nombre de cellules de Langerhans épidermiques est diminué de 50 % chez le sujet âgé par rapport à l'adulte, réduisant les capacités de réponse immunitaire. Cela pourrait également avoir un rôle dans l'apparition d'un cancer cutané, ainsi que dans des phénomènes allergiques (2,3,175,180).
- Le nombre de mécanorécepteurs (corpuscules de Meissner et de Pacini) est également réduit, avec pour conséquence une perte de la sensation tactile chez le sujet âgé (aussi favorisée par la perte de souplesse de la peau), pouvant engendrer des chutes (2,179,180).

### *La jonction dermo-épidermique*

La jonction dermo-épidermique s'aplanie, avec la disparition de l'alternance des crêtes épidermiques et des papilles dermiques, réduisant la surface d'échange entre le derme et l'épiderme. De plus, l'efficacité des hémidesmosomes est plus faible. Cette perte de cohésion entre l'épiderme et le derme est à l'origine, entre autres, des plis que l'on retrouve sur la peau du sujet âgé (2,3,175,176,180).

### *Le derme*

Le derme est lui aussi aminci. Les fibroblastes, moins nombreux et moins grands, perdent progressivement leurs capacités de synthèse. Par ailleurs, la diminution de la population en macrophages entraîne la perte d'enzymes (collagénases et protéinases) impliquées dans le renouvellement du collagène (3). Il en résulte une importante modification de la composition de la MEC :

- Au sein de la substance fondamentale, la perte en substances hygroscopiques telles que l'acide hyaluronique et le dermatane sulfate entraînerait une diminution de la capacité à fixer l'eau (3).
- Les fibres de collagène sont moins nombreuses et leur forme change ; elles deviennent plus épaisses et se fragmentent, devenant moins résistantes. Leur organisation est aussi modifiée : elles s'orientent de manière différente dans le derme papillaire (parallèlement à sa surface) (2,3,175,180).
- Les fibres d'élastine sont elles aussi moins nombreuses, notamment dans le derme papillaire où elles peuvent aller jusqu'à disparaître. Dans le derme réticulaire, elles s'hypertrophient, ce qui altère leurs propriétés (2,3,180).

Par ailleurs, la microcirculation du derme est elle aussi impactée par le vieillissement : le réseau vasculaire est réduit et le flux sanguin est plus faible. En conséquences, la peau est plus pâle et perd en partie sa capacité de thermorégulation (risque d'hypothermie) (179,180).

### *Les glandes*

Les sécrétions sébacée et sudorale (eccrine et apocrine) sont diminuées avec l'âge ; cela entraîne une modification du film hydrolipidique de surface avec une perturbation de ses fonctions (anti-déshydratation, barrière protectrice, etc...) (2,3,176,180).

#### 3.1.1.1.3 Au niveau moléculaire

Différents mécanismes moléculaires interviennent dans le vieillissement progressif des cellules, dont les principaux sont décrits ci-dessous.

- Les modifications du génome

#### *Le raccourcissement des télomères*

Les télomères sont de courtes séquences d'ADN non codant situées aux extrémités des chromosomes. Ils sont formés d'une répétition de 6 nucléotides (5'TTAGGG3') et leur longueur peut être très variable : de 5 à 20 kb en fonction des cellules (181). Ils se présentent sous la forme d'ADN double brin, à l'exception de l'extrémité 3' où les dernières centaines de paires de bases sont sous forme d'ADN monobrin ; cette partie forme une boucle que l'on appelle le surplomb, configuration lui permettant de ne pas être reconnue comme un brin cassé qui serait éliminé (181,182). Les télomères assurent la stabilité des chromosomes, les protégeant des phénomènes de fusion, de recombinaison et de dégradation ; ils participent également à la bonne organisation de la chromatine (181–183). Cependant, lors de la division cellulaire, l'ADN polymérase, enzyme assurant la réplication de l'ADN qui se fixe aux télomères pour débiter la réplication, provoque l'érosion progressive des paires de bases (quelques centaines après chaque division (181)). Après un certain nombre de mitoses, le raccourcissement des télomères est tel que l'ADN polymérase ne peut plus s'y fixer ; la cellule ne peut plus se répliquer et ses fonctions sont modifiées. Elle entre dans ce que l'on appelle la sénescence répliative (181,182). Dans le derme par exemple, les fibroblastes perdent leur capacité à proliférer et à synthétiser de la MEC (2,180).

#### *L'accumulation des mutations*

Au fur et à mesure que l'organisme vieillit, les capacités de réparation de l'ADN à la suite de mutations sont diminuées en raison de la perte progressive des enzymes et protéines de réparation. Par ailleurs, le protéasome (système protéolytique permettant l'élimination des protéines oxydées) est moins performant avec l'âge, entraînant l'accumulation de protéines altérées. Les altérations successives de l'ADN et l'absence de réparation provoquent *in fine* l'entrée de la cellule en sénescence ou en apoptose (175,180,182).

- L'augmentation du taux de protéinases

Les métalloprotéinases matricielles (MMP) sont des enzymes protéolytiques retrouvées dans de nombreux tissus. Au sein du derme, elles sont responsables de la dégradation des constituants de la MEC ; on en retrouve principalement trois : la collagénase-1 (MMP-1), la gélatinase A (MMP-2) et la stromélysine-1 (MMP-3). Leur activité est contrôlée par des inhibiteurs appelés TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinase) afin de réguler au mieux les processus de dégradation. Cependant, dans les fibroblastes vieillissants, on observe une expression accrue des gènes codant pour les MMP ainsi qu'une diminution de la quantité des TIMP. Ce déséquilibre entraîne une dégradation inappropriée de la MEC, avec une modification quantitative et qualitative des fibres de collagène et d'élastine (2,175,178,182).

- Le stress oxydatif

Le stress oxydatif résulte d'un déséquilibre entre l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène ou ROS (*reactive oxygen species*) et les systèmes de défense anti-oxydante au sein de la cellule. Physiologiquement, les ROS sont générés en faible quantité mais de façon permanente au cours de la phosphorylation oxydative. Cette étape du cycle de Krebs, qui a lieu au sein de la mitochondrie, permet la production d'ATP (adénosine-triphosphate) indispensable au fonctionnement de l'organisme. Cependant, ces produits sont très instables et provoquent des réactions radicalaires en chaîne, néfastes pour leur environnement moléculaire. Avec l'âge, on observe un déséquilibre entre la quantité de molécules pro-oxydantes et anti-oxydantes ; en effet, les équipements anti-oxydants de l'organisme (SOD, glutathion peroxydase, catalase) sont moins efficaces (178). L'accumulation de ROS a de multiples conséquences qui concourent au vieillissement des cellules (2,175,178,182) :

- Dommages au niveau de l'ADN (cassures, mutations) ;
- Dénaturation des protéines (modification de leur structure et de leurs fonctions, inactivation des enzymes) ;
- Peroxydation des lipides entraînant une perte de l'intégrité des membranes ;

- Altération des fonctions mitochondriales (diminution de la production d'ATP), l'ADN mitochondrial étant fortement sensible aux ROS ;
- Activité pro-inflammatoire, etc...
  - Les produits de glycosylation avancés

Les protéines de l'organisme peuvent subir ce que l'on appelle la glycosylation non enzymatique des protéines ou réaction de Maillard. Il s'agit d'une réaction spontanée et irréversible qui se déroule en trois étapes :

- Un sucre (glucose, fructose) réagit avec un groupement aminé (protéine, base nucléotidique) pour former un groupement imine appelé base de Schiff ;
- Celle-ci va subir une glyco-oxydation formant une liaison céto-amine et devenir un produit d'Amadori ;
- Le produit d'Amadori va établir des liaisons irréversibles avec d'autres produits glyqués aboutissant à la formation de produits de glycosylation avancés ou AGE (*advanced glycation end products*).

La réaction de Maillard, processus qui augmente avec l'âge, va toucher les constituants de la MEC : collagène, élastine et protéoglycanes vont être altérés. Par ailleurs, cette réaction peut interférer avec les autres mécanismes du vieillissement cellulaires : les AGEs peuvent interagir avec les MMP et modifier leurs fonctions ; ils peuvent également être la source de stress oxydatif (178).

#### 3.1.1.1.4 Autres facteurs individuels

Outre le vieillissement chronologique des cellules, d'autres facteurs individuels entrent en compte dans le vieillissement intrinsèque (175,176,178,182) :

- Le statut hormonal de la femme : lors de la ménopause, le manque en œstrogènes entraîne l'amincissement de la peau avec une perte de collagène ;
- Les maladies organiques ;
- Les maladies psychiques (stress, dépression).

### 3.1.1.2 Le vieillissement extrinsèque

Le vieillissement extrinsèque correspond au vieillissement induit par tous les facteurs extérieurs. Les mécanismes sont intriqués avec ceux du vieillissement intrinsèque, ils les intensifient et sont parfois les mêmes.

De très loin, la principale cause de vieillissement extrinsèque est l'exposition au rayonnement solaire. Une trop forte, trop longue ou trop précoce exposition aux UV aura un impact déterminant sur le vieillissement cutané. C'est ce que l'on appelle le photo-vieillissement ou héliodermie. Les UV A et B ont des effets néfastes sur l'ADN, à la fois directs par leur génotoxicité et indirects via la génération de ROS. Ils agissent sur de nombreux facteurs au sein du fibroblaste et du kératinocyte, modulant l'expression de diverses protéines. Par exemple, parallèlement à la diminution de la synthèse de collagène, les MMP sont surexprimées ; les fibres de collagène sont donc altérées et beaucoup moins nombreuses. Les UV ont aussi une action sur les télomères et réduisent l'activité des systèmes anti-oxydants. Au niveau clinique, il en résulte des rides plus profondes et plus nombreuses, des taches pigmentées et des télangiectasies plus marquées que sur une peau photo-protégée (2,3,175,176,180).

Le tabagisme est un autre facteur exogène de vieillissement cutané (voir paragraphe 3.1.2. – Tabagisme et vieillissement cutané prématuré). D'autres substances le sont également : l'alcool, certaines drogues (crack notamment), certains xénobiotiques (hypocholestérolémiants pouvant augmenter le processus de desquamation), etc (2,175,176,180).

Le climat est également considéré comme un facteur exogène du vieillissement cutané ; en effet, les protéines et les lipides constituant la peau sont sensibles à la température extérieure. Les tissus cutanés sont plus rigides lorsqu'ils sont exposés à des températures froides, tandis que la PIE augmente en cas d'exposition à la chaleur (175,182). Enfin, la pollution environnementale, par ses effets de types irritatifs et allergéniques notamment, interviendrait aussi dans le vieillissement cutané. En cas d'exposition prolongée, elle altère la capacité de barrière de la peau

en modifiant le pH (acidification) et l'hydratation (augmentation de la PIE). A titre d'exemple, l'ozone induirait la production de ROS, la diminution de certaines molécules anti-oxydantes (vitamines C et E) ainsi que l'oxydation des lipides des membranes des kératinocytes (175,176,182).

### 3.1.2 Tabagisme et vieillissement cutané prématuré

#### 3.1.2.1 Études cliniques

##### 3.1.2.1.1 Études épidémiologiques

Si dans les années 1850, Solly avait déjà remarqué que les fumeurs avaient une peau plus ridée que les non-fumeurs (184), de nombreuses études sont réalisées depuis maintenant plus de 50 ans, avec différentes méthodes, afin de démontrer le rôle du tabagisme en tant que cofacteur du vieillissement cutané.

En 1965, Ippen et *al.* étudient le visage de 224 femmes allemandes âgées de 35 à 84 ans sans connaître au préalable leur statut tabagique. Ils remarquent que 79 % des fumeuses (66 fumeuses/84) ont un visage gris, avec une peau pâle, épaisse et ridée, qu'ils ne retrouvent que chez 19 % des non-fumeuses (27 non-fumeuses/140), notamment âgées de plus de 70 ans (RR = 4,1,  $p < 0,01$ ). Cette étude est l'une des premières à démontrer l'implication du tabagisme dans le vieillissement cutané mais elle est peu spécifique et ne prend pas en compte les différences d'âge, de poids et d'exposition solaire entre ces femmes (184–186).

En 1971, en Californie, Daniell réalise une étude sur 1104 sujets. Il évalue l'importance des rides au niveau du canthus externe de l'œil (la « patte d'oie »), du front et des joues, qu'il classe en 6 catégories. Après avoir pris en compte l'âge (30 à 70 ans), la couleur de la peau (98 % de sujets blancs), le sexe, les antécédents d'exposition solaire et le poids, il observe le visage de chaque sujet et obtient un score de 1 à 6 en fonction de la sévérité des rides (profondeur, largeur). Concernant le statut tabagique, les sujets ayant fumé moins de 5 ans au cours de leur vie sont

classés comme « non-fumeurs » tandis que ceux ayant fumé 5 ans ou plus sont classés comme « fumeurs » ; la durée de tabagisme et le nombre de cigarettes consommées par jour sont également évalués. Différents sous-groupes sont formés en fonction de l'âge, du sexe et de l'exposition solaire afin de pouvoir comparer les résultats. Le nombre de fumeurs, tous sexes et âges confondus, est significativement plus élevé chez les sujets ayant un score compris entre 4 et 6 (rides les plus sévères). Parmi les fumeurs, le pourcentage de sujets ayant des rides sévères est plus faible pour ceux fumant moins de 10 cigarettes par jour ou ayant fumé moins de 15 ans. Par ailleurs, Daniell établit un lien entre tabagisme, exposition solaire et rides ; il compare l'importance des rides dans chaque sous-groupe de même âge et même sexe. Il observe que le pourcentage de rides sévères augmente progressivement parmi les catégories suivantes : non-fumeurs non-exposés < non-fumeurs exposés < fumeurs non-exposés < fumeurs exposés. Il en conclut que le tabagisme a un plus grand impact sur le vieillissement cutané que l'exposition solaire (184–186).

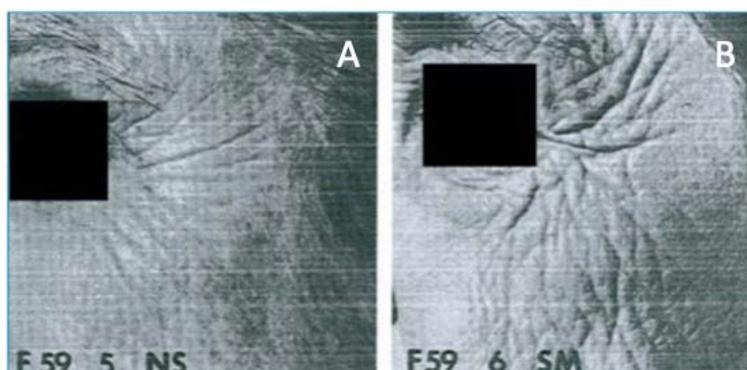
Deux ans plus tard, trois chercheurs (Allen, Johnson et Diamond) réutilisent le score de Daniell sur 650 sujets dont 137 sont de couleur de peau noire, en prenant en compte les antécédents d'exposition solaire (plus ou moins de 2 heures d'exposition par jour), l'âge et le sexe. Parmi les sujets noirs, seuls deux d'entre eux ont des rides qualifiées d'importantes. En revanche, parmi les sujets caucasiens avec moins de 2 heures d'exposition solaire quotidienne, les scores sont significativement plus élevés chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (184,186).

En 1985, Model, un médecin britannique, cherche à montrer que l'on peut reconnaître un fumeur à partir de son visage. Pour cela, il étudie le visage de 116 patients âgés de 35 à 69 ans, tous caucasiens sauf un. Des informations sur les habitudes tabagiques et alimentaires, la consommation d'alcool, l'activité et une récente variation de poids sont recueillis par un étudiant en médecine auprès de chaque patient. L'exposition solaire est également prise en compte à partir de plusieurs critères (durée passée dans un climat ensoleillé, activités extérieures). Aucun n'a de traitement pour une pathologie dermatologique du visage. En fonction de leurs habitudes tabagiques, les patients sont partagés en trois groupes : les non-fumeurs (38/116), les

fumeurs (41/116) et les anciens fumeurs (37/116). Model observe ensuite le visage de chaque patient, sans connaître d'autres informations que leur âge, à une distance de 1,5 mètre et en ne voyant que leur tête et leur cou, afin de ne pas être influencé par l'odeur du tabac et la couleur jaune des doigts. Il divise ensuite les patients en deux groupes : ceux qui ont un visage de fumeur et ceux qui ne l'ont pas. Il définit le visage du fumeur (« the smoker's face ») comme suit :

- Présence de rides ou ridules sur le visage, irradiant perpendiculairement du coin des lèvres et des yeux, de rides profondes sur les joues ainsi que de nombreuses rides superficielles sur les joues et les mâchoires inférieures (Figure 35 et Figure 36) ;
- Affaiblissement subtil des traits du visage avec prééminence des contours osseux sous-jacents (pommettes saillantes) ;
- Aspect atrophie, desséché et grisâtre de la peau.

Model n'observe le visage du fumeur chez aucun des non-fumeurs ; en revanche, il l'observe chez 3 anciens fumeurs et chez 19 des 41 fumeurs (46 %), notamment chez les hommes (17 hommes sur 28 et 2 femmes sur 13) (184–188).

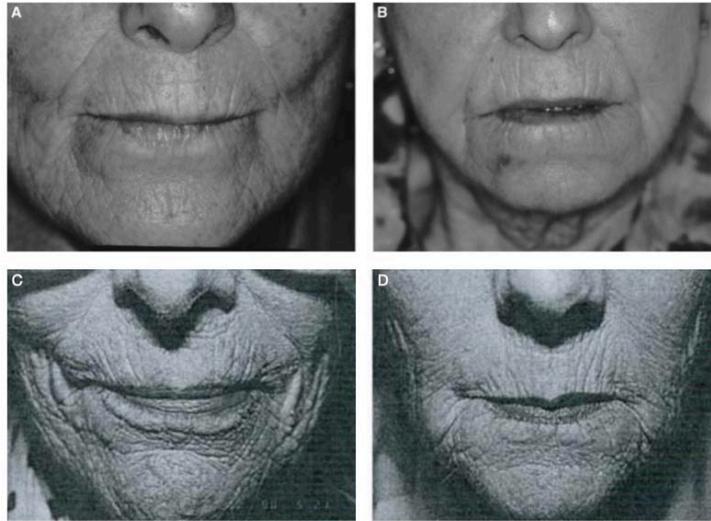


**Figure 35. Le visage du fumeur : rides périorbitaires**

*A : femme non-fumeuse de 59 ans ; B : femme fumeuse de 59 ans*

*Figure extraite de « Quel est l'effet de la fumée de cigarette sur le tégument ? », Humbert et al., 2007 (189)*

*Photographies : Daniell*



**Figure 36. Le visage du fumeur : rides péribuccales**

*A : femme fumeuse d'environ 60 ans*

*B : femme non-fumeuse d'environ 60 ans*

*C : femme fumeuse de 78 ans (expositions solaires répétées, phototype III)*

*D : femme non-fumeuse de 80 ans (expositions solaires répétées, phototype III)*

*Figures A, B extraites de « Smoker's wrinkles : epidemiological and pathogenic considerations », Francès, 1998 (184)*

*Figures C, D extraites de « Quel est l'effet de la fumée de cigarette sur le tégument ? », Humbert et al., 2007 (189)*

Kadunce montre en 1991, en étudiant des photographies de la zone temporale de 132 personnes fumeuses et non-fumeuses de 35 à 59 ans, que les gros fumeurs de plus de 50 PA ont 4,7 fois plus de risque de développer des rides prématurées que les non-fumeurs (IC 95 % : 1,0 – 22,6). Il montre également que le risque est accentué lorsque le tabagisme est associé à l'exposition solaire (184,185,190).

En 1995, Ernster et son équipe mènent une étude beaucoup plus large, incluant 911 sujets blancs âgés de 40 à 69 ans. L'âge, le sexe, l'exposition solaire, la consommation d'alcool et l'indice de masse corporelle sont pris en compte. Quatre zones sont examinées par trois chercheurs (la patte d'oie, le front, la région péribuccale supérieure et la joue) qui reportent le nombre de rides qu'ils observent sur chaque zone, ainsi que leur profondeur et leur longueur. Les résultats indiquent que les fumeurs ont 2,3 fois plus de risque d'avoir des rides modérées à sévères que les non-fumeurs (IC 95 % : 1,2 – 4,2) et les fumeuses, 3,1 fois plus de risque que les non-fumeuses (IC 95 % : 1,6 – 5,9). Ernster est la première à suggérer que les femmes sont plus sensibles que les

hommes au vieillissement cutané lié au tabagisme. De plus, cette étude montre que parmi les fumeurs et les anciens fumeurs, ceux ayant consommé plus de 20 PA sont plus susceptibles d'avoir des rides modérées à sévères que les sujets ayant consommé moins de 10 PA (184,185,191).

De nombreuses autres études épidémiologiques ont été réalisées. Pour certains auteurs, il n'y a pas de lien entre tabagisme et vieillissement cutané ; pour O'Hare (1999), le tabagisme a un rôle mineur dans l'apparition des rides (192). Malgré tout, la plupart des études indiquent qu'il s'agit d'un facteur de risque, en particulier chez les gros fumeurs. Ces résultats sont cependant observés uniquement dans la population caucasienne et asiatique ; comme le montrent Allen, Johnson et Diamond, les sujets ayant une peau noire ne seraient pas concernés (184,185).

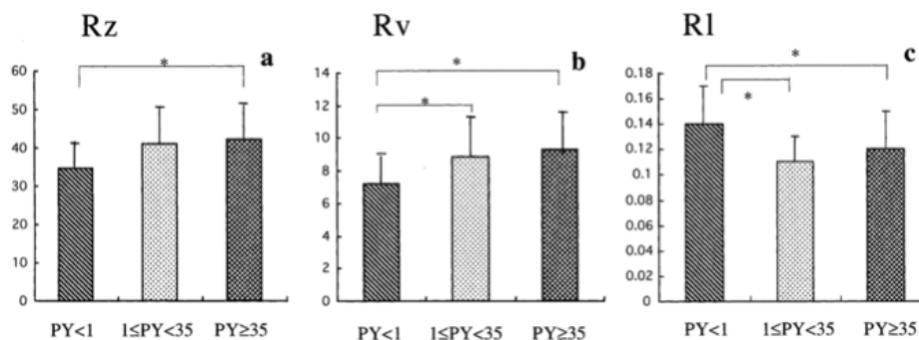
#### 3.1.2.1.2 Études par profilométrie

Plus récemment, des études par profilométrie ont été effectuées. Plus objectives, elles consistent à réaliser une empreinte cutanée avec un élastomère siliconé au niveau de la patte d'oie. Cette empreinte est ensuite reconstituée en trois dimensions grâce à différentes techniques (profilométrie optique, profilométrie par transmission). On peut alors caractériser le microrelief cutané en étudiant différents paramètres (Tableau 7) (185,193–195).

Paramètres étudiés		
Rugosité	Rugosité moyenne	Ra
Altitude des sillons	Distance verticale maximale entre le pic le plus haut et la vallée la plus basse	Rt
	Valeur moyenne du pic-vallée sur toute la surface	Rz
	Variance du paramètre Rz	Rv
Densité des sillons	Nombre moyen de sillons par unité de surface	Rl

**Tableau 7. Paramètres étudiés avec la technique de profilométrie**

En 2001, Yin et *al.* utilisent la profilométrie optique pour étudier 63 volontaires sains, dont 37 sont des hommes et 26 sont des femmes. Sont pris en compte l'exposition solaire, la consommation d'alcool et l'indice de masse corporelle. Les sujets sont divisés en 3 groupes en fonction de leur statut tabagique (moins d'un PA, entre 1 et 35 PA, plus de 35 PA). Les résultats indiquent que le Rz et le Rv augmentent respectivement dans les trois groupes de manière significative ; le Rl est quant à lui significativement plus élevé pour les personnes consommant moins d'un PA que pour les personnes des autres groupes (Figure 37) (195).



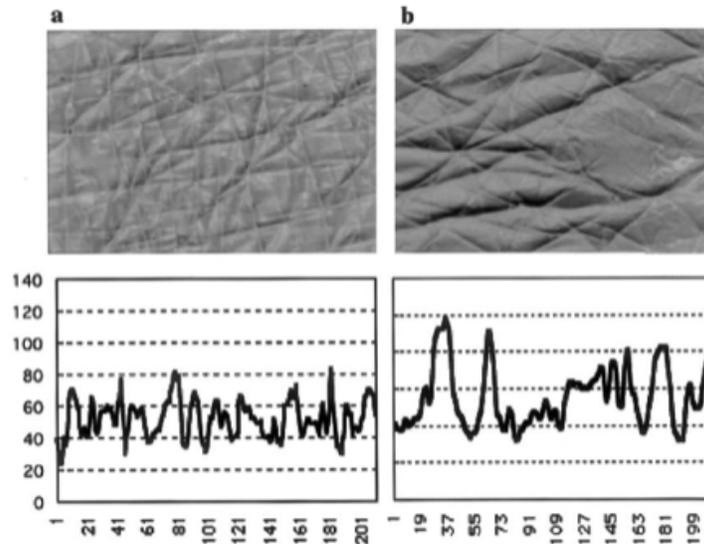
**Figure 37. Effets du tabagisme sur les paramètres de la surface cutanée en fonction du nombre de paquets-années**

*PY (pack-years) : PA (paquets-années)*

\* : valeur significativement différente ( $p < 0,05$ ) par rapport au groupe contrôle

Figure extraite de « Skin premature aging induced by tobacco smoking : the objective evidence of skin replica analysis », Yin et al., 2001 (195)

L'étude montre que la profondeur des plis cutanés est significativement plus importante chez un fumeur de plus de 35 PA par rapport à un non-fumeur. Pour illustrer, la Figure 38 montre la réplique en négatif et le tracé représentant la surface cutanée observés chez un sujet non-fumeur de 87 ans et un sujet fumeur (44,5 PA) de 84 ans ; les plis sont plus profonds chez le fumeur et la densité des sillons est moindre que chez le non-fumeur (195).



**Figure 38. Effets du nombre de paquets-années sur le microrelief cutané**

*a : réplique issue d'un sujet non-fumeur (0 PA) de 87 ans*

*b : réplique issue d'un sujet fumeur (44,5 PA) de 84 ans*

*Figure extraite de « Skin premature aging induced by tobacco smoking : the objective evidence of skin replica analysis », Yin et al., 2001 (195)*

L'étude de Koh et *al.* (2002) rassemble 350 sujets âgés de 20 à 69 ans, dont 123 non-fumeurs, 67 anciens fumeurs et 160 fumeurs. Divers éléments sont pris en compte par un questionnaire (exposition solaire, variation de poids, chirurgie faciale). La technique utilisée est la profilométrie par transmission. Les sujets sont répartis par catégories d'âge et par statut tabagique. Les résultats indiquent que pour les fumeurs de 20 à 39 ans, le Ra et le Rz sont significativement augmentés comparés aux non-fumeurs. Le Rt est significativement augmenté pour les fumeurs de 50 à 69 ans comparés aux non-fumeurs. On observe donc des rides superficielles plus importantes chez les fumeurs, même chez les sujets jeunes. Par ailleurs, l'étude indique que le risque relatif (RR) concernant les rides modérées à sévères pour les fumeurs par rapport aux non-fumeurs est de 2,72 (IC 95 % : 1,32-3,21) et est plus élevé pour les plus gros consommateurs (1,75 pour les fumeurs de 11 à 19 PA et 2,93 pour les fumeurs de plus de 19 PA) (193).

### 3.1.2.1.3 Études informatisées

En 2017, Osman et *al.* utilisent la détection automatique de rides à partir d'images grâce à un algorithme informatique. Le visage de 83 sujets âgés de 18 à 88 ans (dont 42 fumeurs et ex-fumeurs) est photographié afin de récupérer les données qui sont ensuite traitées informatiquement. Cette étude objective montre que la zone péribuccale supérieure présente une densité de rides significativement plus importante chez les fumeurs que chez les non-fumeurs ( $p < 0,05$ ). Les données ont également permis aux chercheurs de modéliser l'image en trois dimensions des visages d'un fumeur et d'un non-fumeur (Figure 39) (196).



**Figure 39. Comparaison visuelle des rides sur un modèle de visage générique**

*a : visage modélisé à partir de données extraites chez un non-fumeur de 80 ans*

*b : visage modélisé à partir de données extraites chez un fumeur de 78 ans*

*Figure extraite de « Automated Assessment of Facial Wrinkling : a case study on the effect of smoking », Osman et al., 2017 (196)*

### 3.1.2.2 Tabac et vieillissement cutané prématuré : les mécanismes

De nombreuses études *in vitro* ont été réalisées afin de comprendre les mécanismes qui induisent l'altération du microrelief cutané chez le fumeur. Ces mécanismes sont complexes et intriqués entre eux ; ils ne sont pas tous élucidés.

#### 3.1.2.2.1 Toxicité directe de la fumée

La fumée du tabac a un effet direct sur la peau. Lors de la consommation, la fumée dégagée par la cigarette entre directement en contact avec l'épiderme, notamment au niveau du visage, où ses composants irritants exercent leur toxicité. Selon l'étude de Wolf (1992) menée auprès de 576 femmes, une consommation de plus de 11 cigarettes par jour engendrerait une diminution significative de l'hydratation de la couche cornée (197). Le risque de brûlure est également à prendre en compte (184,188,198,199).

#### 3.1.2.2.2 Causes mécaniques

Le comportement du fumeur peut également expliquer l'apparition prématurée de rides. Lors de la consommation, le fumeur a tendance à plisser les yeux afin d'éviter la fumée et à serrer les lèvres autour de sa cigarette. Ces mouvements musculaires répétés expliquent la localisation des « rides du fumeur » : au niveau de la patte d'oie et de la zone péribuccale. Cependant, Francès (1998) souligne le fait que ce n'est pas la cause principale de l'apparition des rides ; en effet, s'il s'agissait surtout d'une cause mécanique, on observerait les mêmes rides chez les sujets de couleur de peau noire, ce qui n'est pas le cas (184,188,198–200).

#### 3.1.2.2.3 Toxicité de la fumée inhalée

Les substances toxiques inhalées par le fumeur sont absorbées et transportées dans l'ensemble de l'organisme via la circulation sanguine. Ces substances atteignent le derme ; c'est la couche de la peau qui va subir le plus de perturbations.

- *Atteinte de la microcirculation*

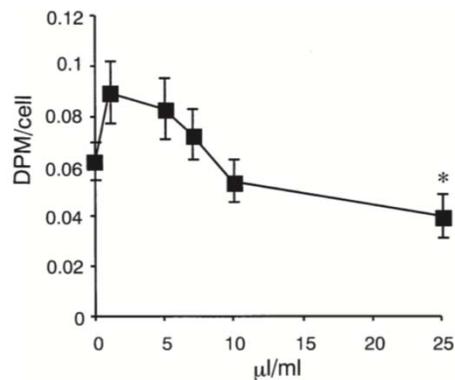
Chez le fumeur, le derme subit une ischémie locale chronique ; les mécanismes expliquant les modifications exercées sur les vaisseaux par le tabagisme sont expliqués plus loin (voir paragraphe 3.2.2.2.1 – Hypoxie tissulaire). Bien que le lien avec le vieillissement cutané

prématuré ne soit pas encore certain, la diminution de la concentration en O<sub>2</sub> au niveau des tissus contribuerait à la perturbation du métabolisme du derme (184,185,199).

- *Perturbations de la matrice extracellulaire*

La perturbation de l'homéostasie dermique serait la principale cause de l'apparition des rides chez le fumeur. Les fibres de la MEC, qui confèrent à la peau sa résistance et son élasticité, sont considérablement impactées qualitativement et quantitativement.

Dans une étude *in vitro* menée en 2000, Yin et son équipe remarquent que la quantité de collagène produit par des fibroblastes cutanés mis en culture est significativement diminuée après exposition à des extraits de fumée de tabac sous forme de solution aqueuse. Ils quantifient par Western Blot les taux de procollagènes de type I et III présents dans le surnageant ; ceux-ci sont significativement diminués par rapport aux témoins. Après traitement avec un extrait concentré à 25 µL/mL, ils observent une diminution de 40,1 % de la biosynthèse du collagène (Figure 40) (201).



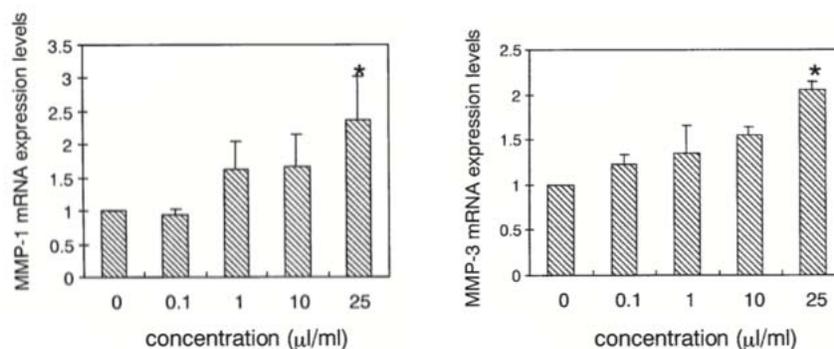
**Figure 40. Effets de l'extrait de fumée de tabac à différentes concentrations sur la biosynthèse de collagène par des fibroblastes cutanés humains en culture**

Les résultats sont exprimés en « désintégration par minute par cellule » (DPM/cell)

\* : valeur significativement différente ( $p < 0,05$ ) par rapport au groupe contrôle

Figure extraite de « Alterations of extracellular matrix induced by tobacco smoke extract », Yin et al., 2000 (201)

Dans cette même étude, ils étudient le taux des enzymes responsables de la dégradation des fibres du derme, les MMP, après exposition à des extraits de fumée de tabac. Leurs résultats montrent une augmentation significative et dose-dépendante de l'expression de l'ARN messenger (ARNm) de MMP-1 et MMP-3 (Figure 41). En revanche, l'expression de l'ARNm de TIMP-1 et TIMP-3 (inhibiteurs de MMP) reste inchangée. Par ailleurs, l'ajout d'antioxydants empêche l'augmentation des taux de MMP-1 (201).



**Figure 41. Niveaux d'expression de l'ARNm de MMP-1 et de MMP-3 en fonction de la concentration d'extrait de fumée de tabac**

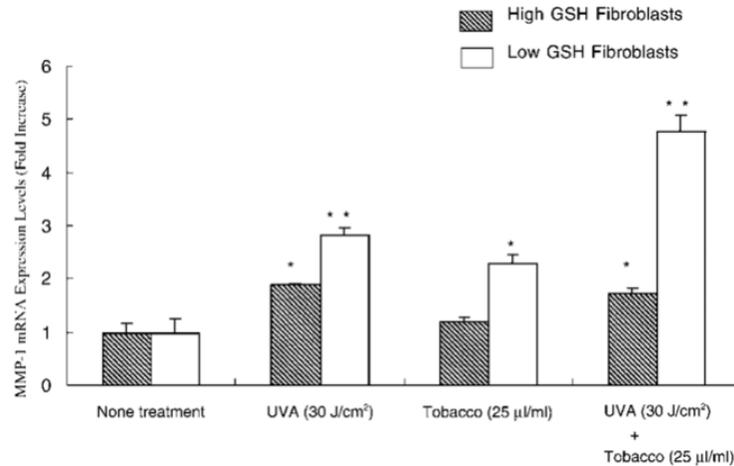
\* : valeur significativement différente ( $p < 0,05$ ) par rapport au groupe contrôle

Figure extraite de « Alterations of extracellular matrix induced by tobacco smoke extract », Yin et al., 2000 (201)

Un an plus tard, ils montrent que l'expression de MMP-1 par le fibroblaste est également augmentée de manière significative par la photo-exposition et qu'elle est maximale lorsque les UV sont associés au tabac. Ils remarquent qu'elle est moins importante dans les fibroblastes riches en glutathion (molécule antioxydante) (Figure 42). Parallèlement, ils mènent une étude auprès de 83 sujets dont les résultats indiquent que l'exposition solaire (plus de 2 heures par jour) chez un sujet fumeur plus de 35 PA multiplie par 11,4 le risque de développer des rides par rapport à un non-fumeur non exposé (202).

Une étude *in vivo* menée en 2001 confirme les résultats de Yin. Lahmann et son équipe étudient les concentrations d'ARNm de MMP-1 et TIMP-1 dans la peau de fesses de 33 sujets (14 fumeurs et 19 non-fumeurs) ; l'expression de l'ARNm de MMP-1 est significativement augmentée chez les

fumeurs par rapport aux non-fumeurs, tandis que celle de l'ARNm de TIMP-1 ne présente pas de différence significative (203).

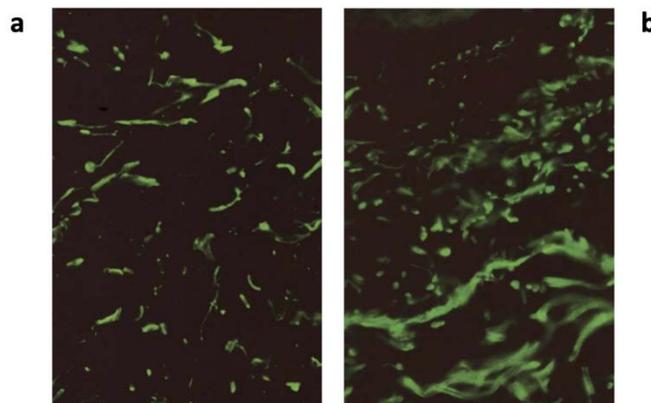


**Figure 42. Niveaux d'expression de l'ARNm de MMP-1 induit par des UVA et/ou des extraits de fumée de tabac au sein de fibroblastes riches ou pauvres en glutathion (GSH)**  
 \* ou \*\* : valeurs significativement différentes (\*  $p < 0,05$  ou \*\*  $p < 0,01$ ) par rapport au groupe contrôle  
 Figure extraite de « Skin aging induced by ultraviolet exposure and tobacco smoking : evidence from epidemiological and molecular studies », Yin et al., 2001 (202)

Les fibres élastiques du derme sont elles aussi modifiées par le tabagisme chronique ; on parle d'élastose tabagique. L'élastose cutanée correspond à l'accumulation de matériel élastique anormal au sein du derme. C'est une anomalie que l'on retrouve dans la peau photovieillie (élastose solaire ou actinique) et qui est considérée comme l'une des causes de l'apparition de rides chez le sujet photo-exposé (200). Dans l'élastose solaire, les fibres élastiques les plus touchées sont celles situées dans le derme superficiel (derme papillaire) en raison de la pénétration des UV à travers l'épiderme. En revanche, dans l'élastose tabagique, ce sont les fibres élastiques du derme profond (derme réticulaire) qui sont altérées ; tabagisme et exposition solaire associés vont donc atteindre l'ensemble des fibres élastiques du derme, d'où la présence de rides encore plus marquées (184).

Dans une autre étude *in vitro*, Yin observe une augmentation significative de la quantité d'ARNm de tropoélastine (précurseur de l'élastine) après avoir traité des fibroblastes cutanés par des extraits de fumée de cigarette et/ou des UVA (198). Kennedy réalise une étude cas-témoin regroupant 956 sujets ; selon lui, l'élastose est significativement plus importante chez les fumeurs que chez les non-fumeurs, en particulier chez les hommes (204). Des études *in vivo* ont également été menées :

- Boyd analyse la quantité de matériel élastique dans la peau du front et des joues de 17 fumeurs et 14 non-fumeurs. Les résultats montrent une quantité significativement plus élevée ( $p < 0,05$ ) d'élastose chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. Selon lui, la présence d'une source de chaleur continue (cigarette allumée) peut favoriser l'élastose tabagique (205).
- Francès réalise des biopsies sur la peau du bras de 10 fumeurs de 60 ans qu'il compare avec celle de 10 non-fumeurs du même âge. Il constate que la surface occupée par les fibres élastiques est significativement supérieure chez les fumeurs (19,11 %) que chez les non-fumeurs (9,29 %,  $p < 0,005$ ) et qu'il en est de même concernant le nombre de fibres par  $\text{mm}^2$  (4551 *versus* 3440,  $p < 0,005$ ). De plus, leur diamètre semble plus important chez les fumeurs ; les fibres élastiques se révèlent plus larges et plus fragmentées (Figure 43) (206,207).



**Figure 43. Fibres élastiques matures chez un non-fumeur (a) et chez un fumeur (b)**  
(anticorps anti-HB8, grossissement x 250)  
Figure extraite de « Vieillissement cutané environnemental », Boisnic et Branchet, 2005 (206)

L'élastose résulte de la perturbation de l'homéostasie dermique chez le sujet tabagique. Certains composants du tabac sont capables d'augmenter l'activité des polynucléaires neutrophiles (PNN) circulants, qui libèrent alors de l'élastase en quantité anormale, tandis que le taux de ses inhibiteurs (comme l' $\alpha$ 1-antitrypsine) est diminué ; la dégradation des fibres élastiques est donc plus importante. Les PNN vont également libérer des ions super-oxydes, source de stress oxydatif, capables d'activer les MMP. Parallèlement, les fibroblastes synthétisent de l'élastine altérée en grande quantité, ce qui modifie la composition du derme et donc contribue, au niveau clinique, à une perte d'élasticité de la peau (184,199,204,205).

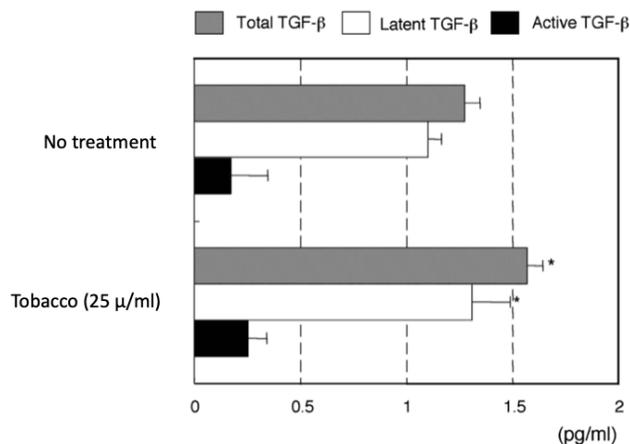
Les protéoglycanes, autres composants de la MEC, sont également altérés par le tabagisme chronique. Par exemple, le versicane, qui participe au maintien de la fermeté cutanée, est présent en moindre quantité chez le fumeur que chez le non-fumeur (188,200).

Dans ses différentes études, Yin a démontré que la fumée de tabac avait un rôle dans l'induction des MMP au sein des fibroblastes. Le déséquilibre entre la réduction de la biosynthèse de collagène et l'activité accrue des MMP malgré le taux inchangé de TIMP est en faveur de la diminution du nombre de fibres de collagène, d'élastine et de protéoglycanes. Étant donné que l'ajout d'antioxydants permet d'obtenir des taux normaux de MMP en présence d'extraits de fumée de tabac, il est probable que les enzymes soient activées par les ROS apportées au niveau du derme via la circulation (201). A cela s'ajoutent des phénomènes de *cross-linking* entre les fibres de collagène et d'élastine, dont la fréquence est augmentée chez le fumeur (176,199,206).

Pour expliquer cela, les voies de signalisation ont été étudiées. Le TGF $\beta$ 1 (transforming growth factor ou facteur de croissance transformant) est une cytokine contrôlant la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire. S'il est un puissant inhibiteur de croissance épidermique, il agit comme un facteur de croissance positif au sein du derme : il permet la biosynthèse des protéines de la MEC comme le collagène. D'abord excrété par la cellule sous forme latente, le TGF $\beta$ 1 nécessite le clivage d'une partie peptidique afin de devenir actif. Il peut alors se lier à son

récepteur (TGFR), entraînant une cascade d'activation aboutissant à la transcription des gènes cibles (198,200).

Au sein d'une culture de fibroblastes cutanés mis en contact avec des extraits de fumée de tabac, Yin mesure le taux de TGF- $\beta$ 1 en utilisant la technique ELISA. Ses résultats indiquent que le tabac augmente significativement le taux de TGF- $\beta$ 1 total ( $p < 0,05$ ). Cependant, la quantité de forme active n'est pas modifiée, seule la quantité de forme latente est augmentée (Figure 44). Par ailleurs, il remarque que l'expression de l'ARNm du TGFR de type II est diminuée de 40 % après traitement par l'extrait de fumée par rapport aux fibroblastes témoins. Parallèlement, en ajoutant du TGF- $\beta$ 1 exogène sous forme active à l'intérieur des fibroblastes, il observe que l'expression de l'ARNm de MMP-1 est considérablement diminuée. Il conclut alors que le tabac, en augmentant la forme latente non fonctionnelle du TGF- $\beta$ 1 et en diminuant la quantité de TGFR (par régulation négative), bloque la réponse du fibroblaste à la cytokine, à l'origine, entre autres, des perturbations de biosynthèse du collagène (198).



**Figure 44. L'extrait de fumée de tabac induit la forme latente du TGF- $\beta$**

\* : valeur significativement différente ( $p < 0,05$ ) par rapport au groupe contrôle

Figure extraite de « Tobacco smoke extract induces age-related changes due to modulation of TGF- $\beta$  », Yin et al., 2003 (198)

- *Effet antiœstrogénique*

Les modifications hormonales liées au tabagisme ont été démontrées depuis longtemps : infertilité, troubles menstruels, etc... L'arrivée de la ménopause chez les fumeuses est en moyenne avancée de 2 ans. Certains composants interfèrent avec le métabolisme des œstrogènes. La nicotine et ses dérivés sont capables d'inhiber l'aromatase, la dernière enzyme impliquée dans la biosynthèse des œstrogènes, en se liant vraisemblablement au niveau du site actif de l'enzyme. De plus, ils augmentent la production d'androgènes. En provoquant une hypoestrogénie, le tabagisme induit des phénomènes cutanés que l'on retrouve à la ménopause (déshydratation, perturbations de la composition de la MEC, diminution du taux de collagène), contribuant au vieillissement cutané chez la fumeuse (111,185,199,206,208,209) .

#### 3.1.2.3 Conclusion

Les mécanismes par lesquels le tabagisme induit l'apparition de rides sont complexes et aggravés par la photo-exposition (Figure 45). De nombreux chercheurs s'interrogent sur le rôle des facteurs génétiques dans la susceptibilité des fumeurs au vieillissement cutané, car tous n'y sont pas égaux. Si les premières études basées sur des scores cliniques subjectifs ont été critiquées pour leurs biais, les études plus récentes par profilométrie ou par méthodes *in vitro* et *in vivo* montrent que les conclusions de Daniell, de Model et de nombreux autres auteurs étaient fondées. Le tabagisme est un facteur de vieillissement cutané, plus encore lorsqu'il est associé aux rayonnements UV et lorsque la consommation est élevée.

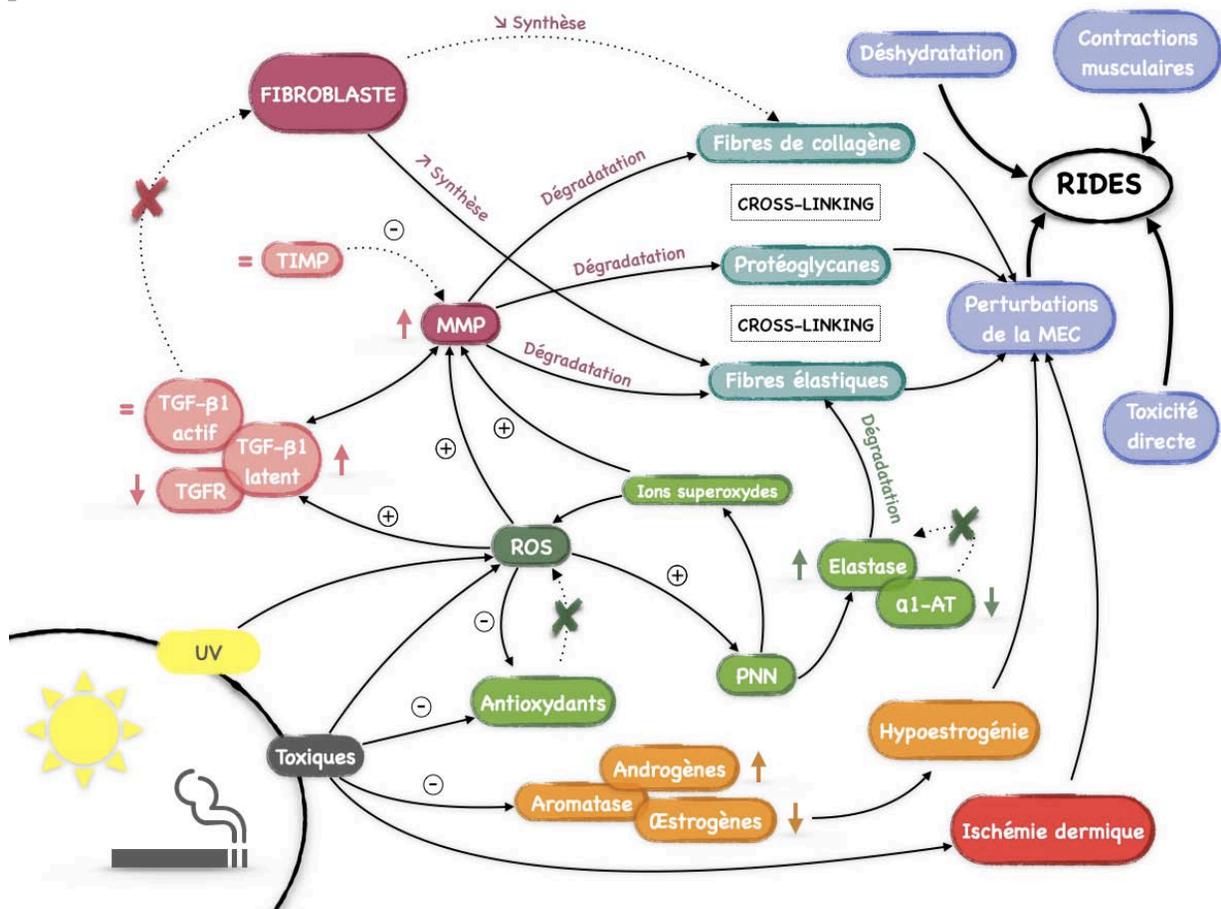


Figure 45. Principaux mécanismes du vieillissement cutané prématuré chez le sujet tabagique

### 3.2 Les troubles de la cicatrisation

#### 3.2.1 Cicatrisation physiologique

Lorsque la peau est soumise à une lésion (coupure, incision, déchirure, brûlure), elle perd son intégrité et ne peut plus assurer son rôle de barrière. On distingue les plaies superficielles, dans lesquelles seuls l'épiderme et le derme superficiel sont lésés, des plaies profondes, où l'ensemble du derme est atteint. Dans le cas des plaies superficielles, la cicatrisation se fait uniquement par réépidermisation (3). En revanche, dans les plaies profondes, les vaisseaux sanguins du derme sont touchés, menant à une hémorragie. Des mécanismes complexes et interconnectés sont rapidement mis en place afin de reformer le tissu lésé. On distingue 4 grandes phases dans le

processus de réparation, qui se suivent et se chevauchent : la phase vasculaire, la phase inflammatoire, la phase proliférative et la phase de remodelage. Ces étapes sont suivies de la phase de maturation de la cicatrice (2–4,210,211).

#### 3.2.1.1 La phase vasculaire (hémostase)

L'hémostase se met en place très rapidement lors de l'effraction cutanée afin de freiner l'hémorragie et de combler la perte de tissu. Elle est composée de 3 étapes (2,4,210,211) :

- L'hémostase primaire : en quelques secondes, une vasoconstriction des capillaires sanguins atteints est mise en place afin de limiter la perte de sang. Les plaquettes circulantes adhèrent à l'endothélium lésé puis s'agrègent entre elles par l'intermédiaire du fibrinogène pour former une barrière provisoire appelée clou plaquettaire (thrombus blanc).
- L'hémostase secondaire ou coagulation : lorsqu'un vaisseau est lésé, le facteur tissulaire présent sur la membrane plasmique des fibroblastes se retrouve en contact avec le sang ; il amorce alors la cascade de coagulation qui permet la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble. Celle-ci s'associe à la fibronectine, entre autres, pour former un réseau dans lequel vont être englobées des cellules sanguines : cela forme le caillot sanguin (thrombus rouge). Ce caillot vient renforcer le clou plaquettaire initialement formé. La coagulation est amplifiée par de nombreux facteurs libérés par les cellules endothéliales, les fibroblastes et les plaquettes.
- La fibrinolyse : afin d'éviter que le caillot ne s'étende trop, le réseau de fibrine est constamment dégradé par l'intermédiaire d'une enzyme protéolytique, la plasmine. Elle permet de le dissoudre dans sa totalité lorsque le tissu est réparé.

#### 3.2.1.2 La phase inflammatoire

L'inflammation, qui se met en place dès les premières heures après la blessure, a pour objectifs de limiter le risque d'infection par des agents pathogènes et d'éliminer les débris cellulaires afin de créer un environnement propice à la réparation tissulaire. Les macrophages résidents constituent la première ligne de défense ; ils limitent la propagation des micro-organismes grâce

à leurs capacités de phagocytose (2). Le système du complément s'active rapidement ; il permet de stimuler le système immunitaire en libérant des fragments. Ces derniers font partie des nombreux signaux qui permettent de recruter les cellules de l'inflammation : les facteurs libérés par les plaquettes, les débris cellulaires et les peptides bactériens permettent leur migration par chimiotactisme (4,211). Après la vasoconstriction rapide de la phase vasculaire se met en place une vasodilatation, permettant une augmentation de l'apport sanguin au niveau du site ; les cellules circulantes peuvent alors affluer et traverser l'endothélium des vaisseaux par diapédèse.

Les premières cellules inflammatoires à arriver sont les PNN ; 24 heures après la lésion, ils représentent 50 % des cellules présentes au niveau du site (2). En libérant des ROS et des protéases (MMP notamment), ils permettent de détruire les agents pathogènes et les débris tissulaires. De plus, en libérant divers facteurs, ils amplifient la coagulation et attirent d'autres cellules inflammatoires. La libération de MMP favorise la pénétration de ces cellules au niveau de la plaie en dégradant les fibres de la matrice (2,4,211).

Arrivent ensuite les monocytes circulants qui, une fois dans le tissu, se transforment en macrophages. Au bout de 48 à 72h après la lésion, ils sont plus nombreux que les PNN, qu'ils phagocytent une fois leur travail de détergence réalisé. Les macrophages auront un rôle important durant toutes les phases de la réparation du tissu ; leurs fonctions évolueront en fonction du microenvironnement de la lésion. Pendant la phase inflammatoire, ils exercent un rôle pro-inflammatoire via la phagocytose et la libération de certaines cytokines (IL-1, IL-6 et TNF- $\alpha$ ).

Plus tardivement, les lymphocytes apparaissent autour du 7<sup>ème</sup> jour et sont présents durant toute la phase de remodelage (2,4,211).

### 3.2.1.3 La phase proliférative

La phase proliférative débute aux environs du 3<sup>ème</sup> jour après la blessure et dure 2 à 6 semaines. Les macrophages sont au cœur des régulations qui ont lieu durant cette phase : grâce à la sécrétion de nombreux facteurs de croissance (IGF-1, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , PDGF, etc...), ils stimulent la

prolifération des fibroblastes, des kératinocytes, des cellules musculaires lisses et des cellules endothéliales (Figure 46) (2,4,211).

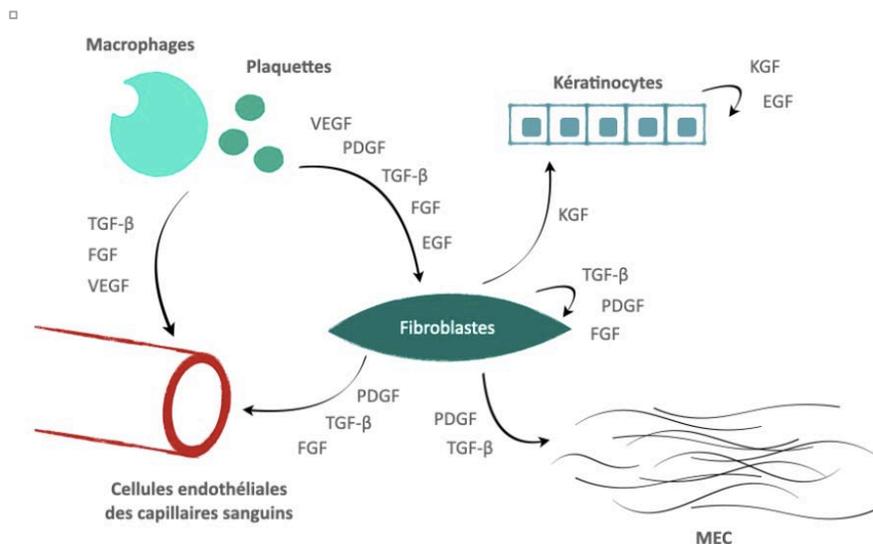
Ces dernières migrent à partir des capillaires sanguins voisins sous l'action de certains facteurs : le VEGF notamment (dont la production est stimulée par le PDGF et le TNF- $\alpha$ ) mais aussi le gradient en O<sub>2</sub>, la plaie étant une zone d'hypoxie. La migration des cellules endothéliales est par ailleurs favorisée par les MMP, qui digèrent la matrice afin de leur laisser de la place. Elles forment de nouveaux vaisseaux sanguins (néoangiogenèse) permettant l'apport de l'oxygène et des nutriments nécessaires au métabolisme des cellules impliquées dans le processus de réparation (2,4,211).

Parallèlement, des fibroblastes provenant des zones périphériques migrent au sein de la plaie, remplaçant les fibroblastes résidents qui sont morts par apoptose durant les premiers jours. Ils prolifèrent et, sous l'action de divers facteurs, se mettent à synthétiser les constituants matriciels afin de combler la plaie : de la substance fondamentale (acide hyaluronique, fibronectine) et des fibres de collagène (principalement de type III). Celles-ci sont orientées perpendiculairement à la surface et ne permettent pas encore de combler parfaitement la plaie. Cette nouvelle MEC, appelée tissu de granulation, est très riche en cellules et en vaisseaux sanguins ; le tissu saigne d'ailleurs facilement en cas de traumatisme. Au fur et à mesure que la MEC est synthétisée, le tissu s'appauvrit en fibroblastes et en vaisseaux sanguins, pour laisser place à un tissu fibreux mature, qui subira ensuite un remodelage durant la dernière phase afin de retrouver les caractéristiques du derme (2-4,211).

D'autre part, certains fibroblastes sont transformés en myofibroblastes, cellules ayant des capacités de contraction comparables à celles des cellules musculaires lisses. Ces cellules, qui apparaissent durant la première semaine et dont la population augmente progressivement les jours suivants, permettent de rapprocher les bords de la plaie. Ceci se déroule une fois que la lésion est entièrement comblée par le tissu de granulation. D'autres mécanismes participent à la

rétractation de la plaie, notamment la compaction du collagène. Au rythme d'environ 0,6 mm/jour, les berges de la plaie vont progressivement se rapprocher (2-4,210,211).

Enfin, au-dessus du tissu de granulation, le processus de réépithélialisation se met en place. Il est modulé par différents facteurs de croissance (EGF, FGF, KGF) et nécessite des conditions adéquates en termes d'humidité et de nutrition. Quelques heures seulement après la lésion, les cellules épithéliales souches de la couche basale situées au niveau des berges commencent à migrer et à se multiplier. Grâce à des modifications de leur forme et de leur contenu cytoplasmique (apparition d'un appareil microfilamentaire), elles deviennent davantage mobiles. Au bout de la 48<sup>ème</sup> heure, leur activité mitotique est maximale. Après quelques jours, la couche basale est reconstituée et forme un revêtement isolant la plaie. Les cellules épithéliales reprennent peu à peu leur forme habituelle et une fois leur fonction de kératinisation rétablie, elles se différencient pour reformer les différentes couches de l'épiderme. La colonisation de ce nouvel épiderme par les mélanocytes et les cellules de Langerhans se fait plus tardivement ; dans certaines conditions, celle des mélanocytes ne se produit pas et la cicatrice reste alors non pigmentée (3,4,210,211).



**Figure 46. Facteurs de croissances intervenant durant la phase proliférative**

*Inspiré de « Comprendre la peau : cicatrisation cutanée »,  
 annales de Dermatologie et de Vénérologie n°132, 2005 (4)*

#### 3.2.1.4 La phase de remodelage

La phase de remodelage est l'étape la plus longue, elle s'étale sur plusieurs mois. Lorsque la plaie est refermée, les myofibroblastes meurent par apoptose. Peu à peu, le tissu de granulation se raréfie en macrophages et fibroblastes. L'expansion des capillaires sanguins s'interrompt et le réseau vasculaire s'organise. Les principaux acteurs de la phase de remodelage sont les MMP, les TIMP et d'autres protéases que synthétisent les fibroblastes. En digérant et resynthétisant les divers composants de la MEC, ils permettent la naissance d'un nouveau derme : la matrice s'enrichit en collagène, dont le type III est progressivement remplacé par le type I, en fibres élastiques et en protéoglycanes. Les fibres de collagène s'orientent parallèlement à la surface et s'épaississent (2,4,210,211).

Pendant les mois qui vont suivre, l'activité des MMP et des TIMP va progressivement diminuer, au fur et à mesure que le remodelage progresse. Lorsque la cicatrice arrive à maturité, le derme a recouvré environ 80 % de sa résistance à la traction ; en effet, une cicatrice sera toujours moins résistante et élastique que la peau normale (3,4,211). L'état final d'une cicatrice n'apparaît que 6 à 12 mois après la lésion. Une cicatrice normale est plane, blanche, souple, indolore et fine (3).

#### 3.2.1.5 Les facteurs de croissance impliqués dans le processus de cicatrisation

Comme décrit précédemment, les facteurs de croissance synthétisés par les fibroblastes, les plaquettes et les macrophages ont des rôles multiples durant toutes les phases de la réparation tissulaire. Le Tableau 8 énumère leurs principales sources et leurs fonctions au cours des différentes étapes.

Facteurs de croissance		Principales sources	Fonctions dans le processus de cicatrisation
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i> (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)	Plaquettes PNN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimule l'angiogenèse dans le tissu de granulation</li> </ul>
FGF	<i>Fibroblast growth factor</i> (facteur de croissance des fibroblastes)	Fibroblastes Cellules endothéliales CML Macrophages	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimule la prolifération des fibroblastes et des cellules épithéliales</li> <li>• Stimule l'angiogenèse</li> <li>• Stimule la formation de la matrice</li> <li>• Stimule la rétractation de la plaie</li> </ul>
KGF	<i>Keratinocyte growth factor</i> (facteur de croissance des kératinocytes)	Fibroblastes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimule la prolifération des kératinocytes</li> </ul>
EGF	<i>Epidermal growth factor</i> (facteur de croissance épidermique)	Plaquettes Macrophages Kératinocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimule la différenciation, la migration et l'adhésion des kératinocytes</li> <li>• Stimule la formation du tissu de granulation</li> </ul>
PDGF	<i>Platelet-derived growth factor</i> (facteur de croissance dérivé des plaquettes)	Plaquettes Fibroblastes Macrophages Cellules endothéliales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimule l'activité mitotique des CML, des cellules endothéliales et des fibroblastes</li> <li>• Stimule la prolifération des fibroblastes</li> <li>• Attire par chimiotactisme les PNN et les fibroblastes</li> <li>• Participe au métabolisme du collagène</li> </ul>
TGF-β	<i>Transforming growth factor-β</i> (facteur de croissance transformant)	Plaquettes Macrophages Fibroblastes PNN Kératinocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimule l'activité mitotique des CML et des fibroblastes</li> <li>• Attire par chimiotactisme les macrophages</li> <li>• Stimule l'angiogenèse (indirectement)</li> <li>• Participe au métabolisme du collagène</li> </ul>
IL-1	Interleukine-1	Macrophages Lymphocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Attire par chimiotactisme les PNN</li> <li>• Stimule la prolifération des fibroblastes</li> </ul>
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i> (facteur de nécrose tumorale)	Macrophages Mastocytes Lymphocytes T	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimule la prolifération des fibroblastes</li> </ul>
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor-1</i> (facteur de croissance apparenté à l'insuline)	Fibroblastes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimule la prolifération des fibroblastes</li> <li>• Stimule la synthèse de collagène et de certains protéoglycanes</li> </ul>

**Tableau 8. Facteurs de croissance impliqués dans le processus de cicatrisation**

*PNN : polynucléaires neutrophiles ; CML : cellules musculaires lisses*

*D'après « Basic science of wound healing », Enoch et Leaper, 2005 (211)*

### 3.2.2 Cicatrisation chez le sujet tabagique

Chez le fumeur, il a été démontré que le processus de cicatrisation pouvait être altéré, en particulier après une plaie chirurgicale. La vitesse et la qualité de la cicatrisation sont réduites et les complications post-opératoires sont plus fréquentes : infection, nécrose, ouverture de la plaie, etc... Elles imposent des séjours hospitaliers plus longs (2 à 3 jours de plus pour une chirurgie majeure) et des interventions chirurgicales plus nombreuses, augmentant le coût global des soins (212,213). Outre les complications concernant la cicatrisation, le tabagisme augmente de 20 % le

risque de mortalité et multiplie par 2 à 3 le risque de transfert en réanimation et de complications infectieuses et coronariennes (213,214). L'arrêt du tabagisme est donc préconisé avant toute intervention. Des études ont été menées afin d'observer l'impact de la fumée de cigarette sur le processus physiologique de cicatrisation, tandis que d'autres auteurs se sont interrogés sur la durée de sevrage pré et postopératoire favorable à une meilleure cicatrisation.

### 3.2.2.1 Le retard de cicatrisation chez les fumeurs

Les premières études concernant la cicatrisation chez les fumeurs remontent à 1977, avec la publication d'un article de Mosely et Finseth sur les effets potentiels des composants de la fumée de cigarette sur la cicatrisation des plaies de la main (215,216).

Dans une étude rétrospective menée en 2003, Manassa et *al.* ont regroupé les dossiers de 132 patients ayant subi une abdominoplastie au cours des 5 années précédentes. Ils ont pris en compte divers paramètres (âge, IMC, etc...) et ont interrogé les patients par téléphone au sujet de leurs habitudes tabagiques au moment de l'opération. 53,8 % des patients étaient fumeurs et consommaient en moyenne 18,4 cigarettes par jour. Après avoir recueilli ces informations, ils ont étudié le nombre d'interventions postopératoires pour complications (infection, nécrose, desquamation). Leurs résultats montrent que 47,9 % des fumeurs ont présenté des problèmes de cicatrisation, notamment une ouverture de la plaie (déhiscence), apparaissant chez seulement 14,8 % des non-fumeurs (différence significative,  $p < 0,01$ ) (212,216,217).

En 2007, Bartsch et *al.* ont suivi 50 patientes admises pour réduction mammaire. Parmi elles, 25 étaient fumeuses. Afin d'objectiver la consommation de tabac, le taux urinaire de cotinine, le métabolite majoritairement retrouvé dans les urines, a été mesuré en préopératoire et 4 jours après l'opération. Les cicatrices ont ensuite été évaluées après le 10<sup>ème</sup> jour postopératoire : les plaies sécrétantes, instables, inflammées ou nécrotiques nécessitant un pansement ont été classées comme des altérations de la cicatrisation. Celles-ci sont apparues chez 10 des 25 fumeuses (40 %) et 4 des 25 non-fumeuses (16 %). En outre, les fumeuses présentant une altération de la cicatrisation étaient celles ayant montré les taux de cotinine urinaires pré et

postopératoires les plus élevés (différence significative avec les fumeuses ayant une cicatrice régulière) (218).

Entre 1997 et 2006, dans un hôpital de Nouvelle-Zélande, Abbas et Hill ont regroupé les dossiers de 52 patients ayant subi une chirurgie abdominale suivie d'un retour au bloc opératoire après ouverture de la plaie. Chaque patient a été jumelé avec deux témoins ayant subi le même type d'intervention la même année. Les chercheurs ont ensuite recueilli les informations concernant la consommation tabagique des 52 patients et des 104 témoins. Leurs résultats montrent que le taux d'ouverture de plaie était plus fréquent chez les fumeurs (20 PA) que chez les non-fumeurs (46 % *versus* 16 %,  $p = 0,0002$ ,  $RR = 3,7$ ) (219).

Parmi de nombreuses autres recherches menées, ces études démontrent que le tabagisme est un facteur de risque de mauvaise cicatrisation de plaies chirurgicales.

#### 3.2.2.2 Tabagisme et cicatrisation altérée : les mécanismes

Les mécanismes par lesquels la fumée de cigarette perturbe le processus de cicatrisation sont multiples et ne sont pas encore tous connus. Le principal mécanisme mis en cause est l'hypoxie tissulaire.

##### 3.2.2.2.1 Hypoxie tissulaire

Trois composants semblent jouer un rôle majeur :

- La nicotine : elle stimule le système sympathique et la libération de catécholamines ; il s'ensuit une vasoconstriction périphérique. Via le système d'adénylate cyclase, les catécholamines induites par la nicotine activent l'agrégation plaquettaire ; le taux de formation de fibronectine et donc la viscosité du sang augmentent. La formation du caillot et la vasoconstriction diminuent le débit sanguin local et la perfusion des tissus (212,216,220–222). De façon contradictoire, certains auteurs soutiennent que la nicotine ne jouerait qu'un faible rôle dans la vasoconstriction induite par le tabagisme (223,224).

- Le CO : la formation de HbCO entraîne une hypoxémie et diminue la disponibilité de l'O<sub>2</sub> pour les tissus (216,220).
- Le HCN : en inhibant le système enzymatique, il empêche le métabolisme cellulaire de l'O<sub>2</sub> (216,220).

En outre, les composants de la fumée de cigarette interfèrent avec la prolifération des érythrocytes ; en la diminuant, ils réduisent la disponibilité de l'O<sub>2</sub>, aggravant l'hypoxie (220). En agissant sur la microcirculation, le tabagisme réduit les apports essentiels au derme. En perturbant son homéostasie, il est à l'origine de la désorganisation des régulations cellulaires qui ont lieu lors du déroulement de la cicatrisation. Toutes les étapes sont impactées (212,216,220).

#### 3.2.2.2.2 Modifications des fonctions du système immunitaire

La fumée de tabac interfère avec la fonction et l'activité des cellules inflammatoires et immunitaires. Par exemple, la quantité de leucocytes dans le sang périphérique est environ 20 à 25 % plus élevée chez le sujet tabagique chronique que chez le non-fumeur (220). En 2000, Van Eeden et Hogg ont mesuré la libération de PNN par la moelle osseuse chez 38 fumeurs (consommant en moyenne 23 PA) et 15 non-fumeurs ; la quantité totale de leucocytes ( $6,8 \cdot 10^9$  versus  $5,3 \cdot 10^9$ ,  $p < 0,0001$ ) et de PNN ( $4,2 \cdot 10^9$  versus  $3,2 \cdot 10^9$ ,  $p < 0,003$ ) était significativement plus élevée chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (225). Cette augmentation concourt à l'état inflammatoire chronique que l'on retrouve chez le fumeur mais ne contribue pas une réponse adaptée du système immunitaire en cas d'infection ; en effet, les fonctions de ces cellules sont modifiées par les divers composants de la fumée de cigarette.

En 2004, Sørensen et ses collaborateurs ont mesuré les taux dits d'explosion oxydative (libération de ROS ayant lieu lors de la phagocytose et permettant de neutraliser les agents infectieux) des PNN et des monocytes chez des fumeurs et des non-fumeurs. Leurs résultats montrent que l'explosion oxydative est significativement plus faible chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (réduite de 50 % pour les PNN et de 68 % pour les monocytes,  $p < 0,05$ ). Par ailleurs, la chimiotaxie de ces deux types cellulaires est également modifiée par le tabagisme (226).

Dans leur article publié en 2008, Mehta et *al.* rapportent les mécanismes par lesquels la fumée de tabac a une action anti-inflammatoire et immunosuppressive (227) :

- La capacité de phagocytose des PNN de sujets non-fumeurs est diminuée lorsqu'ils sont mis en contact avec de la nicotine ;
- L'interaction entre les divers composants, notamment la nicotine, et les lymphocytes T rend ces derniers insensibles (état d'anergie) ;
- L'activité cytotoxique des lymphocytes NK est plus faible chez les fumeurs ;
- Les goudrons, de par leurs composés phénoliques, inhibent la prolifération des lymphocytes.

Misery publie en 2004 les effets de la nicotine sur le système immunitaire : outre son interaction directe avec les lymphocytes T, elle diminue la prolifération des macrophages et inhibe la libération d'enzymes et d'ions superoxydes par les PNN (221).

La phase inflammatoire du processus de cicatrisation est donc largement impactée, ainsi que tout ce qui découle de l'activité de ces cellules : la libération de ROS et de MMP par les PNN, la phagocytose des bactéries et des débris par les macrophages mais aussi l'activité de tous les facteurs de croissance qu'ils sécrètent. Chez le sujet tabagique, la phase inflammatoire ne permet plus de lutter efficacement contre la prolifération des micro-organismes ni de favoriser un microenvironnement propice à la réparation du tissu.

#### 3.2.2.2.3 Altérations des fonctions des fibroblastes

Tout comme les cellules immunitaires, les fonctions des fibroblastes sont également affectées par le tabagisme. Les différents composants, en particulier la nicotine, réduisent la prolifération de ces cellules (220,221). Même à de faibles niveaux d'exposition, l'apport de ROS via la fumée modifie la morphologie et la mobilité des fibroblastes ; leur cytosquelette et les molécules d'adhésion cellulaires sont altérés. S'ajoute à cela un défaut de chimiotaxie qui ne permet plus aux fibroblastes environnants de migrer correctement vers le site de la plaie lors de la phase proliférative (212,220,228). De plus, la fumée stimule la production et l'activation de certaines protéines favorisant la survie cellulaire (protéines de choc thermique) ; les fibroblastes anormaux

ne sont pas éliminés et forment un tissu fibreux anormal qui s'accumule progressivement, ralentissant le processus de cicatrisation (228).

Le rôle des fibroblastes lors des phases de prolifération et de remodelage s'en trouve profondément altéré. La libération des facteurs de croissance permettant d'orchestrer le processus de cicatrisation (vu précédemment dans le Tableau 8) est réduite, de même que la synthèse de collagène nécessaire à la formation du tissu de granulation. A l'inverse, les taux de MMP sont augmentés tandis que ceux des inhibiteurs TIMP restent inchangés (comme expliqué précédemment dans le paragraphe 3.2.2.3 – Toxicité de la fumée inhalée), perturbant la phase de remodelage du néoderme (221,229).

Dans une étude prospective menée en 1998, Jorgensen et son équipe étudient la synthèse de collagène chez 19 fumeurs (20 cigarettes/jour) et 18 non-fumeurs. Ils mesurent la quantité de protéines totales et de collagène mature (exprimé en hydroxyproline, la molécule de base du collagène) dans un modèle de cicatrisation qu'ils ont implanté pendant 10 jours par voie sous-cutanée chez les 37 sujets. Si la quantité des autres protéines est équivalente dans les deux groupes, le taux d'hydroxyproline est 1,8 fois supérieur chez les non-fumeurs ( $p < 0,01$ ), ce qui démontre une altération spécifique de la synthèse de collagène chez les fumeurs (230).

Le déséquilibre entre la diminution de la synthèse et l'augmentation de la dégradation des fibres de collagène ralentit la formation du tissu de granulation. Après la phase de remodelage, le nouveau derme est fragilisé par ce manque de collagène (sa résistance à la traction est moindre), ce qui peut favoriser une ouverture de la plaie (212).

#### 3.2.2.2.4 Altérations de la réépithélialisation

La fumée de tabac a un effet négatif sur le processus de réépithélialisation, en particulier via la nicotine ; en effet, les kératinocytes possèdent de très nombreux récepteurs nicotiques au niveau de leur surface membranaire (221). D'après Smith et Fenske, la libération de catécholamines faisant suite à l'activation du système sympathique par l'inhalation de fumée

favorise la formation de chalcones, molécules inhibitrices de la division cellulaire par blocage du cycle mitotique (231). La nicotine elle-même a des effets inhibiteurs sur la migration et la différenciation des kératinocytes (221). La diminution de la production des facteurs de croissance par les fibroblastes (KGF, FGF, EGF) retarde la migration et la prolifération des kératinocytes à partir des berges de la plaie. La reconstitution de l'épiderme est donc ralentie. Par ailleurs, comme le montre l'étude de Sørensen et *al.* (2009), la PIE est significativement plus importante chez le fumeur que chez le non-fumeur (17,20 g/cm<sup>2</sup> versus 13,89 g/cm<sup>2</sup>, p < 0,01 ; PIE mesurée 7 jours après une blessure), signant un défaut de l'intégrité de la barrière épidermique (229).

### 3.2.2.3 Le sevrage tabagique pré et postopératoire

En 2005 et en 2016, un groupe d'experts, regroupant la SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation), l'OFT (Office Français de prévention du Tabagisme) et l'association Française de Chirurgie, a publié des recommandations sur la prise en charge du tabagisme en période périopératoire en se basant sur une analyse de la littérature : avant une intervention, tout patient doit être questionné sur son statut tabagique et, s'il est fumeur, informé du sur-risque de complications en fonction du type de chirurgie qu'il va subir. L'équipe médicale doit lui conseiller l'arrêt, peut initier la prise en charge comportementale et par substitution nicotinique ou l'orienter vers un tabacologue. Le médecin traitant ainsi que le pharmacien d'officine ont pour rôle de motiver le patient fumeur en attente d'une opération à l'arrêt du tabac et d'en souligner l'importance (213,214). Plusieurs essais cliniques randomisés ont été menés pour déterminer le temps idéal de sevrage tabagique : selon Møller, un sevrage 6 à 8 semaines avant l'intervention permet de réduire la morbidité postopératoire (232) ; selon Sørensen, le taux d'infection de la cicatrice est significativement diminué après 4 semaines d'arrêt (233). La SFAR, après analyse des différentes études, recommande l'arrêt à n'importe quel moment avant l'intervention : « Un arrêt du tabagisme 6-8 semaines avant l'intervention entraîne la disparition du risque de complications opératoires dues au tabac. Un arrêt plus proche de l'intervention, 3-4 semaines avant, apporte sur tous les paramètres opératoires un bénéfice. Un arrêt moins de 3 semaines avant l'intervention est bénéfique [...]. Sur le plan physiopathologique, l'arrêt complet du tabac devrait être bénéfique même à 48 heures d'une intervention » (213,214).

Plus récemment, dans un article publié en janvier 2020, l'OMS recommande l'arrêt du tabac au moins 4 semaines avant une opération chirurgicale (234). Il est également conseillé de maintenir le sevrage en post-opératoire afin d'obtenir de meilleurs résultats à long terme ; la SFAR recommande la transmission d'un courrier au médecin traitant lors de la sortie d'hospitalisation afin d'organiser le suivi (213,214).

### 3.2.2.4 Conclusion

Avec ses plus de 5000 composants, la fumée de cigarette nuit aux différentes étapes de cicatrisation, en favorisant une hypoxie tissulaire, en modifiant les fonctions des cellules et en perturbant les régulations orchestrées par les facteurs de croissance (Figure 47).

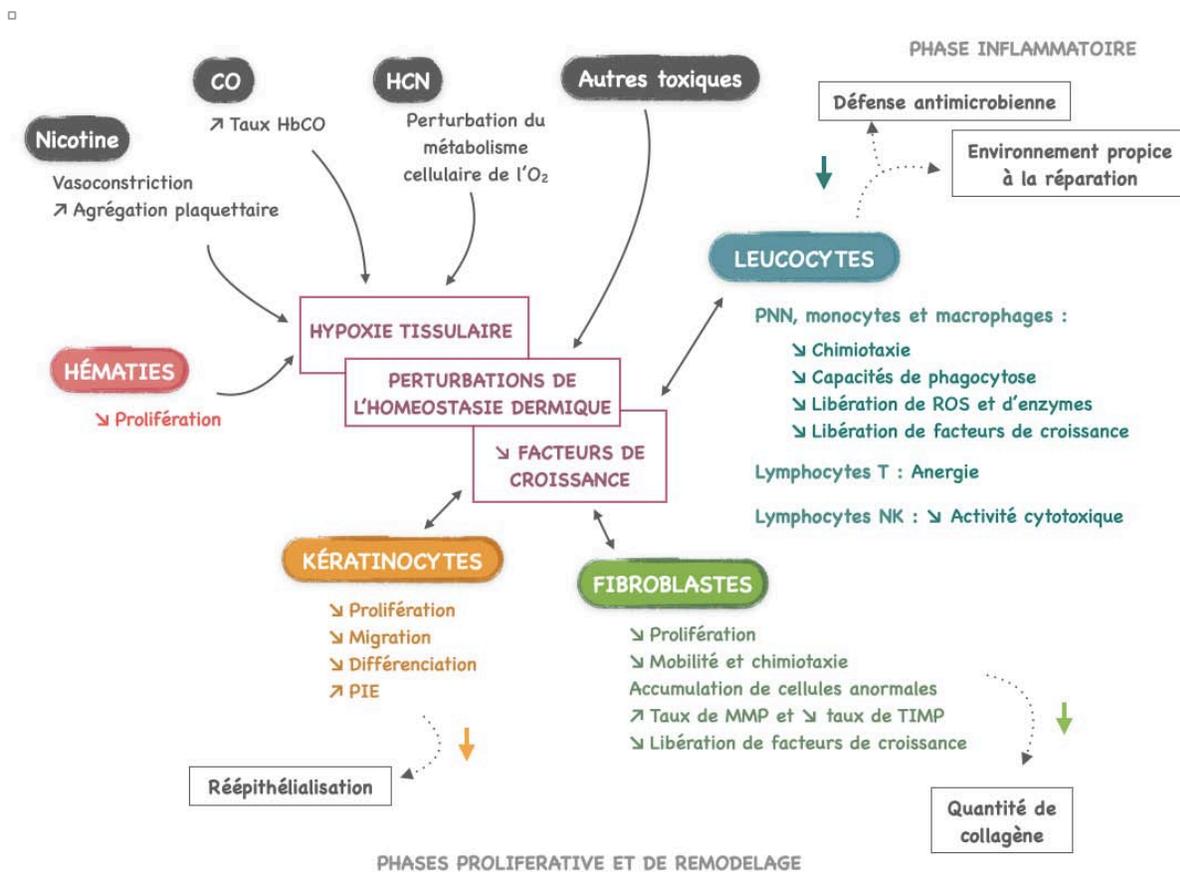


Figure 47. Tabagisme et cicatrisation altérée : schéma récapitulatif

Si pour de nombreux auteurs, la nicotine est l'un des principaux agents incriminés, d'autres ont montré qu'utilisée seule, en local et à faible concentration, elle favoriserait paradoxalement la cicatrisation d'une plaie en accélérant l'angiogenèse grâce aux récepteurs nicotiques situés sur les cellules endothéliales. D'autres études à ce sujet pourraient éventuellement conduire à l'utilisation de la nicotine en topique comme traitement des plaies (216,223).

Par ailleurs, la majorité des études menées concernent les plaies aiguës. Peu d'études permettent d'établir un lien entre le tabagisme et l'aggravation d'une plaie chronique (ulcères, escarres). Cependant, les mécanismes étant similaires, il semble justifié de penser que l'arrêt du tabagisme pourrait améliorer l'état des plaies chroniques chez les fumeurs. De plus, l'odorat et le goût que retrouve un patient arrêtant de fumer peuvent améliorer ses apports nutritionnels, ce qui est propice à une cicatrisation plus rapide (220).

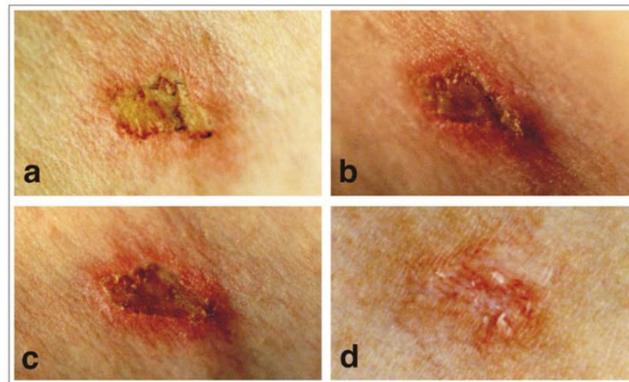
En 2013, Webb et ses collaboratrices ont mené un sondage auprès de patients fumeurs attendant leur intervention et ont rapporté que peu d'entre eux avaient connaissance des effets du tabagisme sur les complications post-opératoires (moins de 40 %) (235). Aujourd'hui, des recommandations simples sont à disposition des cliniciens pour qu'elles soient plus facilement mises en place auprès du patient (214). Les conseils du médecin traitant seraient davantage suivis que ceux du personnel hospitalier (235) ; le rôle du pharmacien d'officine semble donc tout aussi important pour renseigner, motiver et accompagner le patient. La période péri-opératoire est un moment propice à l'arrêt définitif du tabac ; c'est pour le patient l'occasion de modifier ses habitudes de vie.

### 3.3 Autres lésions

#### 3.3.1 Brûlures

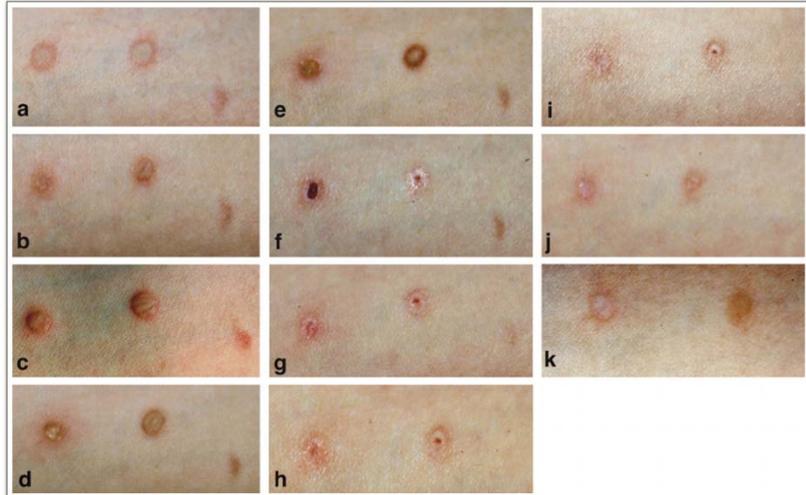
Il peut arriver que l'extrémité incandescente d'une cigarette entre accidentellement en contact avec la peau. Par mégarde, cela peut arriver au fumeur lui-même ou à une tierce personne et bien souvent aux enfants, lorsqu'ils restent à proximité d'un adulte en train de fumer. Le réflexe douloureux étant immédiat, le temps de contact est très court et la brûlure n'est que superficielle.

Elle présente une forme irrégulière, mal définie, et on peut voir apparaître une rougeur, un gonflement, parfois une cloque (Figure 48). Une brûlure accidentelle avec une cigarette n'est jamais une brûlure de troisième degré, sauf dans le cas où la personne est dans un état de conscience réduit (toxicomane, sujet fortement alcoolisé, sujet ayant pris un hypnotique) et où les réflexes sont largement diminués (236).



**Figure 48. Brûlure de cigarette accidentelle au niveau du cou (deuxième degré)**  
*Photographies prises 2 jours (a), 3 jours (b), 4 jours (c) et 16 jours (d) après l'accident*  
*Figure extraite de « Cigarette burns in forensic medicine », Faller-Marquardt et al., 2008 (236)*

Cependant, la plupart des brûlures de cigarette ne sont pas de nature accidentelle. Elles relèvent malheureusement bien souvent de violences, de maltraitance ou de brûlures auto-infligées (problèmes émotionnels, troubles de la personnalité, schizophrénie). Elles sont souvent multiples et on peut en retrouver sur des parties du corps protégées par des vêtements, contrairement aux brûlures non intentionnelles qui se trouvent sur des zones découvertes. Dans ce cas, la cigarette étant écrasée ou fermement maintenue sur la peau, le temps de contact est tel qu'il entraîne une brûlure du troisième degré. La brûlure est ronde, poinçonnée, avec des bords colorés et mesure 5 à 10 mm de diamètre (Figure 49). La formation d'une cloque se produit par la suite et le temps de cicatrisation est important (plusieurs semaines) (236).



**Figure 49. Brûlures de cigarette auto-infligées (premier, deuxième et troisième degrés) sur l'avant-bras**  
*Photographies prises 1 heure (a), 19 heures (b), 3 jours (c), 4 jours (d), 7 jours (e), 15 jours (f),  
 22 jours (g), 4 semaines (h), 5 semaines (i), 6 semaines (j) et 4 mois (k) après les blessures*  
*Figure extraite de « Cigarette burns in forensic medicine », Faller-Marquardt et al., 2008 (236)*

### 3.3.2 Xanthonychie et xanthochromie

L'un des signes particulièrement visibles que l'on peut parfois repérer chez un fumeur est la coloration jaunâtre de ses doigts (xanthochromie) et de ses ongles (xanthonychie) (Figure 50). Très peu d'études ont été menées à ce sujet et à ma connaissance, les mécanismes ne sont pas clairement expliqués. Généralement appelées « taches de nicotine », elles seraient plutôt causées selon certains auteurs par la combustion des goudrons (la nicotine étant incolore) (237). Directement en contact avec la cigarette, la peau des doigts et la plaque des ongles sont exposées aux toxiques contenus dans la fumée secondaire (238). Dans les années 1960, ce fut d'ailleurs un argument en faveur de l'innocuité du tabagisme : pourquoi aucune tumeur n'a-t-elle été décrite dans cette zone pourtant fortement exposée ? Pour y répondre, les chercheurs ont avancé l'hypothèse d'une sensibilité différente des organes aux agents cancérogènes. Quelques années plus tard, on pensait pouvoir utiliser la coloration des ongles comme un outil permettant de suspecter une tumeur pulmonaire (237).

Selon Verghese (1990), le tabagisme affecte la morphologie de l'ongle, sa couleur mais aussi sa croissance, qui est ralentie. Chez les fumeurs de longue date, la pulpe peut s'atrophier et causer une courbure progressive de l'ongle (238). En 2012, John a étudié les mains d'une cinquantaine de fumeurs qui présentaient au moins une tache. L'index était taché chez presque tous les sujets (93,8 %), mais le pouce et le majeur l'étaient aussi fréquemment. Pour deux tiers d'entre eux, ces taches étaient présentes depuis plus de dix ans et pour tous depuis plus d'un an ; il s'agit d'un phénomène stable dans le temps (237).

Cette lésion facilement repérable peut être l'occasion pour un professionnel de santé d'engager la discussion avec le fumeur concernant sa consommation.



**Figure 50. Taches digitales observées chez un fumeur de 70 ans (80 PA)**  
*Figure extraite de « Les taches digitales induites par la consommation de cigarette : un indice simple de maladies liées au tabac ? », John, 2012 (237)*

Chez un fumeur présentant une xanthonychie qui arrête brutalement le tabac (par exemple, après un accident vasculaire cérébral), on observe généralement une démarcation lorsque ses ongles poussent : la partie proximale de l'ongle a une coloration rose normale (Figure 51). On peut dater l'arrêt de la consommation, la vitesse de pousse étant en moyenne de 0,1 mm par jour pour les ongles de la main. Ce phénomène s'appelle l'ongle arlequin (238).

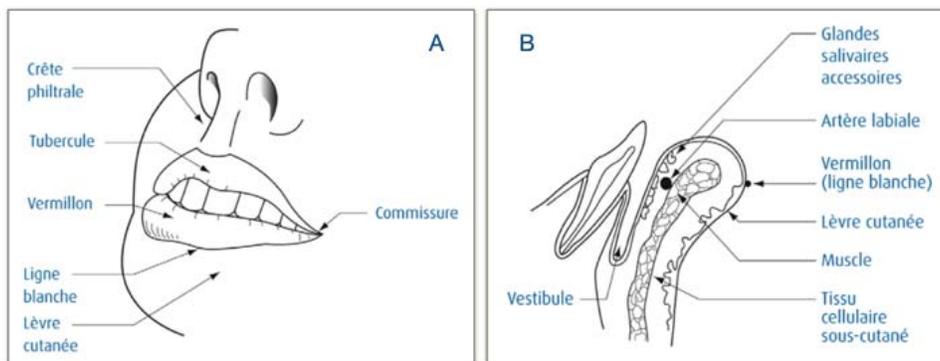


**Figure 51. Ligne de démarcation entre l'ongle distal taché et le nouvel ongle proximal rose**  
*Figure extraite de « The harlequin nail : a marker for smoking cessation », Verghese et al., 1990 (238)*

### 3.3.3 Lésions labiales

Les lèvres sont un tissu particulier de notre revêtement : il s'agit d'une zone cutanéomuqueuse. Fortement exposées chez le fumeur puisqu'elles sont directement en contact avec la cigarette, elles peuvent être le siège de lésions plus ou moins graves.

Les lèvres (Figure 52) sont formées de trois zones différentes : une partie cutanée (externe) riche en follicules pilo-sébacés, une partie semi-muqueuse (le vermillon, zone de contact des deux lèvres) et une partie muqueuse (interne) riche en glandes salivaires. Très innervées, les lèvres font partie des zones les plus sensibles du corps humain. Elles sont également très vascularisées et reposent sur un ensemble de muscles (168,239).



**Figure 52. Anatomie des lèvres (A) et coupe sagittale de la lèvre inférieure (B)**  
*Figures extraites de « Carcinome des lèvres », Ben Slama, 2009 (239)*

### 3.3.3.1 Leucoplasie des lèvres

Une leucoplasie est une affection chronique des muqueuses à risque de transformation maligne. Il s'agit d'une hyperkératose : la partie superficielle de l'épithélium se transforme en couche cornée ; cela forme une plaque blanche non détachable et résistante au grattage. Il existe différentes formes de leucoplasies buccales, d'aspects cliniques divers (homogènes ou non) et avec différents taux de dégénérescence maligne (notamment en fonction de leur localisation). Elles sont le plus souvent d'origine tabagique (plus de 80 % des patients atteints sont fumeurs) ou éthylique (239–241).

La leucoplasie labiale du fumeur (Figure 53) est caractérisée de « leucoplasie en pastille » ; elle est située sur la lèvre inférieure, à l'emplacement habituel de la cigarette, et quelques fois en regard sur la lèvre supérieure (239,240). Elle peut dans certains cas se transformer en tumeur maligne, le plus fréquemment en carcinome épidermoïde.



**Figure 53. Leucoplasie tabagique**

*Figure extraite de « Carcinome des lèvres », Ben Slama, 2009 (239)*

### 3.3.3.2 Chéilite tabagique

La chéilite ou labialite est une inflammation de la lèvre. On distingue les chéilites spongiotiques (dues à une macération ou à une allergie) des chéilites kératosiques. Ces dernières peuvent être d'origine iatrogène (traitement par isotrétinoïne) ou pathologique (lupus érythémateux) mais

sont le plus souvent d'origine tabagique ou actinique (exposition solaire). Tout comme la leucoplasie, une chéilite tabagique est une lésion kératinisée qui peut progressivement se transformer en tumeur maligne. Cliniquement, elle ressemble à une leucoplasie : c'est une plaque blanchâtre, ronde ou ovale, de la taille d'une pièce de 10 centimes d'euros et située à l'endroit où la cigarette est positionnée. On retrouve un léger œdème, des fissures et une desquamation plus ou moins importante. Cette lésion, qui évolue elle aussi sur plusieurs années, peut s'épaissir et parfois s'ulcérer, faisant craindre l'apparition d'une tumeur maligne ; dans ce cas aussi, il s'agit le plus souvent d'un carcinome épidermoïde (242,243).

### 3.3.3.3 Mélanose tabagique

La mélanose tabagique ou mélanose du fumeur correspond à une hyperpigmentation brune, diffuse, que l'on peut retrouver sur n'importe quelle zone de la cavité buccale (le plus souvent au niveau des gencives) ainsi qu'au niveau des lèvres (Figure 54). L'intensité et la taille des pigmentations est dose-dépendante et les taches disparaissent à l'arrêt du tabac. Cette lésion n'a pas de potentiel malin. L'apparition de ces taches est secondaire à une hyperactivité des mélanocytes qui serait induite par la nicotine. Histologiquement, des dépôts de mélanine au niveau des couches profondes de l'épiderme et dans le tissu sous-conjonctif ont été observés au microscope chez des patients atteints. Selon plusieurs auteurs, cette mélanine assure un rôle protecteur en se liant aux radicaux libres et aux substances polycycliques pour les inactiver (244–246).



**Figure 54. Mélanose tabagique : pigmentation diffuse de la muqueuse labiale**  
*Figure extraite de « Pigmentations de la muqueuse buccale », Fricain et Sibaud, 2017 (244)*

## 4 Le tabagisme, facteur de risque et facteur aggravant de dermatoses

Par ses effets directs sur l'épiderme et indirects via la circulation sanguine, la fumée de cigarette perturbe l'homéostasie cutanée. En interférant avec les différents composants du derme et de l'épiderme, le tabagisme peut-il augmenter le risque de développer certaines maladies cutanées ? Peut-il aggraver une dermatose déjà présente ? Dans la quatrième partie de cette thèse seront évoquées certaines pathologies dermatologiques pour lesquelles des études ont permis d'évaluer l'implication du tabagisme dans leur développement.

### 4.1 Maladies inflammatoires cutanées

#### 4.1.1 Acné vulgaire

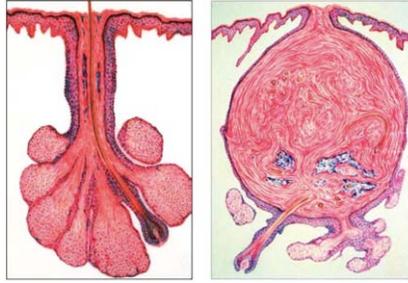
##### 4.1.1.1 La pathologie

- *Épidémiologie*

L'acné vulgaire est la dermatose la plus répandue : dans sa forme clinique la plus légère, elle touche entre 80 et 95 % de la population, préférentiellement les adolescents (12 à 16 ans) et les jeunes adultes. Elle peut parfois se manifester beaucoup plus tôt, entre 7 et 9 ans, mais aussi plus tard au cours de l'âge adulte ; après 25 ans, elle peut toucher jusqu'à 40 % des adultes, en particulier les femmes (247–249).

- *Clinique et physiopathologie*

C'est une pathologie inflammatoire chronique multifactorielle et aux formes diverses, de gravité plus ou moins importante. L'étiologie est complexe et s'articule autour de l'inflammation chronique du follicule pilo-sébacé (Figure 55) qui évolue par poussées (250). L'acné se manifeste donc sur des zones corporelles qui en sont riches : le visage, les épaules, le dos et le thorax.

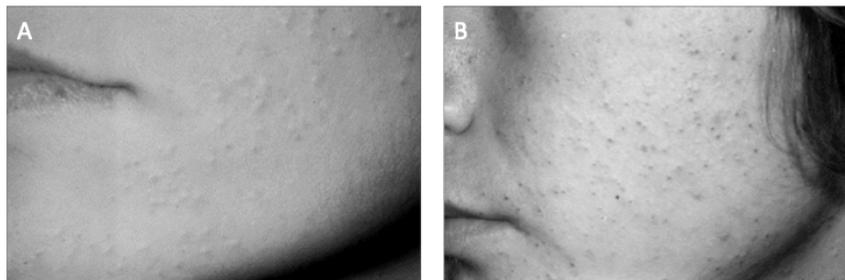


**Figure 55. Follicule pilo-sébacé normal (à gauche) et comédon (à droite)**  
*Figure extraite de « Pathophysiology of acne », Degitz et al., 2007 (251)*

On différencie deux étapes dans la formation de la lésion acnéique : l'étape rétentionnelle et l'étape inflammatoire. Deux facteurs principaux sont à l'origine de l'acné rétentionnelle :

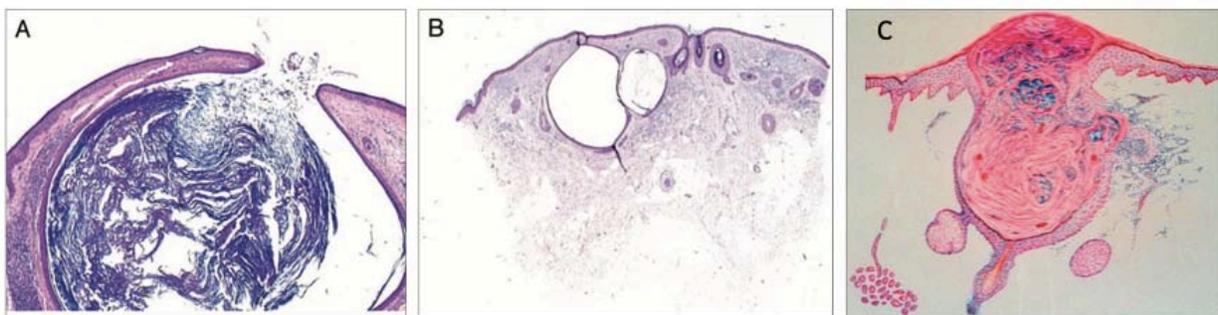
- Une hyper séborrhée : la production de sébum par les glandes sébacées est excessive ; la composition qualitative et quantitative du sébum est également modifiée.
- Une anomalie de kératinisation du follicule : les cellules de la couche cornée de l'infundibulum s'agglutinent et ne sont plus éliminées correctement tandis que le renouvellement des kératinocytes de l'épithélium folliculaire s'accélère. Le pore du follicule est obstrué par un bouchon hyperkératosique, empêchant l'évacuation normale du sébum.

Il y a formation d'un microcomédon, lésion primitive de l'acné et invisible à l'œil nu, qui se transforme ensuite en comédon qui peut être fermé (microkyste) ou ouvert (point noir, constitué d'un bouchon de kératine oxydée) (Figure 56) (11,248,250–253). Le comédon peut ensuite être le siège d'une inflammation qui, par activation des PNN entraînant la formation de pus, mène à des lésions inflammatoires (Figure 57) ; elles peuvent être superficielles (papules et pustules) ou profondes (nodules).



**Figure 56. Comédons fermés (A) et comédons ouverts (B)**  
*Figure extraite de « Acné féminine : maladie dermatologique ou maladie endocrinienne ? », Vexiau et Chivot, 2002 (252)*

Cette inflammation est causée en particulier par l'hyper séborrhée (les lésions inflammatoires sont plus nombreuses sur les joues, là où la quantité de sébum est plus importante) et par une bactérie commensale du microbiote cutané, *Cutibacterium acnes*, plus connue sous son ancien nom *Propionibacterium acnes*. Cette bactérie anaérobie aérotole'ante réside au sein du follicule pilo-sébacé où le sébum lui apporte les nutriments nécessaires. Le milieu clos du comédon favorise sa prolifération et son métabolisme. Les mécanismes par lesquels *C. acnes* entraîne l'inflammation du comédon sont mal élucidés mais on sait qu'il s'agit plutôt d'une action pro-inflammatoire que d'une action infectieuse ; en effet, aucun lien entre le nombre de bactéries et l'intensité de l'acné n'a pu être démontré (253). Elle agit à la fois directement et indirectement sur l'inflammation. On suspecte entre autres les produits de son métabolisme : ses enzymes (lipases) transforment les triglycérides du sébum en acides gras libres pro-inflammatoires et en peroxydes de squalène qui libèrent à leur tour des cytokines pro-inflammatoires, aboutissant à la formation d'un sébum très irritant. *C. acnes* stimule également l'immunité en activant le système du complément, ce qui attire les PNN. Elle est capable d'augmenter l'expression de certains Toll-like receptors (TLR) à la surface des kératinocytes et des monocytes, provoquant la production de cytokines pro-inflammatoires et de MMP, participant à la diffusion de l'inflammation et à la formation de cicatrices. Elle est aussi à l'origine d'un stress oxydatif entraînant la nécrose des kératinocytes. Par ailleurs, la bactérie participe directement à la formation du comédon en formant un biofilm qui lui permet d'améliorer son adhérence aux kératinocytes (248,250,252–254).



**Figure 57. Comédon ouvert (A), comédon fermé (B) et lésion inflammatoire (C)**

*Figures A et B extraites de « Acne and smoking », Capitano et al., 2009 (255)*

*Figure C extraite de « Pathophysiology of acne », Degitz et al., 2007 (251)*

L'hyperproduction de sébum et les modifications de sa composition mais aussi l'anomalie de kératinisation du follicule sont en lien avec des facteurs hormonaux. En effet, comme vu précédemment (paragraphe 1.1.2.2.3 – Les glandes sébacées), la glande sébacée est directement sous l'influence des androgènes. Elle possède de puissants systèmes enzymatiques permettant la transformation des androgènes en DHT, comme la 5 $\alpha$ -réductase. La DHT se fixe au niveau du récepteur nucléaire et induit l'activation des gènes responsables de la production de sébum. Dans la pathologie acnéique, les récepteurs aux androgènes situés au niveau du follicule sont plus nombreux et plus sensibles aux androgènes circulants ; l'activité de la 5 $\alpha$ -réductase est également plus importante. Le rôle des androgènes est donc majeur dans cette pathologie (248,252,253).

Outre ces éléments, on retrouve aussi des facteurs génétiques : il existe une prédisposition familiale non négligeable (la probabilité pour un enfant d'être atteint peut aller jusqu'à 60 % si ses deux parents ont été atteints) et des études ont montré que 97,9 % des jumeaux homozygotes développaient la maladie de manière concomitante (248,256).

Parmi les facteurs influençant cette maladie, on retrouve notamment le stress émotionnel. Même si certains n'ont pas prouvé de lien, de nombreux auteurs montrent une corrélation entre un événement stressant (examen, stress lié à la profession...) et l'exacerbation de l'acné chez des adolescents et des adultes atteints : en fonction des études, 50 à 80 % des malades ont rapporté que le stress était pour eux un facteur déclenchant ou aggravant de l'acné. Les hormones (corticolibérine et mélanocortine), les neuropeptides (notamment la substance P) et les cytokines libérées dans l'organisme lors d'un stress ont des récepteurs au niveau cutané, notamment au niveau des glandes sébacées. Ces récepteurs, une fois activés, peuvent moduler la production de sébum mais aussi sa composition. Ils agissent aussi sur l'inflammation et le métabolisme des androgènes au sein du sébocyte (257).

D'autres facteurs sembleraient jouer un rôle, mais leur implication n'est pas prouvée : l'alimentation (notamment les produits laitiers et les aliments à indice glycémique élevé qui sont fortement suspectés), la pollution, le climat, l'alcoolisme et le tabagisme (voir paragraphe 4.1.1.2

– Tabagisme et acné vulgaire). L'acné peut également être l'effet indésirable de certains traitements médicamenteux (glucocorticoïdes, anti-épileptiques, certaines pilules contraceptives, etc...) (251,258,259).

- *Classification et prise en charge*

L'acné vulgaire est généralement classifiée selon le nombre, le type et la distribution des lésions.

Par exemple, l'échelle GEA (Global Evaluation Acne) décrit la gravité des lésions ainsi (259) :

- Grade 1 (acné très légère) : rares comédons ouverts ou fermés dispersés et rares papules.
- Grade 2 (acné légère) : atteinte de moins de la moitié du visage, comédons ouverts ou fermés, quelques papulopustules.
- Grade 3 (acné moyenne) : atteinte de plus de la moitié du visage, nombreux comédons, nombreuses papulopustules ; un nodule peut être présent.
- Grade 4 (acné sévère) : atteinte de tout le visage, nombreuses papulopustules, nombreux comédons, rares nodules.
- Grade 5 (acné très sévère) : acné très inflammatoire recouvrant tout le visage, avec nodules.

Dans les formes sévères de l'acné, on retrouve l'acné *conglobata* (acné nodulaire sévère chronique laissant des cicatrices importantes) et l'acné *fulminans* (forme aiguë fébrile et nécrosante accompagnée d'arthralgies) (Figure 58).



**Figure 58. Patient de 24 ans atteint d'acné *fulminans***  
*Service de Dermatologie, CHU de Nantes*

Quelle que soit la gravité de l'acné, les répercussions psychosociales peuvent être très importantes. Des études prospectives ont montré que les patients ont souvent tendance à surévaluer la gravité de leur acné par rapport au diagnostic dermatologique, ce qui caractérise la souffrance que la maladie leur apporte. Baisse de l'estime de soi, retrait social, répercussions professionnelles, anxiété et dépression sont des troubles que l'on retrouve chez ces patients, comme dans la plupart des pathologies dermatologiques (260).

La prise en charge de l'acné vulgaire se fait en fonction de la gravité et de son retentissement psychologique. Elle débute par des soins d'hygiène adaptés (produit de toilette doux respectant le pH cutané) et l'application d'une crème hydratante non comédogène. Des conseils d'hygiène sont à appliquer : ne pas manipuler un bouton, éviter le maquillage et les produits comédogènes, limiter le rasage chez les hommes, limiter l'exposition solaire (ou protéger la peau avec une crème adaptée à indice élevé). Un traitement médicamenteux local ou général (ou en association) peut ensuite être mis en place. Le choix thérapeutique dépend de l'âge du patient, de la sévérité clinique, du risque cicatriciel, du retentissement psychosocial, de la localisation et de l'aspect des lésions, de l'ancienneté de l'acné, de la résistance aux traitements déjà prescrits... Les principaux traitements sont répertoriés dans le Tableau 9.

Les traitements topiques (crèmes, gels, solutions)	
Traitements comédolytiques (rétinoïdes)	Isotrétinoïne (Roaccutane®) Trétinoïne (Effederm®, Ketrel®, Retacnyl®) Adapalène (Différine®)
Traitements antibactériens	Peroxyde de benzoyle (Cutacnyl®, Pannogel®) Acide azélaïque (Finacea®, Skinoren®) Clindamycine (Dalacine T Topic®, Zindacline®) Erythromycine (Eryfluid®, Erythrogel®)
Les traitements par voie orale	
Traitements antibiotiques (cyclines et macrolides)	Doxycycline (Doxyl®, Spanor®, Toléxine®) Lymécycline (Tétralysal®) Erythromycine (Egéry®, Ery®)
Traitements hormonaux	Cœstrogènes et progestatifs en association (Diane 35®, Misolfa®, Oedien®, Triafemi®)
Traitement par dérivé de la vitamine A	Isotrétinoïne (Contraçné®, Curacné®, Procuta®)
Autre	Gluconate de zinc (Effizinc®, Rubozinc®)

**Tableau 9. Principaux traitements utilisés dans la prise en charge de l'acné et exemples de spécialités (liste non exhaustive)**

#### 4.1.1.2 Tabagisme et acné vulgaire

##### 4.1.1.2.1 Des études contradictoires

Plusieurs auteurs ont tenté de répondre à la question suivante : le tabagisme a-t-il un impact sur l'apparition ou l'aggravation de l'acné ? Leurs résultats sont souvent contradictoires. Pour certains comme Schäffer et Capitanio, le tabagisme aggraverait la maladie ; pour d'autres, il n'y aurait pas de différence significative entre un malade fumeur et un malade non-fumeur ; pour d'autres encore, comme Mills et Klaz, le fait de fumer améliorerait au contraire la pathologie acnéique. Afin de comparer les résultats des différentes études menées à ce sujet, les méthodes employées par les auteurs et leurs conclusions sont répertoriées dans le tableau suivant (Tableau 10) (255,258,261–267).

Les résultats contradictoires des études menées sur le sujet ne permettent pas de conclure sur l'implication du tabagisme dans l'acné. Si les résultats diffèrent tant, c'est qu'il s'agit d'une pathologie complexe et multifactorielle dont il est difficile d'isoler une cause en particulier. Ces études ne sont pas comparables entre elles car les méthodes utilisées et les échantillons sont différents ; chacune a ses forces et ses faiblesses. Pour l'étude de Mills par exemple, l'échantillon représente des sujets hautement sélectionnés (atteints d'acné sévère sous isotrétinoïne) qui ne reflètent pas vraiment la population générale dans laquelle on retrouve plutôt des formes légères et modérées. A l'inverse, l'échantillon utilisé par Schäfer est très large, notamment en termes d'âges (de 1 à 87 ans), et cela inclut donc des tranches d'âge qui ne sont concernées ni par l'acné et ni par le tabagisme. Pour les études transversales, il n'est pas possible d'établir une relation temporelle ; le développement de l'acné a pu se faire après le début du tabagisme ou inversement. Par ailleurs, comme toutes les études cliniques en matière de dermatologie, il existe un biais d'observation au moment du diagnostic, même si la plupart des études ont fait appel à des dermatologues qui ont utilisé des échelles standardisées. Enfin, concernant les études qui ont montré une corrélation positive, le stress (qui, comme vu précédemment, est un facteur important dans l'aggravation des lésions) peut être source de biais : en effet, un fumeur stressé aura tendance à fumer davantage (262,264,268).

	Auteurs	Méthodes	Résultats et conclusions
CORRELATION POSITIVE	<b>Schäfer et al. 2001 (268)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Étude transversale</li> <li>• Échantillon : 896 citoyens de la ville de Hambourg (Allemagne), âgés de 1 à 87 ans</li> <li>• Chaque sujet a été examiné dermatologiquement afin d'enregistrer la prévalence et la gravité de l'acné</li> <li>• Un questionnaire standardisé a permis de recueillir les informations suivantes : variables démographiques, antécédents médicaux, consommation d'alcool et de cigarettes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La prévalence de l'acné est significativement plus élevée chez les fumeurs actifs (40,8 %) par rapport aux non-fumeurs (25,2%).</li> <li>• Il existe une relation dose-dépendante significative entre la gravité de l'acné et la consommation quotidienne de cigarettes.</li> <li>• Le tabagisme agirait comme un facteur contributif ; il n'en est pas la cause principale mais peut plutôt aggraver l'acné préexistante.</li> </ul>
	<b>Chuh et al. 2004 (264)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Étude cas-témoins rétrospective</li> <li>• Échantillon : 632 dossiers de patients atteints d'acné répartis dans 4 cabinets (3 à Hong-Kong et 1 en Inde)</li> <li>• Chaque dossier de sujet malade a été apparié à un dossier de sujet témoin sain (même âge, même sexe, même milieu social)</li> <li>• Le statut tabagique de chaque sujet était renseigné dans les dossiers</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pourcentage de fumeurs chez les patients atteints d'acné : 13,9 % pour les hommes et 2,4 % pour les femmes.</li> <li>• Pourcentage de fumeurs chez les sujets témoins : 6,6 % pour les hommes et 1,2 % pour les femmes.</li> <li>• Le tabagisme est susceptible d'avoir une corrélation positive avec l'acné chez les hommes (différence trop insignifiante chez les femmes pour qu'une conclusion définitive puisse être tirée).</li> </ul>
	<b>Capitanio et al. 2009 (255)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Étude transversale</li> <li>• Échantillon : 1046 femmes âgées de 25 à 50 ans sélectionnées au hasard</li> <li>• Chaque sujet a été examiné dermatologiquement afin d'enregistrer la prévalence et la gravité de l'acné</li> <li>• Chez 60 femmes fumeuses et non-fumeuses, du sébum a été collecté afin d'analyser sa composition en laboratoire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La prévalence de l'acné non-inflammatoire de la femme adulte est significativement plus importante chez les fumeuses (41,5 %) que chez les non-fumeuses (9,7 %).</li> <li>• Pourcentage de fumeuses parmi les patientes atteintes d'acné non-inflammatoire : 76 % (forme sévère : 81 %)</li> <li>• Aucune différence statistique n'a été trouvée en ce qui concerne la dose cumulative de tabagisme entre les fumeuses avec et sans acné.</li> <li>• L'analyse a mis en évidence des différences significatives dans la composition du sébum entre les fumeuses et les non-fumeuses, qu'ils soient ou non touchés par l'acné.</li> <li>• Les preuves cliniques et les données expérimentales ont montré une corrélation directe entre le tabagisme et l'acné non-inflammatoire la femme adulte.</li> </ul>

	Auteurs	Méthodes	Résultats et conclusions
AUCUNE CORRELATION	<b>Jemec et al. 2002 (261)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Étude transversale</li> <li>• Échantillon : 186 sujets âgés de 15 à 22 ans du comté de Copenhague (Danemark)</li> <li>• Un questionnaire standardisé a permis de recueillir les données suivantes : variables démographiques, perception de l'acné, tabagisme et utilisation de contraceptifs oraux</li> <li>• La gravité de l'acné a été évaluée selon une échelle standardisée (échelle de Leeds)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'usage du tabac n'est pas significativement associé à l'acné.</li> </ul>
	<b>Firooz et al. 2005 (262)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Étude cas-témoins</li> <li>• Échantillon : 700 patients d'une clinique de la peau iranienne (350 patients atteints d'acné vulgaire et 350 patients souffrant d'une autre maladie cutanée), âgés de 15 à 40 ans</li> <li>• Un questionnaire anonyme sur ses habitudes tabagiques a été proposé à chaque patient</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4,1 % des patients souffrant d'acné et 9,0 % des patients témoins étaient des fumeurs actuels.</li> <li>• Après ajustement par sexe, cette différence n'était pas significative.</li> <li>• Aucune association entre l'acné et le tabagisme n'a été trouvée dans cette étude.</li> </ul>
	<b>Samaouel et al. 2016 (263)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Étude transversale</li> <li>• Échantillon : 1230 sujets sélectionnés aléatoirement dans 18 établissements de santé de Constantine (Algérie) (787 sujets âgés entre 11 et 19 ans et 434 sujets âgés entre 20 et 30 ans)</li> <li>• Un questionnaire incluant une échelle de la qualité de vie a été remis à chaque patient</li> <li>• Un examen clinique objectif a été mené auprès de chaque patient afin d'évaluer la sévérité de l'acné (échelle ECLA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le tabac n'apparaît pas comme facteur prédictif de la survenue de l'acné après ajustement par tranches d'âge.</li> </ul>
	<b>Dreno et al. 2020 (258)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Étude cas-témoins</li> <li>• Échantillon : 6679 sujets âgés de 15 à 39 ans dont 2826 sujets souffrant d'une acné cliniquement confirmée et 3853 sujets témoins</li> <li>• Chaque sujet a répondu à un questionnaire internet international et anonyme concernant des facteurs internes et externes (habitudes de vie, alimentation, exposition au stress et à la pollution, etc...)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contrairement à d'autres facteurs (stress, consommation d'alcool et de sucres, exposition solaire...), le tabagisme n'a pas été significativement plus rapporté pour le groupe acné que pour le groupe témoin.</li> </ul>

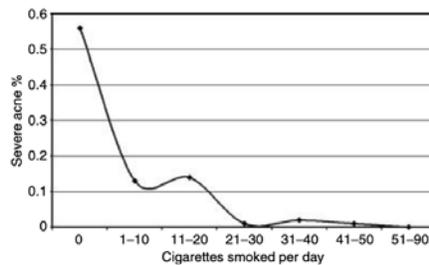
	Auteurs	Méthodes	Résultats et conclusions
CORRELATION NEGATIVE	<b>Mills et al. 1993 (265)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Étude transversale</li> <li>• Échantillon : 165 patients traités par isotrétinoïne (96 hommes et 69 femmes)</li> <li>• Un questionnaire sur les habitudes tabagiques a été remis à chaque patient</li> <li>• Les résultats obtenus ont été comparés aux statistiques nationales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concernant les hommes, 19,7 % des patients étaient fumeurs contre une prévalence attendue de 34,5 %.</li> <li>• Concernant les femmes, 12,1 % des patientes étaient fumeuses contre une prévalence attendue de 32,7 %.</li> <li>• Les résultats de cette étude soutiennent l'hypothèse selon laquelle un composant de la fumée de cigarette, peut-être la nicotine, a une action anti-inflammatoire sur l'acné.</li> </ul>
	<b>Rombouts et al. 2006 (266)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Étude transversale</li> <li>• Échantillon : 594 adolescents âgés de 14 à 18 ans de la ville d'Anvers (Belgique)</li> <li>• Un entretien standardisé et un examen clinique (échelle ECLA) ont été menés auprès de chaque sujet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les sujets souffrant d'acné étaient moins susceptibles de fumer (18,1 % <i>versus</i> 23,7 %)</li> <li>• Chez les filles, le tabagisme était significativement associé à une prévalence plus faible de l'acné.</li> <li>• Aucune association significative entre l'acné et les variables du tabagisme n'a été détectée chez les garçons.</li> <li>• La consommation quotidienne de cigarettes et la durée du tabagisme sembleraient jouer un rôle protecteur dans le développement de l'acné inflammatoire chez les filles.</li> <li>• Les effets anti-inflammatoires du tabagisme pourraient inhiber davantage le développement de l'acné papulopustuleuse chez les filles que chez les garçons.</li> </ul>
	<b>Klaz et al. 2006 (267)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Étude de cohorte (de 1983 à 2003)</li> <li>• Échantillon : 27 083 hommes (à la sortie de leur service militaire obligatoire), dont 237 (0,88 %) avec une acné sévère, 11718 (43,27 %) fumeurs actifs et 15 365 (56,73 %) non-fumeurs au moment des entretiens</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les fumeurs actifs ont montré une prévalence d'acné sévère significativement plus faible (0,71 %) que les non-fumeurs (1,01 %).</li> <li>• Une relation dose-dépendante inverse entre la prévalence de l'acné sévère et la consommation quotidienne de cigarettes est devenue significative à partir de 21 cigarettes par jour.</li> </ul>

**Tableau 10. Résultats et conclusions de différentes études épidémiologiques sur l'implication ou non du tabagisme dans la pathologie acnéique**

#### 4.1.1.2.2 Mécanismes : les hypothèses avancées

Mills explique le fait que le tabagisme réduirait les lésions d'acné par une potentielle action anti-inflammatoire de la nicotine (265). Cette hypothèse selon laquelle la nicotine aurait cette action est soutenue par différents auteurs, comme nous avons pu le voir précédemment : elle inhiberait la formation des prostaglandines (199) et interagirait avec les leucocytes (voir paragraphe 3.2.2.2.2 – Modification des fonctions du système immunitaire).

En accord avec Mills, Klaz souligne le fait que cela ne doit pas « légitimer » le tabagisme mais qu'il serait intéressant d'utiliser ces données à des fins thérapeutiques (utilisation de la nicotine en topique). Dans son étude, Klaz montre que la prévalence de l'acné sévère est largement moindre chez les gros fumeurs (plus de 21 cigarettes par jour) que chez les fumeurs légers (Figure 59. Relation entre la prévalence d'acné sévère Figure 59). Selon lui, cette différence s'explique par l'action de la nicotine sur les récepteurs cholinergiques : à faibles doses, elle les stimule tandis qu'à fortes doses, elle les bloque de manière sélective (267).



**Figure 59. Relation entre la prévalence d'acné sévère et la consommation quotidienne de cigarettes**  
*Figure extraite de « Severe acne vulgaris and tobacco smoking in young men », Klaz et al., 2006 (267)*

En revanche, selon Dréno et Capitanio, de fortes concentrations de nicotine (100 µg/mL) conduiraient à une hyperkératinisation ; en activant les récepteurs situés sur les kératinocytes, la nicotine modifie leur adhésion et leur migration. L'hyperkératinisation du follicule pileux conduit à l'obstruction du pore, à l'origine de lésions rétentionnelles (255,269).

Dans son étude, qui a montré que le tabagisme serait un facteur aggravant d'acné non inflammatoire chez la femme adulte, Capitanio et son équipe ont collecté du sébum chez 60 fumeuses et non-fumeuses afin de l'analyser en laboratoire. Ils ont évalué les quantités de trois composants du sébum (11,14,255,270) :

- Le squalène : c'est un lipide caractéristique du sébum ; chez le sujet sain, il représente environ 12 % du sébum total mais chez le sujet acnéique, sa production est largement augmentée (+ 120 %). Le squalène est facilement oxydé, sous l'action des UV par exemple, en produits de peroxydation.
- Le monohydroperoxyde de squalène : c'est le principal produit de peroxydation lipidique que l'on retrouve dans la peau. Il a été démontré *in vitro* et *in vivo* qu'il a une action nocive sur les cellules cutanées, en particulier sur les kératinocytes, et qu'il est très comédogène : des chercheurs ont montré une corrélation positive entre le degré de peroxydation du squalène et la taille des comédons. En stimulant les kératinocytes, il induit leur prolifération et favorise la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires (IL-6). Dans l'acné, l'augmentation de la quantité de squalène mène à une augmentation des taux de peroxydation lipidique.
- La vitamine E (et notamment sa forme la plus active : l' $\alpha$ -tocophérol) : il s'agit du principal anti-oxydant présent dans le sébum. Dans certaines zones des glandes sébacées, on retrouve une sécrétion continue de vitamine E, en parallèle de la sécrétion de squalène. En exerçant son pouvoir anti-oxydant, la vitamine E permet de maintenir de faibles niveaux de lipides peroxydés. Il a été rapporté que chez les patients souffrant d'acné, les taux de vitamine E étaient globalement plus faibles que chez les sujets témoins.

Capitanio et son équipe ont remarqué que dans le sébum collecté auprès des fumeuses, le degré de peroxydation lipidique était plus important que chez les non-fumeuses ; les taux de monohydroperoxyde de squalène étaient plus élevés. Parallèlement, les taux de vitamine E retrouvés au niveau de la glande sébacée étaient significativement inférieurs à ceux mesurés chez les non-fumeuses (taux divisés par deux). Il existe donc une différence de composition entre le sébum des fumeuses et celui des non-fumeuses, qu'elles soient atteintes d'acné ou non. Une étude antérieure avait déjà démontré que la fumée de tabac induisait une peroxydation au niveau

des cellules cutanées. Cela serait lié à l'apport de ROS par la fumée de cigarette qui, au même titre que les UV, vont induire la transformation du squalène en ces sous-produits nocifs. De même, ces ROS entraînent une carence en vitamine E, ce qui déséquilibre la composition du sébum en faveur des espèces peroxydées et ne permet pas de lutter efficacement contre cet environnement oxydant. Capitanio a donc conclu que la fumée de cigarette pouvait entraîner une modification de la composition du sébum similaire à celle que l'on retrouve dans l'acné (255).

En 2014, Yang mesure les taux de lipides peroxydés (y compris le peroxyde de squalène) et d'IL-1 $\alpha$  au sein des comédons recueillis auprès de 22 non-fumeurs et de 21 fumeurs. L'IL-1 $\alpha$  est une cytokine que l'on retrouve au sein du kératinocyte et qui est connue pour être fortement impliquée dans le processus de kératinisation : c'est un activateur de prolifération kératinocytaire. Ses taux sont généralement plus importants chez le patient souffrant d'acné ; elle est retrouvée dans la majorité des comédons ouverts (14). Après analyse, Yang a constaté que les taux de lipides peroxydés et d'IL-1 $\alpha$  étaient significativement plus élevés chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Il en conclut que le stress oxydatif apporté par la fumée de cigarette conduit à une accumulation de lipides peroxydés au sein du comédon et que le tabagisme pourrait donc être impliqué dans la pathogenèse de l'acné (270).

#### 4.1.1.2.3 Conclusion

S'il est impossible de conclure de façon certaine sur l'implication du tabagisme dans cette pathologie, on peut dégager de ces différentes études qu'il semblerait qu'il puisse accentuer la composante rétentionnelle de l'acné en ayant parallèlement un effet bénéfique sur la composante inflammatoire.

Un autre point pourrait être soulevé mais je n'ai pas trouvé d'articles à ce sujet, hormis celui de Biver-Dalle et Humbert (199) : nous avons vu le rôle important qu'ont les hormones dans la physiopathologie de l'acné, ainsi que l'hypoestrogénie relative qu'entraîne le tabagisme (voir paragraphe 3.1.2.2.3. – Toxicité de la fumée inhalée). Il semblerait donc intéressant de penser

que l'augmentation du taux d'androgènes que l'on peut retrouver chez les fumeuses puisse avoir un impact sur la production de sébum par la glande sébacée.

#### 4.1.2 Hidradénite suppurée ou Maladie de Verneuil

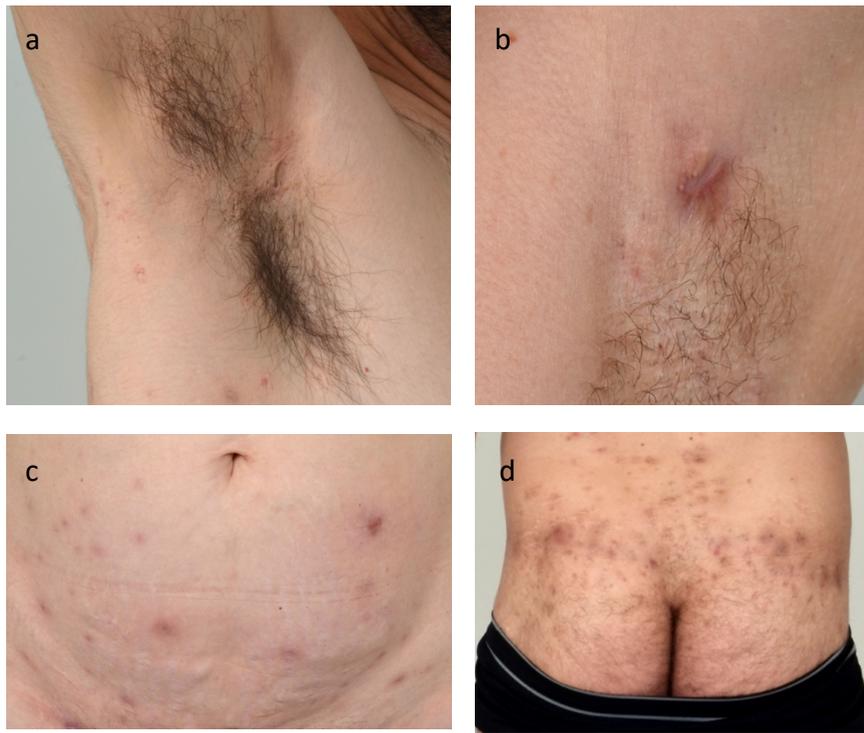
##### 4.1.2.1 La pathologie

- *Épidémiologie*

L'hidradénite suppurée, aussi appelée hidrosadénite suppurée, Maladie de Verneuil ou encore *acne inversa*, est une maladie chronique inflammatoire et suppurante. On la classe parmi les maladies orphelines mais elle n'est pas si rare : elle toucherait 1 % de la population en France et en Europe, préférentiellement les femmes (quatre fois plus que les hommes). Elle survient généralement après la puberté (exceptionnellement chez l'enfant), sa sévérité est maximale entre 20 et 30 ans puis diminue, jusqu'à disparaître aux alentours des 60 ans (lors de la ménopause chez la femme) (271–275).

- *Clinique et physiopathologie*

Contrairement à l'acné qui touche les glandes sébacées, l'hidradénite suppurée est une pathologie qui serait liée à la glande sudoripare apocrine. En effet, les lésions apparaissent sur les zones corporelles qui en sont riches : la région ano-génito-périnéale, les aisselles, les plis sous-mammaires et inguinaux, les mamelons, l'arrière des oreilles (Figure 60)... Lorsque la maladie progresse, elles peuvent aussi s'étendre au tronc et à la nuque. Les symptômes débutent par un nodule profond, ferme et plus ou moins violacé, qui peut progressivement suppurer et former un abcès. Cet abcès très douloureux va soit cicatriser, soit se rompre et former un orifice par lequel va s'écouler un liquide purulent malodorant. Les lésions vont ensuite récidiver et se multiplier : de nouveaux nodules vont coexister avec des lésions suppurantes et des cicatrices. Lorsque les lésions s'accumulent, des galeries purulentes se forment progressivement sous la peau. Les poussées surviennent de façon imprévisible et l'arrivée de nouvelles lésions chevauche les anciennes, ne laissant aucun répit au patient (271–275).

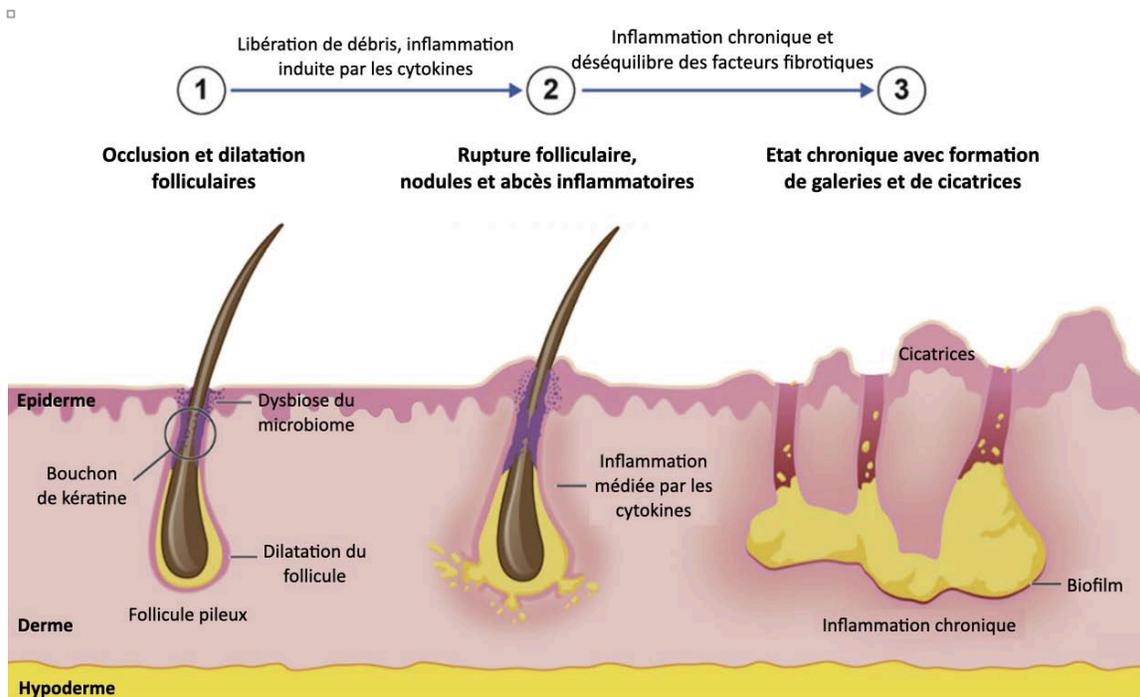


**Figure 60. Lésions de l'hidradénite suppurée dans différentes zones anatomiques**

*Photographies a et b : pli axillaire ; c : aine ; d : fesses*

*Service de Dermatologie, CHU de Nantes*

Les causes de la maladie ne sont pas encore très bien élucidées. Le nombre et la morphologie des glandes apocrines ne sont pas modifiés. L'hypothèse de l'obstruction du canal par lequel aboutissent les glandes apocrines au follicule pileux s'est révélée fautive ; il s'agirait plutôt d'une obstruction située en amont, au niveau du follicule pileux lui-même, qui s'enflammerait par la suite (Figure 61) (271,275). Une infection par des bactéries opportunistes peut avoir lieu, mais elle est secondaire à l'inflammation. Les facteurs génétiques auraient un rôle important : 38 % des patients inclus dans une étude avaient des antécédents familiaux. Du fait de l'apparition post-pubertaire, de l'aggravation des poussées lors des menstruations, d'une fréquente rémission pendant la grossesse et de la disparition de la maladie à la ménopause, les hormones sont aussi suspectées ; cependant, les dosages hormonaux sont normaux et aucune étude n'a pu mettre en évidence un lien. Certains facteurs extérieurs sont connus pour être des facteurs de risque et d'aggravation : le surpoids, l'obésité et le tabagisme (271–275).



**Figure 61. Étapes supposées de la physiopathologie de l'hidradénite suppurée**  
 Figure extraite de « *Hidradenitis suppurativa : epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis* », Goldberg et al., 2020 (276)

L'hidradénite suppurée est souvent associée à d'autres pathologies dermatologiques (acné conglobata, folliculite du cuir chevelu) ou systémiques (maladie de Crohn, spondylarthrite ankylosante). Des manifestations ostéo-articulaires sont fréquentes, touchant souvent les grosses articulations et évoluant par poussées, de façon concomitante aux poussées des lésions cutanées. La complication la plus grave est la survenue d'un cancer épidermoïde, au pronostic souvent mauvais, qui toucherait entre 2 et 3 % des malades (principalement les hommes) (271–275).

La qualité de vie des patients est grandement impactée, parfois plus que pour le psoriasis ; au-delà du retentissement lié à l'aspect visuel que l'on retrouve dans d'autres pathologies cutanées, certaines formes de l'hidradénite suppurée sont très handicapantes et très douloureuses (271–275).

- *Classification et prise en charge*

Il existe trois niveaux de gravité appelés grades de Hurley (274) :

- Grade I : abcès unique ou multiples sans fistules, ni processus cicatriciel fibreux.
- Grade II : abcès récidivants avec formation de fistules et de cicatrices hypertrophiques. Lésion(s) unique ou multiples séparées les unes des autres.
- Grade III : atteinte diffuse ou quasi diffuse, ou fistules interconnectées et abcès sur toute l'étendue de la zone atteinte.

Ce ne sont pas des stades évolutifs ; un patient ayant une forme bénigne ne développera pas de forme sévère. Une autre échelle est également utilisée pour mesurer la gravité de la maladie (score de Sartorius) : elle prend en compte le nombre de zones atteintes, le nombre et le type de lésions, la surface totale atteinte, la distance et la présence ou non de peau saine entre deux lésions ; plus le score est élevé, plus la maladie est considérée comme sévère (277,278).

La prise en charge dépend de la sévérité. Elle peut être médicamenteuse et chirurgicale ; cependant, les traitements médicaux sont limités et se montrent peu efficaces. Dans les formes modérées, on combine traitements médicamenteux et chirurgicaux simultanément ou de façon successive. En fonction du patient et de la fréquence des poussées, un traitement à court terme peut être utilisé. Il s'agit souvent d'antibiotiques afin d'éviter que le nodule ne se transforme en abcès (association amoxicilline + acide clavulanique à forte dose, clindamycine 1 % par voie locale) ; on utilise aussi des corticoïdes. Lorsque cela est nécessaire, une incision et un drainage peuvent être réalisés, ce qui permet de soulager la douleur. Plusieurs traitements ont été essayés pour les phases chroniques mais seuls quelques-uns ont montré une efficacité, qui reste cependant modeste : antibiotiques (association clindamycine + rifampicine, tétracyclines per os pendant 3 mois), anti-TNF (infliximab), acitrétine, gluconate de zinc... Le seul traitement efficace est la chirurgie : l'excision locale ou l'exérèse large (seule solution au grade III), parfois avec greffe, qui consiste à exciser toutes les lésions voire toutes les glandes apocrines afin d'éviter les récurrences (taux de récurrence inférieur à 30 %) (271–275).

#### 4.1.2.2 Tabagisme et hidradénite suppurée

##### 4.1.2.2.1 Études épidémiologiques

Le tabagisme est fortement suspecté comme étant un facteur favorisant de l'hidradénite suppurée. Dans l'étude de Gammoudi, 65,9 % des malades étaient fumeurs (279) ; ils étaient 76 % dans celles d'Allal (RésoVerneuil) et de Canoui (280,281), 88,9 % dans celle de König (282) et 92,2 % dans celle de Kromann (283) (Tableau 11). Allal retrouve une consommation moyenne de 15,24 PA chez ces patients fumeurs (280). König et Revuz estiment qu'un fumeur a respectivement 9,4 et 12,55 fois plus de risque de développer l'hidradénite suppurée qu'un non-fumeur (282,284).

	Allal et <i>al.</i> (280)	Canoui et <i>al.</i> (281)	König et <i>al.</i> (282)
Fumeurs actifs	76 %	76 %	88,9 %
Anciens fumeurs	1 %	15 %	4,8 %
Non-fumeurs	22 %	9 %	6,4 %

**Tableau 11. Répartition des sujets atteints d'hidradénite suppurée en fonction de leur statut tabagique selon trois études**

- *Tabagisme et sévérité des lésions*

Si selon Canoui, il n'y a pas de relation entre tabagisme et sévérité de la maladie (281), ce n'est pas l'avis d'autres auteurs. Dans l'étude de Ravni (RésoVerneuil), le pourcentage de patients atteints de stade III était plus élevé dans le groupe fumeurs que dans le groupe non-fumeurs. Selon lui, certains paramètres comme la durée de l'intoxication et le nombre de PA semblent avoir une influence sur la sévérité de la maladie (285). Dans son étude, Sartorius a utilisé son score pour définir la gravité des lésions chez ses patients. Le score médian était de 22 dans le groupe des non-fumeurs, 27 dans le groupe des anciens fumeurs et 41 dans le groupe des fumeurs (différence significative). Il en conclut qu'il existe un lien entre tabagisme et sévérité de l'hidradénite suppurée (278).

- *Rémission à l'arrêt du tabac*

Devant cette forte probabilité, les dermatologues conseillent à leurs patients l'arrêt du tabac. Selon Revuz, il n'y a pas vraiment d'amélioration chez les patients sevrés (274). En revanche, Simonart fait part de l'évolution de la maladie chez deux patientes, dont les lésions étaient réfractaires aux antibiotiques et au gluconate de zinc : la première, âgée de 24 ans, fumeuse depuis 6 ans (30 paquets/mois) et souffrant de la maladie depuis 5 ans, a vu ses lésions s'améliorer deux mois après l'arrêt du tabac et n'a pas eu de récurrence durant la période de suivi de 8 mois ; la deuxième, âgée de 37 ans, fumeuse depuis 20 ans (15 paquets/mois) et malade depuis 11 ans, a eu une amélioration de ses lésions 3 mois après l'arrêt, sans récurrence pendant les 14 mois de son suivi (286). Kromann, quant à lui, a suivi 129 patients entre 1981 et 2001 et les a interrogés via des questionnaires sur leur maladie et leurs habitudes de vie ; parmi les non-fumeurs, 40 % ont signalé une rémission contre 29 % des fumeurs actifs (283).

- *Tabagisme et efficacité des traitements*

Dans une étude de cohorte rétrospective menée entre 1992 et 2014, Denny a étudié la réponse au traitement médical de première intention (corticoïdes et antibiotiques locaux ou généraux) six mois après le début du traitement chez près de 200 patients. Il a remarqué que les non-fumeurs ou anciens fumeurs avaient 2,6 fois plus de chance de voir s'améliorer leur maladie que les fumeurs actifs (quelle que soit la dose) (287). En outre, pour le traitement chirurgical, qu'il s'agisse d'une excision locale ou large, les fumeurs auront un délai de cicatrisation plus long et plus de risques de complications (infections, nécrose, ouverture des plaies) que les non-fumeurs, comme nous avons pu le voir précédemment (voir paragraphe 3.2.2. – Cicatrisation chez le sujet tabagique).

#### 4.1.2.2.2 Mécanismes : les hypothèses avancées

Comme pour l'acné vulgaire, les mécanismes par lesquels le tabagisme pourrait contribuer à la maladie de Verneuil ne sont pour le moment pas connus. Les auteurs avancent quelques pistes qu'il faudrait étudier de façon plus approfondie ; parmi elles sont citées :

- L'hyperkératinisation liée aux fortes doses de nicotine à l'origine de l'obstruction du follicule (286) ;
- L'altération directe des glandes sudorales et de leur activité (286), l'augmentation de la sécrétion sudorale par la nicotine (275) ;
- La perturbation du système immunitaire et de l'inflammation (dérégulation des lignées des cellules inflammatoires, action de la nicotine sur le chimiotactisme des PNN, interaction avec les récepteurs Toll-like à l'origine de signaux pro-inflammatoires, synthèse de cytokines pro-inflammatoires, etc...) (286,287).

#### 4.1.2.2.3 Conclusion

Si les mécanismes ne sont pas encore élucidés, la majorité des études tend à montrer que le tabagisme est un facteur intervenant dans cette maladie : un facteur favorisant l'apparition et l'aggravation des lésions mais aussi un facteur de mauvais pronostic puisqu'il semble diminuer le taux de rémission. C'est pourquoi la prise en charge de l'intoxication tabagique est recommandée en première intention quel que soit le stade de la maladie.

#### 4.1.3 Rosacée

##### 4.1.3.1 La pathologie

- *Épidémiologie*

La rosacée est une dermatose assez fréquente ; sa prévalence globale est d'environ 5 % mais varie énormément en fonction des pays (de 0,09 % à 22 % de la population selon les études) (288–290). En effet, il s'agit d'une maladie que l'on retrouve plutôt dans les pays du nord de l'Europe ; on l'observe principalement chez les personnes à phototype clair (cependant, il est possible que la pigmentation des peaux plus foncées rende la détection des symptômes cutanés plus difficile) (289,291–294). Même si les deux sexes sont concernés, on la retrouve plus souvent chez la femme et son incidence augmente avec l'âge (288,292).

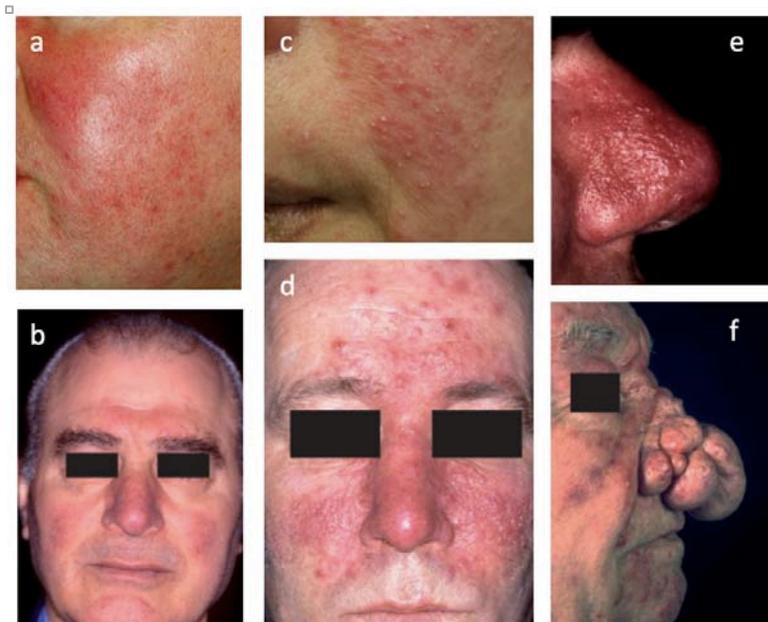
- *Clinique, classification et physiopathologie*

La rosacée est une affection cutanée inflammatoire chronique du visage, alternant phases d'exacerbation et phases de rémission. Elle touche le centre du visage (les joues, le menton, le nez et le front surtout, parfois le cou et le crâne) de façon presque systématiquement bilatérale (292). Il existe différentes formes cliniques, à partir desquelles la classification d'Édouard Grosshans, très utilisée en France, a été établie (288,292,295) (Figure 62) :

- Stade I : surnommé « stade des flushes », il apparaît en général entre 20 et 30 ans et se caractérise par des bouffées vaso-motrices et un érythème centrofacial en forme de feuille de trèfle. Cet érythème, transitoire au début, peut être accompagné d'une hyperhémie conjonctivale.
- Stade II : appelé rosacée érythrocouperosique ou érythémato-télangiectasique, ce stade apparaît autour des 40 ans ; à l'érythème facial devenu permanent s'ajoute l'apparition de télangiectasies au niveau des joues et du nez. La peau devient hypersensible et intolérante à une grande partie de produits cosmétiques.
- Stade III : il correspond à la forme papulopustuleuse, c'est le stade le plus caractéristique de la maladie. Il se manifeste plutôt chez les personnes d'une cinquantaine d'années. Des lésions inflammatoires apparaissent sur un fond érythémato-couperosique, avec des poussées de papules et de pustules.
- Stade IV : c'est le stade hypertrophique, phymateux ou « stade de l'éléphantiasis facial ». Rare, il apparaît essentiellement chez les hommes après 60 ans. La principale forme est le rhinophyma (nez rouge, volumineux et bosselé avec fibrose dermique, hypertrophie des glandes sébacées et lymphœdème), mais le menton, les oreilles, les paupières et le front peuvent aussi être touchés (gnatophyma, otophyma, blépharophyma et métophyma).

Le terme de « stade » est peu adapté à cette pathologie ; il n'y a pas nécessairement de progression entre les stades chez un même patient et le malade peut entrer dans la maladie par n'importe lequel (295).

Une autre forme se déclare également fréquemment : la forme oculaire. Elle précède parfois les manifestations cutanées. Elle se caractérise par une gêne oculaire et des sensations de brûlures et de corps étrangers. Il s'agit d'une atteinte des glandes de Meibomius ; le meibum sécrété a une composition qualitative et quantitative différente, augmentant l'osmolarité des larmes. Les symptômes peuvent se compliquer en chalazion ou orgelet (288,292).



**Figure 62. Les différentes formes cliniques de la rosacée**

*Figures a et b : rosacée érythémato-télangiectasique*

*Figures c et d : rosacée papulopustuleuse*

*Figures e et f : rhinophyma débutant (e) et installé (f)*

*Figures a, c et e extraites de « Rosacée : nouveautés pour une meilleure prise en charge », Cribier, 2017 (296) ; figures b, d et f extraites de « Formes cliniques et classification de la rosacée », Jansen, 2011 (297)*

Concernant la physiopathologie, les mécanismes sont ici aussi mal élucidés pour le moment. Il s'agit d'une maladie multifactorielle mettant en jeu (288,291,292) :

- Des mécanismes vasculaires : les capillaires et veinules du derme superficiel subissent une dilatation permanente et une modification de leur forme. La perturbation de la microcirculation entraîne une augmentation du flux sanguin (érythrose diffuse, télangiectasies) avec augmentation de la température faciale (bouffées vasomotrices).

- Des mécanismes neurovasculaires : les personnes souffrant de rosacée se plaignent de sensations de brûlure, de sécheresse et de tiraillements. On retrouve au niveau de leur épiderme et de leur derme une population plus importante de certains récepteurs ayant un rôle dans la vasodilatation et dans la perception de la douleur (récepteurs TRPV).
- Des mécanismes inflammatoires : dans cette maladie, certains composants de la réponse immunitaire sont modifiés (moins de cellules de Langerhans, cellules dendritiques plasmacytoïdes isolées ou sous forme de petits amas, augmentation de l'expression des TLR...). Il en résulte un certain degré d'inflammation, quel que soit le stade de la maladie.
- Une modification de la composition du sébum, qui perturbe l'intégrité de la barrière cutanée.
- Une surexpression de *Demodex folliculorum* : ce parasite saprophyte des follicules pilosébacés du visage est davantage présent chez les personnes souffrant de rosacée, notamment au niveau des zones du visage atteintes par les lésions. Il induit en lui-même une activité pro-inflammatoire, mais celle exercée par les bactéries qu'il héberge semble bien plus importante.
- Des facteurs génétiques : on retrouve une histoire familiale chez 30 à 40 % des patients, probablement liée à la transmission du phototype.
- Des facteurs extérieurs aggravants : certains éléments, variant d'un patient à un autre, semblent être déclencheurs de crise et doivent donc être évités. Cependant, le rôle de ces éléments dans la maladie sont pour le moment discutés. Il s'agit d'éléments environnementaux comme l'exposition solaire et l'alternance de températures extrêmes (grand chaud / grand froid) et de facteurs liés à l'alimentation (boissons alcoolisées, boissons chaudes comme le thé et le café, aliments épicés).

- *Prise en charge*

Il n'existe pas de traitement curatif ; les traitements utilisés permettent de diminuer les symptômes et d'espacer les crises. Le choix thérapeutique se fait en fonction du stade de la pathologie. La plupart des traitements utilisés le sont pour leur action anti-inflammatoire ; ils sont répertoriés dans le tableau suivant (Tableau 12) (291,292,298,299).

Principaux traitements utilisés dans la rosacée	
Topiques	Métronidazole (Rozacrème®, Rozex®) : action sur l'érythème et les lésions papulopustuleuses Acide azélaïque (Finacea®, Skinoren®) : action sur l'érythème et les lésions papulopustuleuses Ivermectine (Soolantra®) : antiparasitaire (action sur <i>Demodex</i> ) Brimonidine (Mirvaso®) : agent vasoconstricteur permettant de diminuer les rougeurs jusqu'à 12h Certains topiques utilisés dans l'acné (adapalène, trétinoïne, peroxyde de benzoyle)
Per os	Doxycycline (Doxy®, Spanor®, Toléxine®) : action sur les lésions papulopustuleuses Métronidazole (Flagyl®) : action sur les lésions papulopustuleuses Aspirine : action sur les bouffées vasomotrices Isotrétinoïne faible dose : action sur les lésions papulopustuleuses et le rhinophyma débutant
Autre	Laser : pour traiter le rhinophyma et les télangiectasies Chirurgie : pour traiter le rhinophyma
Soins quotidiens et conseils	Utilisation de produits adaptés, aux formulations simples : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nettoyage du visage avec un syndet ou une eau micellaire</li> <li>- Hydratation de la peau</li> <li>- Maquillage pour estomper les imperfections et unifier le teint</li> <li>- Éviction des produits irritants, des gommages et peelings</li> <li>- Éviction solaire, port d'un chapeau et de lunettes de soleil</li> </ul>

**Tableau 12. Principaux traitements utilisés dans la prise en charge de la rosacée et exemples de spécialités (liste non exhaustive)**

#### 4.1.3.2 Tabagisme et rosacée

##### 4.1.3.2.1 Des études concordantes

Contrairement à l'acné vulgaire, les études réalisées au sujet du rôle du tabagisme dans l'incidence de la rosacée semblent converger.

En 1996, Mills compare le taux de sujets tabagiques parmi des personnes atteintes de rosacée aux données retrouvées dans la population générale du Pays de Galles. Chez les 46 patients étudiés, seulement 7 % sont fumeurs tandis que l'incidence moyenne nationale du tabagisme est, à cette époque, de 34 %. Il en conclut que la rosacée est une maladie du non-fumeur (300).

Abram réalise en 2010 une étude cas-témoins comparant les habitudes néfastes (tabagisme, consommation d'alcool et de caféine, exposition solaire) de 92 patients atteints de rosacée à celles de 348 sujets témoins. Les résultats, répartis en fonction du stade de la maladie et du statut tabagique, ne sont significatifs que pour la forme papulopustuleuse (stade III) :

- Il y a significativement plus d'ex-fumeurs chez les sujets malades que chez les témoins (37 % *versus* 19 %, OR = 2,01) ;
- Il y a un nombre plus élevé d'ex-fumeurs (37 %) que de fumeurs actifs (12 %) (différence significative par rapport au groupe témoin).

Pour Abram, le risque de développer une rosacée est donc plus important chez l'ex-fumeur que chez le fumeur actif ou le non-fumeur (294).

Un an plus tard, c'est en France que Breton réalise une étude cas-témoins regroupant 206 sujets. Il ne trouve pas de différence significative entre les fumeurs actifs et les non-fumeurs (définis ici comme jamais exposés au tabac). Cependant, la différence est significative entre les fumeurs actifs et les ex-fumeurs sevrés depuis plus d'un an : ces derniers sont plus fréquemment touchés par la rosacée que les fumeurs actifs (301).

En 2012, Spoenclin publie une étude cas-témoins menée au Royaume-Uni de 1995 à 2009. Bien plus large que les études précédentes, elle regroupe 60 042 sujets malades et 60 042 témoins. Les résultats indiquent que le risque de développer une rosacée est significativement moindre chez les fumeurs actifs que chez les non-fumeurs (OR = 0,64). En revanche, le risque semble plus élevé chez les ex-fumeurs que chez les non-fumeurs (OR = 1,14). Pour Spoenclin, le tabagisme actif est donc associé à un risque considérablement réduit de développer la maladie (289).

Plus récemment, en 2017, Li publie les résultats d'une vaste étude de cohorte en accord avec ceux de Spoenclin (293). Pendant 14 ans, 95 809 infirmières américaines ont reçu, tous les deux ans, un questionnaire les interrogeant sur leurs antécédents médicaux et leur mode de vie. Les résultats indiquent que :

- Le risque de développer une rosacée est significativement plus élevé chez les ex-fumeurs que chez les non-fumeurs (OR = 1,09) ; ce risque augmente avec le nombre de cigarettes quotidiennes.

- Le risque de développer la maladie est significativement plus faible chez les fumeurs actifs que chez les non-fumeurs (OR = 0,65) ; ce risque diminue avec le nombre de cigarettes quotidiennes.

Ces résultats montrent une relation dose-effet, confirmée par une analyse plus détaillée en fonction du nombre de PA. Par ailleurs, parmi les ex-fumeurs, deux facteurs semblent avoir un impact :

- L'âge d'initiation au tabagisme : le risque de développer une rosacée est plus important chez ceux qui ont débuté à un âge plus précoce.
- La durée du sevrage : plus la durée d'arrêt du tabac augmente, plus le risque de développer la maladie augmente.

Enfin, dans un article publié en 2020, Dai vient confirmer les résultats de ses deux prédécesseurs. Il s'agit ici d'une étude de cohorte menée à l'échelle nationale à Taïwan sur un temps de suivi moyen de 10,8 ans. Sur les 59 973 sujets, 379 ont développé une rosacée. L'incidence de la maladie a été rapportée pour 100 000 personnes-années en fonction du statut tabagique. Cette incidence est significativement plus faible chez les fumeurs actifs et les ex-fumeurs que chez les non-fumeurs. Plus l'intensité du tabagisme est forte, plus le risque diminue chez les fumeurs actifs. En revanche, dans cette étude, les résultats ne montrent pas d'association significative entre tabagisme antérieur et risque de développer la maladie (290).

Sur les 25 dernières années, les auteurs ayant travaillé sur ce sujet semblent être d'accord : le tabagisme actif aurait un effet protecteur sur le développement de la rosacée, davantage encore chez les gros consommateurs. Il semblerait également qu'à l'arrêt du tabac, le risque d'être atteint de la maladie soit accru en comparaison des non-fumeurs. Il faut cependant noter les résultats contradictoires de deux autres études :

- En 2015, Aldrich étudie auprès de 275 paires de jumeaux les facteurs génétiques et environnementaux contribuant au déclenchement de la rosacée ; il observe une corrélation entre le tabagisme et développement de la maladie (bien qu'il s'agisse de l'association la plus faible parmi les autres facteurs étudiés) (302).

- En 2016, Kucukunal regroupe 200 cas et 200 témoins ; il observe une prévalence du tabagisme significativement supérieure chez les malades (66 %) par rapport aux témoins, notamment dans le groupe des sujets souffrant du stade II (rosacée érythémato-télangiectasique) (303).

#### 4.1.3.2.2 Mécanismes : les hypothèses avancées

Le tabagisme semble avoir un impact positif sur la rosacée en agissant sur les deux principales composantes impliquées dans la maladie : la composante vasculaire et la composante inflammatoire.

La nicotine et ses dérivés ont une action vasoconstrictrice, par leurs effets directs sur les vaisseaux sanguins ainsi qu'en stimulant la sécrétion d'adrénaline et d'ADH (voir paragraphes 2.7.2.1.1 – La nicotine et 3.2.2.2.1 – Hypoxie tissulaire). Le tabagisme permettrait donc de contrer la vasodilatation retrouvée dans la rosacée et d'en cacher les symptômes qui en découlent, comme les bouffées vasomotrices, l'érythrose diffuse et les télangiectasies (289,290,293).

Comme nous avons pu le voir à plusieurs reprises, le tabagisme, en particulier par le biais de la nicotine, a une action anti-inflammatoire et un effet immunosuppresseur. Cet effet serait susceptible de réduire l'inflammation que l'on retrouve dans la rosacée et donc de limiter son développement, comme on peut le retrouver dans certaines pathologies inflammatoires telles que la sarcoïdose et la colite ulcéreuse (289,290,293,294).

On comprend alors pourquoi les fumeurs actifs sont les moins touchés. L'effet semble davantage protecteur lorsque la dose cumulée est importante. En revanche, on retrouve au moment du sevrage un effet rebond, ce qui explique pourquoi le risque est accru chez les ex-fumeurs, notamment chez les gros consommateurs. L'effet protecteur persisterait quelque temps avant de disparaître, d'où une augmentation du risque après un délai d'arrêt plus important (289,293).

## 4.2 Pathologies cutanées chroniques diffuses

### 4.2.1 Psoriasis

#### 4.2.1.1 La pathologie

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique en lien avec l'immunité. Si elle s'exprime au niveau cutané, il s'agit d'une pathologie systémique. Elle résulte d'un ensemble de facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux. Selon les études, elle toucherait entre 2 et 4 % de la population française, aussi bien les hommes que les femmes (304–306).

- *Clinique, classification et physiopathologie*

La lésion élémentaire du psoriasis est « une tache érythémato-squameuse congestive, bien délimitée, recouverte d'une couche de squames sèches pouvant se détacher spontanément ou après grattage à la curette » (304). La plaque érythémateuse est de taille variable et généralement de forme arrondie ou ovale. La couche squameuse qui la recouvre est blanchâtre, parfois en relief, et les squames qui la composent sont plus ou moins grandes et épaisses. Dans le psoriasis, on observe toujours un érythème et une desquamation, mais les lésions peuvent prendre des aspects très variés, aboutissant à différentes formes cliniques (307). Elles peuvent apparaître n'importe où sur le corps (Figure 63), mais les zones les plus souvent atteintes sont les faces d'extension des membres et les surfaces exposées aux microtraumatismes. Elles sont indolores (sauf dans certaines localisations) mais peuvent être source de prurit parfois sévère (304).

Il existe différentes classifications qui se font selon (304,308) :

- L'âge : lorsque le psoriasis se développe avant 40 ans, on parle de psoriasis familial à début précoce (psoriasis de type I) ; après 40 ans, il s'agit de psoriasis sporadique à début tardif (psoriasis de type II).

- La clinique : en fonction de la forme des lésions, on parle de psoriasis en plaques (ou vulgaire, représentant plus de 80 % des cas de psoriasis), de psoriasis en gouttes (Figure 64), de psoriasis pustuleux ou de psoriasis érythrodermique (ou généralisé).
- La localisation : chez certains patients, on retrouve des formes localisées, comme le psoriasis palmo-plantaire (Figure 64), le psoriasis inversé (ou des plis), le psoriasis du visage (ou sébo-psoriasis), le psoriasis unguéal et le psoriasis du cuir chevelu.

La sévérité de la maladie est définie à l'aide du score PASI (Psoriasis Area and Severity Index), calculé en tenant compte de la surface atteinte, du degré de rougeur, de l'épaississement de la peau et de la desquamation (308).



**Figure 63. Patientes atteintes de psoriasis sévère**  
*Service de Dermatologie, CHU de Nantes*



**Figure 64. Différentes formes de psoriasis**

*A : Psoriasis en gouttes avec atteinte palmaire*

*B et C : Psoriasis palmo-plantaire fissuraire non pustuleux*

*D : Psoriasis en gouttes*

*Service de Dermatologie, CHU de Nantes*

Des complications peuvent avoir lieu et on retrouve diverses comorbidités : rhumatisme psoriasique (atteinte articulaire touchant 20 à 30 % des patients), maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, syndrome métabolique, maladies cardio-vasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral), lymphomes... L'impact sur la qualité de vie est extrêmement important avec des retentissements sur la vie sociale, affective et professionnelle ; de nombreux patients souffrent d'anxiété et de dépression (environ 50 %). Certaines formes sont plus ou moins graves ; le psoriasis pustuleux généralisé et le psoriasis érythrodermique peuvent mettre en jeu le pronostic vital (304,305).

Des facteurs génétiques sont mis en cause dans le psoriasis. Les gènes touchés sont impliqués dans les réponses immunitaires innée et adaptative. Il existe 19 loci de susceptibilité, appelés PSORS, situés sur 18 chromosomes différents. Chacun a un impact différent sur la prédisposition

à la maladie (effet majeur ou mineur) ; le plus important, PSORS1, est responsable d'environ 35 à 50 % des cas de psoriasis (304,306).

Chez une personne génétiquement prédisposée, certains stimuli externes vont déclencher les crises : traumatisme physique, stress émotionnel, infection... (306)

L'immunité est au cœur de la physiopathologie du psoriasis. Lors d'un stimulus externe, les kératinocytes du sujet malade se mettent à produire des cytokines et des chimiokines entraînant par la suite divers événements en cascade, en particulier la différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes Th1 et Th17. Ces derniers produisent un cocktail de cytokines (interféron- $\gamma$ , IL-17, IL-22, IL-23, TNF- $\alpha$ ...) qui activent les gènes de certaines populations cellulaires. Les kératinocytes se mettent à proliférer et des PNN, des monocytes, des cellules dendritiques et d'autres lymphocytes (NK, NKT, TCD4 et TCD8) sont recrutés pour, à leur tour, produire des cytokines pro-inflammatoires. La réponse exacerbée des cellules immunitaires innée et adaptative aboutit à une inflammation du derme et de l'épiderme avec infiltrat lymphocytaire. De plus, les interactions entre les kératinocytes et les cellules immunitaires sont modifiées ; il en résulte une hyperprolifération des kératinocytes aboutissant à un épaissement anormal de la peau (appelé acanthose). La desquamation, qui se fait normalement en 3 semaines, est accélérée : au niveau des plaques, elle se fait en quelques jours seulement (304–306).

- *Prise en charge*

Le traitement du psoriasis est différent selon les formes et les localisations (psoriasis unguéal, psoriasis du cuir chevelu...) ; concernant le psoriasis en plaques, chez l'adulte, la prise en charge se fait en fonction de l'étendue des lésions et de l'intensité du retentissement sur la qualité de vie.

Les premières lignes de traitements sont des formes locales (307–309) :

- Pour réduire l'inflammation, on utilise des dermocorticoïdes d'activité modérée (Locapred<sup>®</sup>, Tridésone<sup>®</sup>), forte (Diprosone<sup>®</sup>, Locatop<sup>®</sup>, Nérisonne<sup>®</sup>) ou très forte (Clarelux<sup>®</sup>, Dermoval<sup>®</sup>, Diprolène<sup>®</sup>). Les pommades sont à appliquer sur les lésions sèches, les crèmes sur les plis et les muqueuses et les lotions au niveau du cuir chevelu.
- Pour lutter contre l'hyperprolifération des kératinocytes, on utilise des pommades à base d'analogue de la vitamine D3 : calcipotriol (Daivonex<sup>®</sup>) et calcitriol (Silkis<sup>®</sup>).
- Dermocorticoïdes et analogues de la vitamine D sont souvent associés dans des spécialités généralement très efficaces (Daivobet<sup>®</sup>, Enstillar<sup>®</sup>, Xamiol<sup>®</sup>).
- Des traitements complémentaires peuvent être prescrits : si besoin, on ajoute un kératolytique (acide salicylique associé à un dermocorticoïde) afin de traiter les lésions très épaisses (Diprosalic<sup>®</sup>) ou un émollient en cas de sécheresse cutanée.

Selon la sévérité, il est parfois envisagé en première intention la mise en place d'un traitement par photothérapie : la puvathérapie (exposition aux UVA après administration d'un agent photosensibilisant) et la photothérapie par UVB sont généralement efficaces mais le nombre de séances est limité en raison du risque de développement d'un cancer cutané. Le traitement par photothérapie peut être général (séance dans une cabine) ou localisé (appareil spécifique) (308,309).

Dans les cas plus sévères, on utilise des traitements systémiques :

- Les rétinoïdes : l'acitrétine (Soriatane<sup>®</sup>), dérivé de la vitamine A, est un traitement par voie orale en une prise quotidienne. Ses conditions de prescription et de délivrance sont particulières : accord de soins, carnet-patient, contraception efficace et tests de grossesse réguliers chez les femmes en âge de procréer, en raison de son effet tératogène. L'acitrétine agit en diminuant l'hyperprolifération des kératinocytes et peut être associé au traitement par photothérapie.
- Le méthotrexate : il agit sur la composante inflammatoire du psoriasis et sur l'hyperprolifération cellulaire. Il est administré par voie orale (Imeth<sup>®</sup>, Novatrex<sup>®</sup>) ou

injectable (Imeth<sup>®</sup>, Metoject<sup>®</sup>, Nordimet<sup>®</sup>, Prexate<sup>®</sup>), à faible dosage et une seule fois par semaine, en association avec de l'acide folique (prise 24 ou 48h après le méthotrexate). Également tératogène, les règles de prescription et de délivrance sont identiques à celles du Soriatane<sup>®</sup> chez les femmes en âge de procréer ; des bilans et des tests de dépistage sont réalisés avant la primo-prescription.

- La ciclosporine : elle agit sur le psoriasis par son effet immunosuppresseur. Elle est administrée par voie orale (Neoral<sup>®</sup>) quotidiennement et nécessite une surveillance régulière.

En cas de contre-indication ou d'échec des traitements systémiques précédents, la dernière ligne de traitements regroupe (308,309) :

- L'aprémilast (Otezla<sup>®</sup>) : immunosuppresseur (blocage de la production de cytokines par les lymphocytes), il est pris par voie orale et est contre-indiqué chez la femme enceinte.
- Les biothérapies (Tableau 13) : elles ciblent directement les cytokines ayant un rôle clé dans le développement des plaques de psoriasis. Elles sont toutes administrées par voie sous-cutanée (à l'exception du Remicade<sup>®</sup> injecté en intraveineuse). Le patient doit être informé du risque infectieux et de la conduite à tenir en cas d'infection.

	Mode d'action	Molécules et spécialités
Les anti-TNF	Ces anticorps monoclonaux sont des inhibiteurs compétitifs du TNF- $\alpha$ au niveau de ses récepteurs (sauf Etanercept qui est un récepteur soluble du TNF)	Etanercept (Enbrel <sup>®</sup> ) Infliximab (Remicade <sup>®</sup> ) Adalimumab (Humira <sup>®</sup> ) Certolizumab (Cimzia <sup>®</sup> )
Les anti-interleukines	Ces anticorps monoclonaux bloquent certaines interleukines (IL-12/13 et IL-17)	Ustékinumab (Stelara <sup>®</sup> ) Secukinumab (Cosentyx <sup>®</sup> ) Ixekizumab (Taltz <sup>®</sup> ) Brodalumab (Kyntheum <sup>®</sup> ) Guselkumab (Tremfya <sup>®</sup> )

**Tableau 13. Les biothérapies utilisées dans la prise en charge du psoriasis**

#### 4.2.1.2 Tabagisme et psoriasis

##### 4.2.1.2.1 Études épidémiologiques

- *Le tabagisme antérieur au développement de la maladie*

La plupart des études réalisées à ce sujet montrent une corrélation positive entre le fait de fumer et le risque de développer la maladie, comme le souligne une méta-analyse réalisée en 2016 par Richer *et al.* (310). Par exemple, dans l'étude de Herron (2005), la prévalence du tabagisme était significativement supérieure parmi les malades souffrant de psoriasis par rapport à la population générale (Utah, États-Unis) (37 % versus 13 %,  $P < 0,001$ ), et 78 % des fumeurs malades avaient débuté le tabagisme avant de développer les premiers symptômes du psoriasis (311). Pour Mills (1992), il existe une corrélation positive entre le fait d'être atteint de psoriasis et le fait d'avoir fumé avant l'apparition de la maladie (OR = 3,75) (312). Cette corrélation est bien plus marquée encore pour la forme palmo-plantaire : les résultats de Miot *et al.* (2009) montrent que 92 % des malades souffrant de pustulose palmo-plantaire (PPP) sont fumeurs, contre 52 % des malades souffrant de psoriasis en plaques et 30 % des témoins (313). Cette relation avait déjà été établie plusieurs années auparavant, lorsque O'Doherty et McIntyre ont montré que 80 % des malades souffrant de PPP étaient fumeurs avant de développer la maladie, contre 36 % des témoins (314). De nombreux auteurs s'accordent à dire que cette corrélation est d'autant plus importante chez les femmes. Par exemple, Naldi retrouve un risque de développer des lésions pustuleuses 10 fois plus important chez les femmes consommant plus de 15 cigarettes par jour (315–317).

- *Consommation et sévérité de la maladie*

Entre 1991 et 2005, dans une étude de cohorte prospective, Setty évalue l'incidence du psoriasis auprès de 78 532 infirmières. Pour les 887 cas incidents de psoriasis, le risque relatif par rapport aux non-fumeuses est de 1,60 pour celles consommant entre 11 et 20 PA et de 2,05 pour celles consommant 21 PA ou plus. Cette étude montre également une augmentation graduelle du risque avec une exposition croissante à la fumée passive (318).

En 2005, Fortes et *al.* évaluent l'association entre la sévérité clinique du psoriasis (à l'aide du score PASI) et la consommation de tabac chez 818 malades. Selon leurs résultats, l'intensité du tabagisme a un impact sur la gravité de la maladie : les sujets fumant plus de 20 cigarettes par jour ont deux fois plus de risque de développer un psoriasis plus grave (score PASI plus élevé) que les sujets fumant moins de 10 cigarettes par jour. En revanche, selon eux, la durée du tabagisme n'intervient pas comme facteur aggravant de la maladie (316).

En 2012, Li et *al.* publient un article regroupant les résultats obtenus après l'observation pendant une quinzaine d'années de 185 836 sujets issus de 3 cohortes. Parmi eux, 2 410 personnes ont développé un psoriasis. Le risque de développer la maladie augmente avec la consommation et la durée du tabagisme :

- Le risque relatif est de 1,81 pour les sujets fumant moins de 14 cigarettes par jour et de 2,29 pour ceux fumant plus de 25 cigarettes par jour ;
- Il est de 2,72 pour les sujets consommant plus de 65 PA ;
- Il est de 1,99 pour les sujets tabagiques depuis plus de 30 ans (319).

Enfin, pour Mills, la relation dose-effet est largement marquée, le risque relatif de développer la maladie chez les sujets fumant plus de 20 cigarettes par jour étant de 5,3 ( $P < 0,001$ ) (312).

- *Rémission à l'arrêt du tabac*

Plusieurs auteurs se sont intéressés aux bénéfices de l'arrêt du tabac sur l'apparition ou l'évolution du psoriasis. Pour Li, le risque diminue de façon graduelle avec le temps écoulé depuis l'arrêt (319). Pour Setty, le risque de survenue de la maladie diminue progressivement après l'arrêt (RR = 1,61 entre 0 et 10 ans d'arrêt ; RR = 1,31 entre 10 et 19 ans d'arrêt) et devient quasiment équivalent à celui des non-fumeurs au bout de 20 ans (318). Par ailleurs, Michaëlsson a observé une diminution significative du nombre de lésions chez 34 patients souffrant de PPP et ayant arrêté de fumer pendant un mois (320). Dans une enquête menée auprès de 104 patients traités pour leur psoriasis, 77 % des sujets non tabagiques ont connu au moins un épisode de rémission contre seulement 8,7 % des fumeurs réguliers (321).

#### 4.2.1.2.2 Mécanismes : les hypothèses avancées

- *Interactions avec les kératinocytes*

Comme nous avons pu le voir à plusieurs reprises, en stimulant les récepteurs nicotiques situés à leur surface, la nicotine modifie les propriétés d'adhésion et de migration des kératinocytes, augmente leur nombre de mitoses et stimule leur différenciation, entraînant une hyperkératinisation (voir paragraphe 4.1.1.2.2) (Figure 65). Avec une exposition constante ou répétée à la fumée de cigarette, cela pourrait entraîner ou aggraver les processus par lesquels se développent les plaques que l'on retrouve chez les personnes souffrant de psoriasis (322).

- *Interactions avec les cellules de l'inflammation*

Processus déjà vu également (voir paragraphes 3.2.2.2.2 et 4.1.2.2.2), le tabagisme induit des altérations morphologiques et fonctionnelles des PNN via ses composants, comme la nicotine et l'acroléine (199,316,317,323,324) ; chez les fumeurs, on observe une augmentation de la chimiotaxie des PNN, participant à l'infiltrat inflammatoire (322). La nicotine agit également sur les récepteurs nicotiques situés sur les monocytes et les cellules dendritiques (325). Elle induit une surproduction d'IL-12, d'IL-2 et de molécules d'adhésion et de co-stimulation par les cellules dendritiques, ce qui leur permet de stimuler plus intensément les lymphocytes T ; via l'hypersécrétion d'IL-2, les monocytes, les macrophages et les lymphocytes T cytotoxiques prolifèrent. A leur tour, ces cellules vont sécréter tout un cocktail de cytokines pro-inflammatoires, notamment du TNF- $\alpha$ , cytokine au cœur de la physiopathologie du psoriasis. La nicotine stimule aussi directement les macrophages, qui produisent des molécules d'adhésion (ICAM-1) augmentant l'infiltration des leucocytes au travers des parois capillaires pour arriver jusqu'au derme (322). Les composants de la fumée de cigarette sont donc capables d'affecter l'immunopathogenèse du psoriasis (Figure 65) (318).

- *Déséquilibre oxydants/anti-oxydants*

Plusieurs études ont montré un déséquilibre dans la balance oxydant/anti-oxydant au niveau cutané chez les personnes souffrant de psoriasis. Dans la peau lésionnelle et non lésionnelle, on

retrouve un faible taux d'anti-oxydants (acide ascorbique notamment) et de systèmes de défense (SOD) tandis que les niveaux de ROS ( $H_2O_2$  et  $O_2^-$ ) sont bien plus élevés que dans la peau normale (322,323,326). Attwa et son équipe ont comparé chez des malades, des fumeurs et des témoins les taux de malondialdéhyde (MDA), un biomarqueur de l'oxydation des lipides qui est capable d'interagir avec l'ADN. Les sujets souffrant de psoriasis avaient des taux de MDA significativement supérieurs par rapport aux témoins et ce taux était d'autant plus important que la maladie était sévère. Par ailleurs, les taux de MDA étaient significativement supérieurs chez les malades fumeurs que chez les malades non-fumeurs (326). Chaque bouffée de cigarette contient environ  $10^{15}$  radicaux libres (322) ; l'intoxication tabagique aboutit à l'épuisement des mécanismes anti-oxydants déjà affaiblis chez le sujet psoriasique, ce qui augmente les dommages liés aux ROS (323). Ces dommages passent par des interférences au niveau des voies de signalisation cellulaire impliquées dans la physiopathologie du psoriasis (voies du NF $\kappa$ B, des MAPK, JAKSTAT...) ; ces voies faisant intervenir de nombreux facteurs aboutissent, entre autres, à l'induction de l'expression des gènes de la phospholipase cytosolique A2, enzyme clé dans la production de prostaglandines pro-inflammatoires (que l'on retrouve d'ailleurs à des niveaux élevés dans la peau des sujets psoriasiques). Cet environnement pro-oxydant apporté par la fumée de cigarette contribue à un état d'inflammation chronique favorable à une aggravation des lésions de psoriasis (322,325).

- *Modifications microvasculaires*

Dans la physiopathologie du psoriasis, l'apparition des plaques est précédée de modifications microvasculaires. Ces processus, guidés par le VEGF, induisent la création de conduits permettant l'infiltration des leucocytes dans le derme ; or il a été démontré que les taux sériques de VEGF étaient plus importants chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. En outre et comme vu précédemment (voir paragraphe 3.2.2.4), en se liant aux récepteurs des cellules endothéliales, la nicotine favorise l'angiogenèse en agissant à la fois sur la formation du réseau des cellules endothéliales et sur la croissance des capillaires (322). Par ces mécanismes, la fumée du tabac pourrait interférer avec les processus vasculaires ayant lieu chez les sujets psoriasiques (Figure 65).



#### 4.2.1.2.3 Conclusion

Les études épidémiologiques et les méta-analyses concernant ce sujet convergent vers la même conclusion : il semble très probable que le tabagisme soit un facteur de risque de développer le psoriasis et un facteur aggravant de la maladie, via des mécanismes inflammatoires, oxydatifs et génétiques. Observation préoccupante, Setty a également associé l'exposition prénatale et infantile à la fumée passive à un risque accru de développer du psoriasis à l'âge adulte (318).

Selon plusieurs auteurs, le tabac est un facteur de précipitation chez les sujets à prédisposition génétique ; il en est de même pour d'autres facteurs extérieurs, comme l'alcoolisme et un IMC important (323,324). Dans l'étude de Setty, 14 % des cas de psoriasis étaient dus au tabagisme (318) ; d'autres estiment qu'environ 25 % des cas de psoriasis lui sont attribuables (323). Concernant le statut tabagique des malades, il est important de prendre en compte leur contexte psychologique : l'impact de la maladie, notamment en termes de stress, peut favoriser des comportements d'addiction (305).

#### 4.2.2 Dermatite atopique

##### 4.2.2.1 La pathologie

La dermatite atopique (DA) ou eczéma atopique est l'une des dermatoses inflammatoires les plus fréquentes : elle touche 10 à 25 % des enfants et 4 % des adultes. C'est une maladie de la petite enfance, elle débute dans plus de 60 % des cas avant l'âge d'un an et en fonction des sujets, elle régresse généralement après quelques années (70 % à l'âge de 4 ans et 90 % avant la puberté). Il s'agit d'une maladie inflammatoire chronique qui touche de plus en plus d'individus : depuis les années 1980, la prévalence a été multipliée par 2 voire 3 dans les pays industrialisés (327–331).

L'atopie se définit comme « une prédisposition génétique à développer une inflammation de type 2 en réponse à l'exposition à des molécules de l'environnement » (327). Elle touche donc les organes à épithélium directement en contact avec l'environnement ; parmi les pathologies

atopiques, on retrouve la DA, l'asthme atopique, la rhinite et la conjonctivite allergique et l'allergie alimentaire. Ces pathologies sont souvent liées et peuvent se déclarer de façon concomitante ou successivement chez un même individu ; la DA est souvent la première à se manifester, on la considère comme « la porte d'entrée dans l'atopie » (327).

- *Clinique et physiopathologie*

La DA évolue par poussées récidivantes. La clinique varie selon l'âge (avant deux ans, les lésions prédominent au niveau des zones convexes tandis qu'elles apparaissent plutôt dans les plis après) et on retrouve toujours une xérose (sécheresse cutanée) et un prurit. Les lésions sont rouges, parfois suintantes ou squameuses (Figure 66) (331).



**Figure 66. Lésions de dermatite atopique chez un enfant (A, B, C) et un adulte (D, E, F)**  
*Service de Dermatologie, CHU de Nantes*

Les mécanismes par lesquels la DA se développe sont complexes ; il s'agit d'une maladie multifactorielle faisant intervenir des facteurs génétiques et environnementaux en lien avec un dysfonctionnement de la barrière cutanée et des anomalies des réponses immunitaires innée et adaptative. Deux hypothèses contradictoires tentent d'expliquer la pathogenèse (328,332) :

- La théorie de l'outside-in : une détérioration primaire de la barrière cutanée favorise la pénétration d'allergènes, ce qui engendre l'activation du système immunitaire ;
- La théorie de l'inside-out : une prédisposition immunologique provoque la dégradation secondaire de la barrière cutanée.

Si on ne peut définir pour le moment si la cause est d'abord épithéliale ou immunitaire, ces deux processus sont liés et sont fortement impliqués dans le développement de la DA.

#### 1) Anomalies de la barrière épidermique

Chez le sujet souffrant de DA, la barrière cutanée est altérée, qu'il s'agisse d'une peau lésée ou non lésée. Des modifications quantitatives et qualitatives des constituants de la peau en sont à l'origine, à différents degrés selon les sujets : on peut observer en particulier un déficit en céramides, en filaggrine (précurseur des composants du NMF) et en protéines constitutives des jonctions serrées interkératinocytaires. Il en résulte une augmentation de la PIE (provoquant la xérose), du pH cutané et de la perméabilité. Les anomalies concernant la filaggrine ont été très étudiées : on leur attribue des mutations génétiques qui multiplient par trois le risque de développer une DA. Ces DA sont d'ailleurs généralement plus précoces et plus sévères et le risque de développer d'autres allergies (nickel, arachide) est accru. En outre, le déficit en filaggrine serait susceptible d'induire une inflammation cutanée (330,332).

#### 2) Anomalies du système immunitaire

Les perturbations touchent tant la réponse innée que la réponse adaptative. Concernant la réponse innée, les TLR (en particulier le TLR-2) sont moins exprimés à la surface des kératinocytes et des monocytes chez les sujets malades. Outre les effets sur la réponse immunitaire, cela a des conséquences sur l'intégrité de la barrière car le TLR-2 joue un rôle, entre autres, dans le maintien des protéines constitutives des jonctions serrées. Lorsque les allergènes ou les irritants chimiques

pénètrent la peau grâce à la perte d'intégrité de l'épithélium, ils sont repérés par les cellules de Langerhans, plus nombreuses chez le sujet malade. Ces dernières orientent la réponse des lymphocytes T principalement vers le type Th2 avec production de cytokines IL-4, IL-5 et IL-13. D'autres voies sont parfois impliquées, notamment la réponse de type Th22 (avec production d'IL-22) ou, en chronique, la réponse de type Th1 (avec production d'interféron- $\gamma$ , d'IL-12...). Sous l'action de l'IL-4 et de l'IL-13, l'expression accrue de molécules d'adhésion favorise la migration au niveau cutané des lymphocytes et des polynucléaires éosinophiles et basophiles. Les IgE qui y sont sécrétées se fixent à la surface des mastocytes et des basophiles qui, lors de la liaison de l'allergène sur l'IgE, vont dégranuler et libérer tout un ensemble de médiateurs. Cependant, la production d'IgE n'est pas indispensable au déclenchement de l'inflammation et un certain nombre de patients ont d'ailleurs des taux normaux d'IgE. Tel un cercle vicieux, l'IL-4 et l'IL-13 participent à la perte d'intégrité de la barrière en diminuant l'expression de la filaggrine et d'autres protéines constitutives de l'épiderme (330,332).

### 3) Rôle du microbiote et interaction avec l'environnement

Chez le sujet malade, on retrouve une dysbiose au niveau cutané et au niveau digestif : il a été démontré que la composition de ces deux microbiomes était différente en termes de souches chez le nouveau-né à risque d'atopie et chez le nouveau-né sain. Au niveau cutané, la diversité des bactéries commensales s'effondre lors des poussées des lésions, au profit de deux souches : *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*. Si la colonisation du staphylocoque doré est retrouvée chez 5 % des sujets sains, elle touche plus de 90 % des sujets atteints de DA et est souvent la cause de complications par surinfection. Les causes de cette dysbiose sont multiples et on y associe en particulier les perturbations de l'immunité innée, l'activation de la voie Th2 et des facteurs exogènes (utilisation de savon, d'antiseptiques et d'antibiotiques). Ces modifications du microbiome participent à l'inflammation cutanée. Plus largement, elles s'inscrivent dans le champ de ce qu'on appelle la « théorie de l'hygiène ». Ce terme est apparu plus récemment pour expliquer l'explosion de la prévalence de DA ces dernières dizaines d'années dans les pays industrialisés, où la surutilisation des antibiotiques et des produits cosmétiques nuisent aux microbiotes du corps humain. Des études ont montré que l'exposition des nouveau-nés et

nourrissons aux infections protégeraient du risque de développer plus tard des allergies. Un mode de vie rural diminue également le risque par rapport à un mode de vie citadin, en raison du contact avec une plus grande biodiversité environnementale favorisant la diversité des souches des microbiotes cutané et intestinal. La prévalence de la DA varie donc grandement en fonction de la zone géographique et du degré d'urbanisation (330–332).

#### 4) Génétique

Des facteurs génétiques sont impliqués dans le développement de la DA : 70 % des patients ont un antécédent familial. Les gènes les plus concernés sont des gènes de l'immunité et des protéines structurales de l'épiderme (330,332).

#### 5) Auto-immunité

Des auto-anticorps de type IgE dirigés contre les protéines des kératinocytes et des cellules endothéliales sont retrouvés chez un quart des adultes souffrant de DA ; les taux semblent par ailleurs liés à la sévérité des lésions. La question d'un processus auto-immun se pose donc pour la DA mais d'autres preuves nécessitent d'être apportées (330,331).

- *Prise en charge*

En période de poussées, le traitement repose sur de la corticothérapie locale (dermocorticoïdes modérés à forts). Elle permet de lutter contre l'inflammation et de réduire la densité de *Staphylococcus aureus*. En cas de résistance dans les DA sévères, le Protopic® 0,03 % (tacrolimus, inhibiteur de la calcineurine nécessaire à l'activation des lymphocytes Th2) peut être prescrit par un dermatologue ou un pédiatre sur ordonnance d'exception, à partir de 2 ans chez l'enfant. En entretien, des produits émollients sont à appliquer quotidiennement pour lutter contre la xérose et pour espacer les crises (331,333).

#### 4.2.2.2 Dermatite atopique et tabagisme

On retrouve dans la littérature de très nombreuses études cherchant à démontrer l'impact ou non du tabagisme dans cette dermatose. La population la plus étudiée est la population pédiatrique exposée au tabagisme passif, seules quelques études ont été menées auprès des fumeurs actifs.

- *Exposition prénatale*

Dans une large étude de plus de 7000 enfants âgés de 6 à 13 ans, Yi montre une corrélation significative entre tabagisme maternel durant la grossesse ou la première année de vie (ou les deux) et développement d'une DA chez l'enfant (334). Selon Shinohara, le risque est significativement supérieur chez les enfants ayant été exposés au tabac au cours du dernier trimestre de la grossesse (335). D'autres études permettent l'observation de modifications pouvant favoriser le développement d'un terrain atopique chez l'enfant exposé *in utero*, comme (328) :

- Une diminution du nombre de lymphocytes T régulateurs à la naissance (étude de cohorte allemande) ;
- Un statut immunitaire à dominance Th2 ;
- Un certain degré de méthylation du gène codant pour une cytokine impliquée dans les pathologies allergiques (lymphopoïétine stromale thymique ou TSLP) significativement associé au développement ultérieur d'une DA (étude taïwanaise).

Cependant, d'autres auteurs soulignent une absence de corrélation voire une corrélation négative (Linneberg et *al.*) (334). Une méta-analyse publiée en 2016 par Kantor suggère que le tabagisme maternel durant la grossesse n'entraîne pas un risque significativement plus élevé de développer une DA chez l'enfant à venir (329).

- *Exposition au tabagisme passif durant l'enfance*

Une étude transversale menée au Moyen-Orient auprès d'environ 750 lycéens a montré que les adolescents atteints de DA étaient significativement plus susceptibles d'avoir été exposés au tabagisme à leur domicile durant leur enfance (336). Kantor en tire les mêmes conclusions dans sa méta-analyse, bien que les résultats ne soient pas significatifs dans les pays européens et en Amérique du Nord. Aucun lien entre l'importance de la consommation et la gravité de la maladie n'a pu être établi (329).

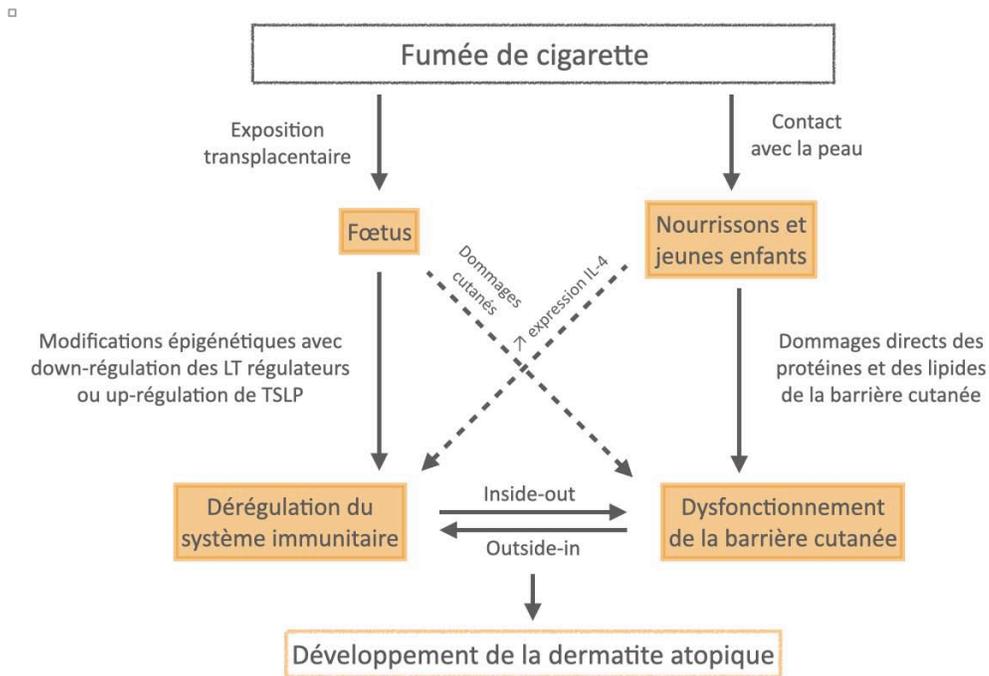
- *Chez le fumeur actif*

Lee s'est intéressé à la DA chez l'adulte et son lien potentiel avec le tabagisme actif. Dans son étude cas-témoins regroupant 83 malades et 142 témoins, le fait de fumer apparaît comme un facteur de risque significatif de développer une DA à l'âge adulte (OR = 3,6) par rapport aux sujets non-fumeurs ; de plus, ce risque augmente avec la dose (nombre de PA) (337). Une étude coréenne a quant à elle montré que les adolescents fumeurs étaient plus susceptibles de développer la maladie que les non-fumeurs (338). Dans la méta-analyse de Kantor, la DA est associée au tabagisme actif (OR = 1,87) dans toutes les régions du monde et quelle que soit la taille de l'échantillon (329).

- *Mécanismes impliqués (Figure 67)*

Les effets néfastes du tabagisme dans le développement de la DA semblent à la fois directs et indirects. La peau exposée à la fumée subit les effets irritants des composants et de la chaleur, d'autant plus celle des nourrissons et jeunes enfants chez qui elle est encore immature (donc moins protectrice). La barrière épidermique est donc endommagée à la fois par l'extérieur et par l'intérieur, avec l'apport des substances toxiques par le sang au niveau cutané. Comme nous avons pu le voir à plusieurs reprises, les deux entités jouant un rôle clé dans le développement de la DA, la barrière épidermique et le système immunitaire, sont grandement impactés par le

tabagisme. Certains auteurs avancent l'hypothèse des modifications épigénétiques (méthylation de l'ADN) par le tabagisme, mais cela reste à prouver.



**Figure 67. Hypothèses relatives aux effets du tabagisme sur le développement de la DA**  
*Figure inspirée de « The role of air pollutants in atopic dermatitis», Ahn et al., 2014 (328)*

- *Conclusion*

Bien que le tabagisme soit le principal polluant de l'air intérieur, il n'a pas encore été montré scientifiquement qu'il pouvait être en lien avec le développement de la dermatite atopique. De nombreux facteurs de confusion sont à prendre en compte dans la réalisation de ces études (zone géographique notamment), car il s'agit d'une pathologie très complexe.

## 5 Accompagnement et prise en charge du patient tabagique par le pharmacien d'officine

### 5.1 Introduction

L'objectif principal de l'aide à l'arrêt du tabagisme est d'obtenir l'abstinence totale et son maintien à long terme (HAS). La prise en charge du patient tabagique doit s'inscrire dans un parcours de soins avec l'intervention de différents professionnels de santé afin d'optimiser les chances de sevrage. Le pharmacien est un des acteurs les plus accessibles pour le patient ; il a l'avantage de connaître généralement le contexte social, professionnel et familial du fumeur. Il peut donc dépister, discuter et motiver, proposer une prise en charge et assurer le suivi d'un patient fumeur. Cependant il doit être en mesure d'orienter le patient vers un praticien plus qualifié lorsque le besoin du patient dépasse son domaine de compétences. Certains patients ne peuvent être directement pris en charge à l'officine et doivent être orientés vers un tabacologue : c'est le cas des adolescents, des femmes enceintes ou ayant un désir de grossesse, des patients hospitalisés ou en péri-opératoire et des polyconsommateurs (78,339–343).

### 5.2 Dépistage individuel

Le dépistage individuel doit se faire pour tout patient de façon régulière. Le statut tabagique doit être renseigné dans le dossier du patient. Poser la question « fumez-vous ? » permet d'identifier des facteurs de risque vis-à-vis d'une pathologie et d'ouvrir le dialogue avec le patient (ANNEXE 1) (78,341–343).

### 5.3 Évaluation initiale

#### 5.3.1 Évaluation de la consommation et de la dépendance

Un court questionnaire permet d'évaluer rapidement la dépendance d'un sujet tabagique : il s'agit du test de Fagerström, en 2 ou 6 questions (ANNEXES 2 et 3). D'autres critères permettent de considérer qu'une personne est dépendante (78) :

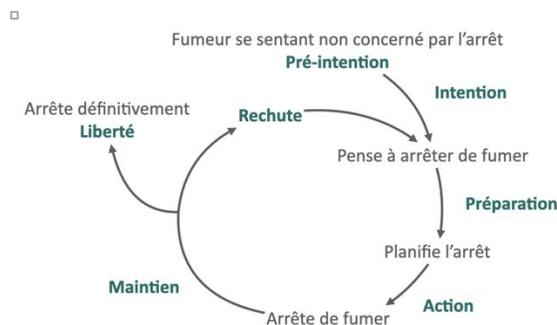
- Patient ayant rechuté après une tentative d'arrêt ;

- Patient continuant à fumer malgré les conséquences de son tabagisme sur sa santé (exemples : BPCO, artérite, cancer, etc...) ou les risques encourus dans certaines situations spécifiques (exemples : intervention chirurgicales, grossesse, etc...);
- Patient en souci constant d'approvisionnement de tabac.

### 5.3.2 Évaluation de la motivation

Le pharmacien doit repérer le stade dans lequel se trouve le fumeur quant à sa motivation d'arrêter le tabac. On distingue la phase de consonance, dans laquelle le fumeur n'a aucune intention d'arrêter, de la phase de dissonance. Celle-ci se divise en 5 étapes (inspirées du modèle de changement de comportement de Prochaska et DiClemente – Figure 68) et l'objectif du professionnel de santé est de faire progresser son patient de phase en phase (339,341–343) :

- Phase de préreflexion (ou précontemplation) : le fumeur ne pense pas arrêter de fumer, le tabagisme ne représente pas un problème selon lui.
- Phase de réflexion (ou contemplation) : le fumeur prend conscience du problème, il se dit qu'il serait bien d'arrêter de fumer mais reste ambivalent ; il est ouvert à la discussion.
- Phase de préparation : le fumeur a pris la décision et se prépare à arrêter ; il peut se montrer inquiet vis-à-vis des difficultés à venir.
- Phase d'action : le fumeur est en cours d'arrêt depuis moins de 6 mois.
- Phase de maintien : le fumeur a arrêté de fumer depuis plus de 6 mois. Il a recouvré sa liberté face à la dépendance et reste vigilant pour éviter les rechutes.



**Figure 68. Le cycle de Prochaska et DiClemente**

Figure inspirée de « Dépistage du tabagisme et prévention des maladies liées au tabac », HAS, 2015

Il existe des tests rapides à effectuer pour pouvoir situer dans quel état de motivation se trouve le fumeur (78). Par exemple, on peut utiliser :

- L'échelle analogique : « à quel point est-il important pour vous d'arrêter de fumer sur une échelle de 0 à 10 ? »
- Le questionnaire de motivation à l'arrêt du tabac ou échelle Q-MAT (ANNEXE 4)

En fonction de la phase dans laquelle se trouve le patient, le pharmacien doit adapter son discours (78,341) :

- Au stade de préréflexion :
  - Proposer une évaluation de la dépendance
  - Identifier le contexte et les circonstances qui favorisent la consommation
  - S'informer de la connaissance du patient des effets du tabac
  - Aider à entrevoir les avantages de l'arrêt
  - Conseiller d'arrêter ou proposer une réduction de la consommation
- Au stade de réflexion :
  - Encourager et accompagner le patient dans sa démarche
  - Évoquer ses craintes, ses bénéfices, sa confiance dans sa capacité à arrêter
- Au stade de préparation :
  - Construire avec le patient un plan de changement avec des objectifs concrets (choisir une date, l'aider à élaborer une stratégie d'arrêt)
  - Explorer le soutien de l'entourage
- Au stade d'action :
  - Encourager le patient en reconnaissant et en valorisant ses efforts réalisés
  - Anticiper les difficultés (faux pas, rechute)
- Au stade de suivi :
  - Aider à maintenir l'abstinence et prévenir les rechutes
  - Aider à gérer les symptômes de sevrage

- En cas de rechute :
  - Ne pas juger et rassurer : plusieurs tentatives sont souvent nécessaires avant d'arrêter définitivement
  - Dédramatiser la situation sans la banaliser pour autant
  - Aider le patient à identifier les situations qui l'ont poussé à reconsommer
  - Remotiver

### 5.3.3 Évaluation des comorbidités anxiodépressives et des co-addictions

Les fumeurs sont plus susceptibles de présenter des troubles anxio-dépressifs que la population générale et la période de sevrage est une situation à fort risque de décompensation. Ces troubles durent généralement quelques semaines après l'arrêt mais peuvent perdurer jusqu'à 6 mois et augmentent le risque de rechute. Il est important de repérer les patients à risque et de les orienter si besoin vers un professionnel pour une prise en charge plus adaptée (343).

Il est également recommandé de dépister d'éventuelles autres addictions (alcool, cannabis, opiacés, addictions comportementales, etc...) (343).

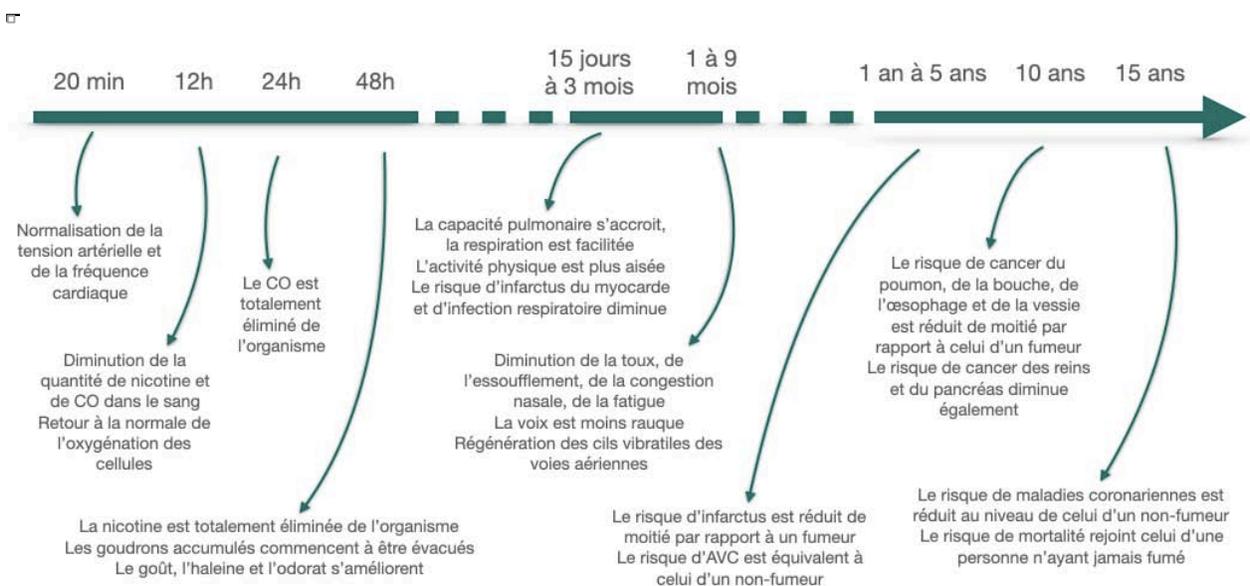
## 5.4 Le conseil d'arrêt

Le conseil d'arrêt s'adresse à tout fumeur, qu'il ait envie d'arrêter de fumer ou non. Il consiste à informer le patient des risques de fumer et des avantages à se sevrer. Il serait susceptible d'augmenter de 50 % les chances de sevrage et l'abstinence à plus de 6 mois. Voici quelques exemples :

- « Arrêter de fumer est la décision la plus importante que vous pouvez prendre pour protéger votre santé. Je peux vous aider si vous le souhaitez. »
- « Arrêter de fumer pendant que vous êtes malade est une bonne décision, ce peut être l'occasion de reprendre votre liberté face au tabac. »
- « Il n'est jamais trop tard pour arrêter et c'est encore mieux si on arrête tôt. »

- « Continuer à fumer aggravera votre bronchite ou votre asthme, en revanche arrêter de fumer pourra améliorer votre santé de façon importante. »
- « La fréquence des infections respiratoires des enfants est supérieure dans un environnement fumeur. »

Discuter des bénéfices de l'arrêt et du délai avec lequel ils commencent à apparaître peut également motiver le fumeur (Figure 69).



**Figure 69. Bénéfices de l'arrêt du tabagisme au fil du temps**  
D'après « Les bénéfices de l'arrêt du tabac », Vidal (344) et Tabac-info-service (172)

Enfin, le pharmacien peut rassurer le fumeur quant aux symptômes du sevrage. Pour certains, ils ne sont que passagers et des solutions peuvent être proposées afin de les contrecarrer (Tableau 14).

Symptômes	Durée	Solutions
Envie de fumer	Deux premières semaines	S'aérer, faire de l'exercice Boire un grand verre d'eau, manger un fruit Disparaît au bout de 3 à 5 minutes
Irritabilité	Plusieurs semaines	Prendre du recul
Troubles de la concentration	Plusieurs semaines	Préparation avant l'effort intellectuel
Agitation	Variable	Faire de l'exercice
Somnolence	2 à 4 semaines	S'aérer, faire de l'exercice
Troubles du sommeil	7 jours	Éviter le café après 15h (l'arrêt du tabac diminuant la métabolisation de la caféine)
Constipation	3 à 4 semaines	S'hydrater et consommer des fibres
Toux	Moins de 7 jours	Boire beaucoup
Céphalées, crampes, sueurs, nausées	Quelques jours	Repos
Faim, envie de sucre	Plusieurs semaines	Avoir une bonne hygiène alimentaire Boire beaucoup

**Tableau 14. Symptômes du sevrage et solutions à apporter**

*D'après « Dépistage du tabagisme et prévention des maladies liées au tabac », HAS, 2015 (78)*

## 5.5 Traitement

### 5.5.1 Traitement médicamenteux

#### 5.5.1.1 Les traitements nicotiques de substitution (TNS)

Les TNS sont le traitement de première intention indiqué chez les sujets dépendants à la nicotine et âgés d'au moins 15 ans (18 ans pour certains TNS). Ces traitements agissent sur la dépendance physique à la nicotine et ont pour objectif de diminuer symptômes de sevrage, réduire l'envie de fumer et prévenir les rechutes. Ils doivent être utilisés à un dosage suffisant, sur une période d'au moins 3 mois, pouvant être prolongée aussi longtemps que nécessaire. La posologie initiale doit être adaptée selon le niveau de dépendance à la nicotine (résultats du test de Fagerström) puis ajustée si besoin au cours de la première semaine d'utilisation, en fonction des signes de sous ou de surdosage (341–343) :

- Signes de sous-dosage : troubles de l'humeur, irritation, insomnies, anxiété, difficultés à se concentrer, augmentation de l'appétit, fièvre, etc... Il faut augmenter la dose.

- Signes de surdosage : nausées, palpitations, diarrhées, céphalées, cauchemars, sensations vertigineuses, bouche « pâteuse », etc... Il faut diminuer la dose.

Il existe différentes formes qui peuvent être utilisées seules ou combinées entre elles :

- Les patchs à diffusion lente et continue ;
- Les formes orales à diffusion rapide mais courte. Utilisées seules, elles sont indiquées pour les fumeurs faiblement dépendants, pour une abstinence temporaire (voyage en avion, hospitalisation) ou pour une réduction progressive de la consommation (sauf pour le spray à la nicotine). Elles ont pour avantage d'agir également sur la dépendance comportementale grâce à leur forme permettant de répéter la gestuelle pour certaines ou d'occuper l'esprit pour d'autres.

Le choix de la forme se fait en fonction de la dépendance et de la préférence de chacun (341–343).

#### 5.5.1.1.1 Les patchs ou timbres transdermiques (341–345)

Il existe deux types de patchs : les patchs « 24h » disponibles en 7, 14 et 21 mg/24h et les patchs « 16h » disponibles en 10, 15 et 25 mg/16h. Ces derniers sont à conseiller si le patient supporte mal le patch la nuit (réveils nocturnes, cauchemars) ou s'il ne fume pas sa première cigarette dans les 30 minutes suivant son réveil.

#### *Posologie initiale pour un arrêt total*

- Si le score au test de Fagerström est supérieur ou égal à 5 ou que le nombre quotidien de cigarettes fumées est supérieur ou égal à 20 : débiter à 21 mg/24h ou 25 mg/16h pendant 3 à 4 semaines
- Sinon, débiter à 14 mg/24h ou 15 mg/16h pendant 3 à 4 semaines

#### *En pratique*

- Le patch doit être appliqué en le pressant fortement avec la paume de la main pendant 10 secondes, le matin au réveil, sur peau sèche, saine et non pileuse.

- Retirer le patch au coucher pour les patchs « 16h » ou le lendemain matin pour les patchs « 24h ».
- Le site d'application doit être changé tous les jours pour limiter le risque d'irritation ; le patch peut s'appliquer sur la face externe du bras, l'omoplate, la hanche, le haut de la fesse, etc...
- Il ne faut pas découper un patch.
- La douche et les bains courts sont possibles ; en cas de bain de mer ou de piscine prolongé, le patch peut être recouvert d'un pansement adhésif étanche.

#### *Avantages*

- La nicotémie est relativement constante grâce à un apport continu ;
- L'utilisation est simple et garantit une meilleure observance.

#### *Inconvénients*

- Il faut attendre un délai d'une à deux heures pour atteindre une nicotémie stable ;
- Des intolérances cutanées sont possibles (érythème, prurit, urticaire, etc...) ; dans ce cas, il faut varier le site d'application ou changer de marque.

#### 5.5.1.1.2 Les gommes à mâcher (341–345)

Les gommes à mâcher sont disponibles sous deux dosages : les gommes à 2 mg (qui libèrent approximativement 1 mg de nicotine), pour les fumeurs faiblement à moyennement dépendants (score de Fagerström < 7) et les gommes à 4 mg (qui libèrent approximativement 2 mg de nicotine) pour les fumeurs fortement dépendants (score de Fagerström > 7).

#### *Posologie initiale*

- En cas d'association aux patchs : 5 à 6 gommes par jour
- En monothérapie : 8 à 12 gommes par jour à répartir sur la journée, sans dépasser 30 gommes à 2 mg ou 15 gommes à 4 mg

### *En pratique*

- Les gommes sont à utiliser dès que l'envie de fumer se fait sentir.
- Mâcher la gomme une première fois, la garder contre la joue environ 10 minutes puis la mâcher très lentement (environ 20 fois en 20 minutes) ; au-delà de 30 minutes, la gomme ne délivrera plus de nicotine.
- Ne pas laisser la gomme tout le temps au même endroit.
- Ne pas utiliser en cas de port de prothèse dentaire.
- Éviter l'ingestion de boissons acides (café, jus d'orange, etc...) dans les 15 minutes précédant la prise car cela diminue l'absorption de la nicotine.

### *Avantages*

- Les gommes permettent la gestion à la demande des envies ponctuelles de fumer ;
- Leur utilisation limite les envies de grignotage ;
- Leur action est prolongée (20 à 60 minutes).

### *Inconvénients*

- Une mastication trop rapide peut entraîner des maux de gorge, des brûlures d'estomac, un hoquet (etc...) et une moindre efficacité en raison d'une diminution de l'absorption buccale de la nicotine.

#### 5.5.1.1.3 Les comprimés ou pastilles à sucer et les comprimés sublinguaux (341–345)

Différents dosages existent également pour ces formes-là : les comprimés ou pastilles à 1 mg, 1,5 mg et 2 mg sont réservés aux fumeurs faiblement ou moyennement dépendants (score de Fagerström < 7) et ceux à 2,5 mg et 4 mg sont pour les fumeurs fortement dépendants (score de Fagerström > 7).

### *Posologie initiale*

- En association aux patches : 5 à 6 comprimés ou pastilles par jour

- En monothérapie : 8 à 12 comprimés ou pastilles par jour à répartir régulièrement dans la journée

#### *En pratique*

- Les comprimés ou pastilles sont à utiliser dès que l'envie de fumer se fait sentir.
- Les comprimés et pastilles sont à sucer (en les déplaçant régulièrement d'un côté de la bouche à l'autre) et les comprimés sublinguaux sont à laisser fondre sous la langue pendant 10, 20 ou 30 minutes selon les formes et les marques.
- Ils ne doivent pas être croqués ou avalés.
- Éviter l'ingestion de boissons acides (café, jus d'orange, etc...) dans les 15 minutes précédant la prise car cela diminue l'absorption de la nicotine.

#### *Avantages*

- Ils permettent la gestion à la demande des envies ponctuelles de fumer ;
- Ils ont généralement une meilleure tolérance que les gommes ;
- Ils sont plus discrets à utiliser que les gommes (pas de mastication) ;
- Leur action est prolongée (20 à 60 minutes).

#### *Inconvénients*

- Ils peuvent provoquer en début de traitement une irritation de la gorge, une hypersalivation, une dyspepsie et des brûlures gastriques ; ces effets peuvent être prévenus en suçant plus lentement le comprimé ou la pastille.
- Un hoquet peut survenir en cas de déglutition d'une trop grande quantité de produit.

#### 5.5.1.1.4 L'inhalateur de nicotine (341–345)

L'inhalateur est un dispositif médical composé d'une cartouche interchangeable et d'un embout buccal en plastique (Figure 70). La cartouche contient un tampon imprégné de 10 mg nicotine (équivalent à 4 cigarettes) et de menthol. Ce dispositif permet d'accompagner les fumeurs attachés au geste de la cigarette, quel que soit leur niveau de consommation. En aspirant à travers

l'embout, des microgouttelettes contenant de la nicotine sont déposées au niveau de la muqueuse buccale.

### *Posologie initiale*

- Entre 6 et 12 cartouches par jour pendant 12 mois maximum

### *En pratique*

- Une cartouche permet de pratiquer 4 inhalations d'environ 20 minutes chacune.
- Aspirer une bouffée comme avec une cigarette afin d'adapter la dose nécessaire.
- Une fois entamée, une cartouche doit être utilisée dans les 12 heures (évaporation de la nicotine).
- L'inhalateur est moins efficace lorsque la température extérieure est inférieure à 15°C.
- Éviter l'ingestion de boissons acides (café, jus d'orange, etc...) dans les 15 minutes précédant la prise car cela diminue l'absorption de la nicotine.



**Figure 70. Un inhalateur de nicotine**  
*Image extraite de « stop-tabac.ch » (345)*

### *Avantages*

- Le dispositif permet de conserver la gestuelle, ce qui peut être apaisant pour certains fumeurs.

### *Inconvénients*

- L'inhalateur ne permet pas de gérer les envies fortes de fumer ;
- Une aspiration trop forte peut provoquer une toux.

#### 5.5.1.1.5 Le spray buccal (341–345)

Le spray buccal se présente sous la forme d'un flacon dont chaque pulvérisation délivre 1 mg de nicotine.

##### *Posologie initiale*

- 1 ou 2 pulvérisations aux moments habituels de prise de tabac, ou lors d'une envie de fumer irrésistible (en général, utiliser approximativement 1 ou 2 pulvérisations toutes les 30 min à 1h)
- Ne pas réaliser plus de 2 pulvérisations par prise ou 4 pulvérisations par heure pendant 16h
- Dose maximale : 64 pulvérisations sur 16h, par période de 24h

##### *En pratique*

- Pour libérer une dose, appuyer sur le pulvérisateur en visant la partie interne de la joue et faire circuler le produit avec la langue.
- Ne pas inhaler lors de l'utilisation, pour que la solution ne parvienne pas aux voies respiratoires.
- Ne pas déglutir pendant les quelques secondes suivant l'utilisation.
- L'utilisation du spray impose un arrêt total du tabac.
- Éviter l'ingestion de boissons acides (café, jus d'orange, etc...) dans les 15 minutes précédant la prise car cela diminue l'absorption de la nicotine.

##### *Avantages*

- Le délai d'action est le plus rapide parmi toutes les formes de TNS : la nicotine est absorbée en environ 30 secondes
- Le spray permet de maîtriser les envies fortes de fumer

##### *Inconvénients*

- Le goût mentholé très prononcé peut s'avérer gênant

- L'utilisation du spray peut entraîner la survenue d'un hoquet
- Contient des traces d'éthanol

#### 5.5.1.2 Le bupropion et la varénicline (341,344,345)

Ces médicaments, utilisés en deuxième intention dans la prise en charge du sevrage tabagique, sont disponibles uniquement sur prescription en raison de leurs effets indésirables et contre-indications. Ces traitements sont une aide au sevrage et leur réussite dépend en très grande partie de la motivation du fumeur.

D'abord utilisé comme antidépresseur aux États-Unis, le bupropion (commercialisé sous le nom de Zyban® en France) s'est montré efficace dans le sevrage tabagique en diminuant les symptômes du sevrage (action sur les neuromédiateurs tels que la dopamine et la noradrénaline). La posologie est augmentée progressivement après la première semaine de traitement, pendant laquelle le fumeur continue de fumer. La durée totale de traitement recommandée est de 7 à 9 semaines.

La varénicline (Champix®) agit à la fois comme un agoniste partiel et un antagoniste sur certains récepteurs nicotiques : elle soulage donc les symptômes de sevrage mais diminue aussi la sensation de plaisir procurée par la nicotine. La posologie est augmentée progressivement la première semaine et le traitement se poursuit sur 12 semaines. Tout comme pour le bupropion, l'arrêt du tabac ne doit pas être débuté au commencement du traitement mais au bout d'une à deux semaines.

#### 5.5.2 Les traitements non médicamenteux

Le patient a accès à de nombreux aides et supports pouvant l'accompagner dans son parcours de sevrage. Il peut s'agir de matériel d'auto-support (application sur smartphone, site internet), de méthodes alternatives (acupuncture, hypnose, auriculothérapie, mésothérapie), etc... Même s'ils n'ont pas prouvé d'efficacité, ils sont sans danger ; toute aide associée doit être soutenue et

encouragée en rappelant au patient que si cela ne fonctionne pas, une autre prise en charge peut lui être proposée. Concernant la cigarette électronique, la HAS « ne la recommande pas comme outil de l'arrêt du tabac mais considère que son utilisation chez un fumeur qui a commencé à vapoter et qui veut s'arrêter de fumer ne doit pas être découragée ».

En officine, d'autres solutions peuvent être proposées au patient, notamment comme soins de support pour lutter contre les effets du sevrage.

- *Exemples de produits de phytothérapie (346)*

- Contre le stress, la nervosité et la fatigue : rhodiola (*Rhodiola rosea* L.)
- Contre les troubles du sommeil : valériane (*Valeriana officinalis* L.)
- Contre la prise de poids : fucus (*Fucus vesiculosus* L.)

- *Exemples de produits d'aromathérapie (347)*

- Contre le stress et la dépression : lavande vraie (*Lavandula angustifolia*), sauge sclarée (*Salvia sclarea*), bergamote (*Citrus bergamia*)
- Contre les difficultés de concentration : menthe poivrée (*Mentha piperita*), romarin officinal à cinéole (*Rosmarinus officinalis ct cineole*), sauge à feuilles de lavande (*Salva lavandulifolia*)
- Contre les insomnies : lavande vraie (*Lavandula angustifolia*), carvi (*Carum carvi*), menthe verte (*Mentha spicata*)

- *Exemples de produits homéopathiques (342)*

- Contre l'envie de fumer : Caladium seguinum, Lobelia inflata, Tabacum
- Contre l'irritabilité : Nux vomica
- Contre la frustration : Staphysagria
- Contre la constipation : Alumina
- Contre les fringales : Antimonium crudum
- Contre le stress : Ignatia amara
- Contre les angoisses et les insomnies : Zénalia<sup>®</sup>, Sédatif PC<sup>®</sup>

Quelques conseils hygiéno-diététiques sont également à donner :

- Manger varié et équilibré, à heures fixes, en évitant de grignoter et de sauter des repas ;
- Pratiquer une activité physique régulière pour lutter contre le stress et la prise de poids ;
- Diminuer la consommation de café car le sevrage tabagique entraîne un ralentissement du métabolisme de la caféine ;
- Réduire la consommation d'alcool, riche en calories et favorisant les pulsions à fumer ;
- Pratiquer des exercices de relaxation comme la respiration abdominale pour lutter contre les angoisses.

## 5.6 Le suivi

Lors du passage du patient à l'officine (pour le renouvellement de son TNS par exemple), il est très important de lui demander comment se déroule le sevrage, afin de l'encourager à poursuivre ses efforts en le félicitant ou de répondre à un éventuel besoin (prise en charge d'un effet indésirable, adaptation du traitement...). Analyser avec lui les situations à risque peut aussi aider à anticiper les rechutes et à maintenir l'abstinence (ANNEXE 5). Il existe des fiches de suivi que le pharmacien peut remettre au patient en début de traitement afin de suivre au mieux l'évolution du sevrage et de faire avec lui le bilan à chaque entrevue (ANNEXE 6) (78).

## Conclusion

« *Fumez-vous ?* »

Il semble nécessaire que cette question soit posée auprès de chaque patient consultant en dermatologie. S'il ne s'agit pas de la cause principale de telle ou telle dermatose, le tabagisme agit pour la plupart d'entre elles comme facteur aggravant et son arrêt peut favoriser la régression de la maladie.

A l'heure où l'apparence physique revêt d'une importance particulière au sein de la société, prendre soin de sa peau et de son corps est une priorité pour une partie d'entre nous. L'utilisation de multiples cosmétiques anti-âge, le recours à la chirurgie esthétique (etc...), montrent la volonté des femmes et des hommes à vouloir conserver la jeunesse de leur peau. Élargir les connaissances du grand public quant aux effets délétères du tabagisme au niveau cutané pourrait-il avoir un impact sur la réduction de la consommation ? L'apparition d'une pathologie dermatologique peut-elle motiver le fumeur à se sevrer ?

Les effets du tabac sur la peau ne sont que le reflet de l'impact du tabagisme sur la santé, un élément visible laissant imaginer les dommages causés sur nos organes internes. La prévention, le conseil d'arrêt et la prise en charge du patient tabagique est au cœur de notre métier de pharmacien.

L'utilisation de la cigarette est pour la première fois en régression en France, notamment grâce aux mesures prises ces dernières années (hausse des prix en particulier). Mais qu'en est-il des effets cutanés des nouveaux modes de consommation, notamment de la cigarette électronique ?

## Annexes

Annexe 1. Recommandations de marche à suivre du dépistage à la prise en charge - HAS

Annexe 2. Test de Fagerström simplifié en 2 questions - HAS

Annexe 3. Test de Fagerström en 6 questions - HAS

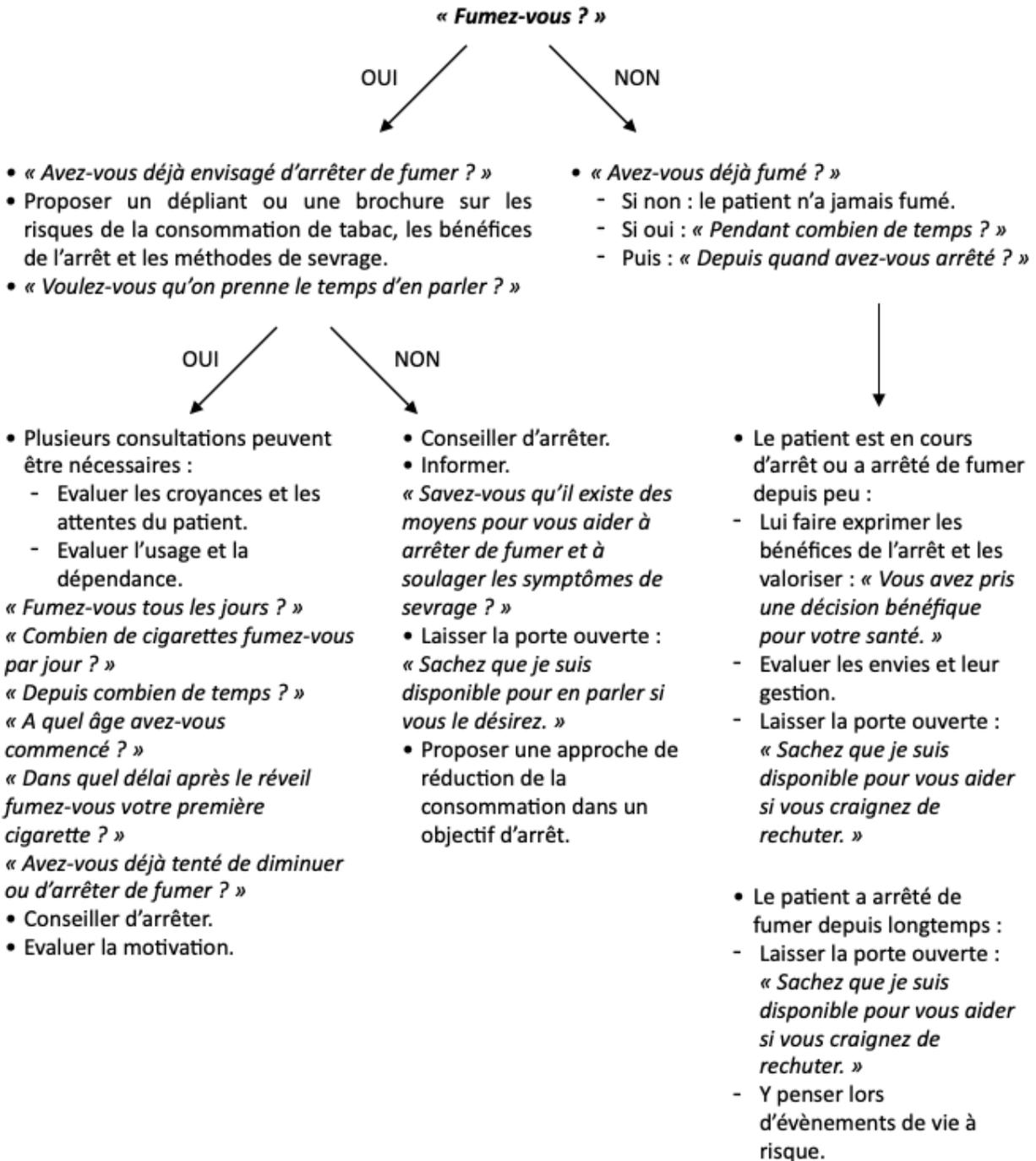
Annexe 4. Échelle Q-MAT (questionnaire de motivation à l'arrêt du tabac) - HAS

Annexe 5. Fiche de soutien psychologique adaptée des fiches d'autoévaluation de Beck - HAS

Annexe 6. Fiche de suivi d'aide à l'arrêt du tabac - Cespharm

ANNEXE 1

« Recommandations de marche à suivre du dépistage à la prise en charge » - HAS 2014



ANNEXE 2

« Test de Fagerström simplifié en 2 questions » - HAS 2015

1. Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?

10 ou moins	0
11 à 20	1
21 à 30	2
31 ou plus	3

2. Dans quel délai après le réveil fumez-vous votre première cigarette ?

Moins de 5 minutes	3
6 à 30 minutes	2
31 à 60 minutes	1
Après plus d'1 heure	0

Interprétation selon les auteurs :

- 0-1 : pas de dépendance
- 2-3 : dépendance modérée
- 4-5-6 : dépendance forte

Références : Heatherton et coll., 1991, Fagerström 2012.

ANNEXE 3  
« Test de Fagerström en 6 questions » - HAS 2015

1. Le matin, combien de temps après être réveillé(e) fumez-vous votre première cigarette ?

Dans les 5 minutes	3
6 - 30 minutes	2
31 - 60 minutes	1
Plus de 60 minutes	0
  
2. Trouvez-vous qu'il est difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ?  
(ex. : cinémas, bibliothèques)

Oui	1
Non	0
  
3. A quelle cigarette renoncerez-vous le plus difficilement ?

A la première de la journée	1
A une autre	0
  
4. Combien de cigarettes fumez-vous par jour, en moyenne ?

10 ou moins	0
11 à 20	1
21 à 30	2
31 ou plus	3
  
5. Fumez-vous à intervalles plus rapprochés durant les premières heures de la matinée que durant le reste de la journée ?

Oui	1
Non	0
  
6. Fumez-vous lorsque vous êtes malade au point de devoir rester au lit presque toute la journée ?

Oui	1
Non	0

Interprétation selon les auteurs :

- Entre 0 et 2 : pas de dépendance
- Entre 3 et 4 : dépendance faible
- Entre 5 et 6 : dépendance moyenne
- Entre 7 et 10 : dépendance forte ou très forte

Références : Heatherton et coll., 1991, Fagerström 2012.

ANNEXE 4

« Échelle Q-MAT (questionnaire de motivation à l'arrêt du tabac) » - HAS 2015

1. Pensez-vous que dans 6 mois :	
Vous fumerez toujours autant ?	0
Vous aurez diminué un peu votre consommation de cigarettes ?	2
Vous aurez beaucoup diminué votre consommation de cigarettes ?	4
Vous aurez arrêté de fumer ?	8
2. Avez-vous actuellement envie d'arrêter de fumer ?	
Pas du tout	0
Un peu	1
Beaucoup	2
Énormément	3
3. Pensez-vous que dans 4 semaines	
Vous fumerez toujours autant ?	0
Vous aurez diminué un peu votre consommation de cigarettes ?	2
Vous aurez beaucoup diminué votre consommation de cigarettes ?	4
Vous aurez arrêté de fumer ?	6
4. Vous arrive-t-il de ne pas être content de fumer ?	
Jamais	0
Quelquefois	1
Souvent	2
Très souvent	3

Interprétation et conduite à tenir selon les auteurs :

- Score inférieur à 6 : motivation insuffisante
  - Ne pas pousser à l'arrêt immédiat et dire qu'on accepte cette hésitation
  - Faire lister au fumeur ce qu'il ressent (bénéfices et inconvénients à fumer et à arrêter) et le réinterroger en le faisant tenir compte de ces éléments
  - L'informer de l'existence des aides (groupes, consultations)
- Score entre 7 et 12 : motivation moyenne
  - Faire lister ce que le fumeur ressent comme raisons d'arrêter, bénéfices à l'arrêt et craintes s'il arrêterait
  - Si on pouvait lui assurer un confort optimal à l'arrêt, faire évaluer de 0 à 10 son désir de se séparer du tabac
  - L'informer de l'existence des aides (groupes, consultations)
- Score supérieur à 12 : bonne ou très bonne motivation
  - Y a-t-il déjà eu des tentatives d'arrêt total ? Quels bénéfices avait-il ressentis ? Quels enseignements a-t-il tirés de ces différentes expériences ?
  - Proposer une aide au sevrage
  - Valoriser ses chances de succès : « vous me semblez très motivé, avec une bonne aide, vous y arriverez ! »
  - Fixer éventuellement un rendez-vous

Références : Dansou et *al.*, 2012

ANNEXE 5

« Fiche de soutien psychologique adaptée des fiches d'autoévaluation de Beck » - HAS 2015

Évènement / Situation	Émotion / Réactions	Pensée automatique	Pensée alternative
Ce qui se passe	Ce que je ressens et fais	Ce que je me dis	Ce que je pourrais me dire d'autre
Je suis chez des amis, il y a une bonne ambiance	Content, j'allume une cigarette	Juste une, pour une fois !	Tout va bien... et je risque de me faire avoir...
Mon chef (mon conjoint) m'a fait des reproches	Découragé, frustré, j'allume une cigarette	Ça va me calmer	Ça ne règle rien... et je vais avoir deux problèmes si en plus je recommence à fumer.
Mon fils est tombé malade	Anxieux, stressé, j'allume une cigarette	Ce n'est pas pareil, il faut faire face	D'abord penser à me détendre et à lâcher prise. Fumer ne réglera pas les problèmes.
J'ai du mal à me concentrer sur mon travail	Fatigué, abattu, j'allume une cigarette	Ça va me stimuler	Marcher dehors pour changer d'air me fera plus de bien et me donnera le temps de réfléchir.

ANNEXE 6

« Fiche de suivi d'aide à l'arrêt du tabac » - Cespharm



Fiche de suivi d'aide à l'arrêt du tabac

**NOM :** \_\_\_\_\_ **PRÉNOM :** \_\_\_\_\_

**DATE D'INITIATION DU TRAITEMENT :** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**TRAITEMENT :** \_\_\_\_\_

**0 = PAS DU TOUT**  
**1 = LÉGER**  
**2 = MOYEN**  
**3 = EXTRÊME**

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15	J16	J17	J18	J19	J20	J21	
Puision à fumer																						
Irritabilité																						
Accès de colère																						
Agitation/nervosité																						
Anxiété																						
Tendance dépressive																						
Difficulté de concentration																						
Augmentation de l'appétit																						
Constipation																						
Troubles du sommeil																						
Activités de rêve																						
Nombre de cafés																						
Nombre de verres d'alcool																						
Nombre de cigarettes fumées																						
Nombre de gommes																						
Nombre de comprimés																						
Nombre de cartouches (Inhalateur)																						
Recours au spray buccal (oui/non)																						

CACHET DU PHARMACIEN



## Bibliographie

1. Kolarsick PAJ, Kolarsick MA, Goodwin C. Anatomy and Physiology of the Skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*. juill 2011;3(4):203-13.
2. Démarchez M. Biologie de la peau [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2019 [cité 29 oct 2019]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/>
3. Martini M-C. Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie (3e ed.). Lavoisier; 2003. 531 p.
4. Comprendre la peau. Masson. 2005. (Annales de dermatologie et de vénéréologie).
5. Prost-Squarcioni C. Histologie de la peau et des follicules pileux. *Med Sci (Paris)*. 1 févr 2006;22(2):131-7.
6. Kohler C. Téguments externes ou appareil tégumentaire. 2011.
7. Jeanmougin michel. Cycle d'enseignement dermatologique. 1984.
8. CEDEF (Collège des Enseignants de Dermatologie de France). Fonction sébacée. 2011.
9. Goetz A. Pourquoi l'industrie pharmaceutique s'intéresse-t-elle tant au microbiote cutané ? (Thèse). Nantes; 2018.
10. Schneider MR, Paus R. Sebocytes, multifaceted epithelial cells: Lipid production and holocrine secretion. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2009;
11. Picardo M, Ottaviani M, Camera E, Mastrofrancesco A. Sebaceous gland lipids. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(2):68-71.
12. Piérard-Franchimont C, Piérard G. Sécrétions sudorale et sébacée. 2014 [cité 18 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/886/physiologie-de-la-secretion-sebacee>
13. Akitomo Y, Akamatsu H, Okano Y, Masaki H, Horio T. Effects of UV irradiation on the sebaceous gland and sebum secretion in hamsters. *Journal of Dermatological Science*. avr 2003;31(2):151-9.
14. Renaud C. L'acné : une pathologie multifactorielle - facteurs de risque et traitements (Thèse). Lorraine; 2014.
15. Eckhart L, Lippens S, Tschachler E, Declercq W. Cell death by cornification. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. déc 2013;1833(12):3471-80.
16. Milstone LM. Epidermal desquamation. *Journal of Dermatological Science*. déc 2004;36(3):131-40.
17. Prost-Squarcioni C. Galénique en dermatologie - Couche cornée et sa formation. Bases morphologiques et biochimiques. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2007;(134):1.
18. Bousquet O, Coulombe PA. Les kératines : un autre regard sur la biologie de la peau. *Med Sci (Paris)*. 1 janv 2002;18(1):45-54.
19. Delevoye C, Giordano F, van Niel G, Raposo G. La biogenèse des mélanosomes. *Med Sci (Paris)*. févr 2011;27(2):153-62.
20. Le Borgne M, Dubois B, Kaiserlian D. Cellules dendritiques des muqueuses et de la peau: « Recruter pour vacciner ». *médecine/sciences*. oct 2007;23(10):819-25.
21. Schmitt D. La cellule de Langerhans : cellule dendritique de l'épiderme et des muqueuses. *médecine/sciences*. 1989;5(2):103.
22. Schmitt D. La cellule de Langerhans en 2004. *Keratin*. 2005;
23. Bouvier V, Crest M. Les complexes de Merkel: De l'histologie ancienne aux mécanismes moléculaires du toucher. *médecine/sciences*. oct 2014;30(10):828-30.

24. IJsbrand K, Tramu G. Les molécules d'adhérence [biologie cellulaire] [Internet]. Unisciel. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: [http://ressources.unisciel.fr/biocell/chap3/co/module\\_Chap3\\_8.html](http://ressources.unisciel.fr/biocell/chap3/co/module_Chap3_8.html)
25. Twarog C. Particules Janus pour des applications industrielles: stabilités et incorporation de principes actifs. Lorraine; 2017.
26. SanMiguel A, Grice EA. Interactions between host factors and the skin microbiome. *Cell Mol Life Sci.* avr 2015;72(8):1499-515.
27. Nakatsuji T, Chiang H-I, Jiang SB, Nagarajan H, Zengler K, Gallo RL. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun.* 2013;4:1431.
28. Di Domizio I J, Pagnoni A, Huber M, Hohl D, Gilliet M. Le microbiote cutané : le poids lourd sort de l'ombre [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* 2016 [cité 17 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-512/Le-microbiote-cutane-le-poids-lourd-sort-de-l-ombre>
29. Mokni M, Abdelhak S. Flore cutanée, microbiote et microbiome. In: *Dermatologie infectieuse.* Masson. 2014. p. fr.
30. Amartin E. La flore cutanée normale (Thèse). Lille; 2016.
31. Jeanmougin michel. Infections cutanées bactériennes. *SPECIA.* 1986. 107 p.
32. Sanford JA, Gallo RL. Functions of the skin microbiota in health and disease. *Semin Immunol.* 30 nov 2013;25(5):370-7.
33. Coelho MA, Sampaio JP, Gonçalves P. Living and Thriving on the Skin: Malassezia Genomes Tell the Story. *mBio* [Internet]. 19 mars 2013 [cité 20 juin 2019];4(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3604764/>
34. Rather PA, Hassan I. Human Demodex Mite: The Versatile Mite of Dermatological Importance. *Indian J Dermatol.* 2014;59(1):60-6.
35. Foulongne V, Sauvage V, Hebert C, Dereure O, Cheval J, Gouilh MA, et al. Human Skin Microbiota: High Diversity of DNA Viruses Identified on the Human Skin by High Throughput Sequencing. *PLoS One* [Internet]. 19 juin 2012 [cité 20 juin 2019];7(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3378559/>
36. Tran HV. Caractérisation des propriétés mécaniques de la peau humaine in vivo via l'IRM (Thèse). janv 2008;174.
37. OMS [Internet]. [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr>
38. Cau L. Importance de la désimination dans l'homéostasie de l'épiderme et du follicule pileux.
39. Gibbs NK, Norval M. Urocanic Acid in the Skin: A Mixed Blessing? *Journal of Investigative Dermatology.* 1 janv 2011;131(1):14-7.
40. Young MM, Franken A, Plessis JL du. Transepidermal water loss, stratum corneum hydration, and skin surface pH of female African and Caucasian nursing students. *Skin Research and Technology.* 2019;25(1):88-95.
41. Dąbrowska AK, Spano F, Derler S, Adlhart C, Spencer ND, Rossi RM. The relationship between skin function, barrier properties, and body-dependent factors. *Skin Research and Technology.* 2018;24(2):165-74.
42. Rawlings AV. Ethnic skin types: are there differences in skin structure and function? *Int J Cosmet Sci.* avr 2006;28(2):79-93.
43. Duplan H, Nocera T. Hydratation cutanée et produits hydratants. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie.* 1 mai 2018;145(5):376-84.
44. CEDEF (Collège des Enseignants de Dermatologie de France). Barrière cutanée. 2011.
45. Rawlings AV, Harding CR. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther.*

2004;17 Suppl 1:43-8.

46. Doutré M-S. Le système immunitaire cutané. /data/revues/01519638/v136sS6/S0151963809725293/ [Internet]. 19 nov 2009 [cité 20 oct 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/232248>
47. Schröder J-M, Harder J. Peptides antimicrobiens naturels cutanés. *Med Sci (Paris)*. févr 2006;22(2):153-7.
48. Tansey EA, Johnson CD. Recent advances in thermoregulation. *Advances in Physiology Education*. 1 sept 2015;39(3):139-48.
49. Morrison SF, Nakamura K, Madden CJ. Central control of thermogenesis in mammals. *Exp Physiol*. juill 2008;93(7):773-97.
50. Abramson D, Allen J, Baden H. *Pharmacology of the skin*. 1989.
51. Chaplin G, Jablonski NG, Sussman RW, Kelley EA. The Role of Piloerection in Primate Thermoregulation. *FPR*. 2014;85(1):1-17.
52. Nakamura K, Morrison SF. Central efferent pathways for cold-defensive and febrile shivering. *The Journal of Physiology*. 15 juill 2011;589(14):3641-58.
53. Charkoudian N. Skin Blood Flow in Adult Human Thermoregulation: How It Works, When It Does Not, and Why. *Mayo Clinic Proceedings*. 1 mai 2003;78(5):603-12.
54. Zeng T. Conception et contrôle d'un périphérique dédié à la simulation couplée kinesthésique et tactile (Thèse). Lille 1; 2012.
55. Lolignier S. Rôle du canal sodique Nav1.9 dans la douleur inflammatoire, dans la perception du froid et dans l'hypersensibilité au froid induite par l'oxaliplatine. Auvergne - Clermont-Ferrand I; 2011.
56. Patapoutian A, Peier AM, Story GM, Viswanath V. ThermoTRP channels and beyond: mechanisms of temperature sensation. *Nat Rev Neurosci*. juill 2003;4(7):529-39.
57. Dreno B. *Dermatologie esthétique et correctrice - Anatomie et physiopathologie de la peau et de ses annexes*. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2009;(136).
58. Asselin De Williencourt M. *La neurotensine et la nociception* (Thèse). Nantes; 2001.
59. Tissandier E, Guéguen Y, A.Lobaccaro J-M, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. *Med Sci (Paris)*. déc 2006;22(12):1095-100.
60. Guillard J-C. *La vitamine D* (Coll. Professions santé). Lavoisier; 2015. 386 p.
61. Bikle DD. Vitamin D regulated keratinocyte differentiation. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2004;92(3):436-44.
62. Barus C. *Etude électrochimique de molécules antioxydantes et de leur association en milieux homogène et biphasique - Application aux produits dermocosmétiques* (Thèse). Toulouse III; 2008.
63. Vermeij WP, Alia A, Backendorf C. ROS Quenching Potential of the Epidermal Cornified Cell Envelope. *Journal of Investigative Dermatology*. juill 2011;131(7):1435-41.
64. Helye JP. *Anti-oxydants et vieillissement : intérêt d'une supplémentation alimentaire en anti-oxydants pour ralentir les effets du vieillissement*. Nantes; 2006.
65. Consoli SG. Aspects psychologiques et socioculturels de la peau et de l'apparence. /data/traites/cos/50-48811/ [Internet]. 18 nov 2008 [cité 22 oct 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/189035>
66. Didja MH. *Psychodermatologie Appliquée au psoriasis et à la dermatite atopique*. :112.
67. Clair C, De Kleijn M, Jaunin-Stalder N, Cornuz J. Genre et disparités : l'exemple du tabagisme. *Revue Médicale Suisse*.
68. World Health Organization - Mortality attributable to tobacco. 2012.
69. Andler, Richard, Guignard, Quatremère, Verrier, Gane, et al. *Bulletin épidémiologique*

- hebdomadaire n°15. Santé publique France. mai 2019;
70. Fédécario - La cigarette en France : les chiffres clés [Internet]. <https://www.fedecardio.org>. 2016 [cité 21 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Je-m-informe/Je-dis-non-au-tabac/la-cigarette-en-france-les-chiffres-cles>
71. Baromètre Santé - tabac - OFDT [Internet]. [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/sources-statistiques/barometre-sante-tabac/>
72. Spilka, Le Nézet, Janssen, Brissot, Philippon, Shah, et al. Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2017. OFDT; 2018 févr.
73. Spilka, Le Nézet, Janssen, Brissot, Philippon, Shah, et al. Tabagisme et paquet de cigarettes : opinions des adolescents de 17 ans (OFDT). 2018 mai.
74. Kopp P. Le coût social des drogues en France. sept 2015;
75. Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/>
76. HAS - Dépistage du tabagisme et prévention des maladies liées au tabac. 2015.
77. Hill C. Traité d'addictologie [Internet]. 2019 [cité 28 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/332441373\\_2019\\_MAJ\\_Traite\\_d'addictologie](https://www.researchgate.net/publication/332441373_2019_MAJ_Traite_d'addictologie)
78. HAS (Haute Autorité de Santé). Dépistage du tabagisme et prévention des maladies liées au tabac. 2015 janv.
79. La législation contre le tabac en France tabagisme - Santé publique France [Internet]. [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.santepubliquefrance.fr/recherche/#search=La l%C3%A9gislation contre le tabac en France : tabagisme](https://www.santepubliquefrance.fr/recherche/#search=La%20l%C3%A9gislation%20contre%20le%20tabac%20en%20France%3A%20tabagisme)
80. Service-Public - Interdiction de fumer [Internet]. [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F160>
81. Loi n° 91-32 du 10 janvier 1991 relative à la lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme. 91-32 janv 10, 1991.
82. Programme Nationale de Réduction du Tabagisme 2014-2019 [Internet]. Disponible sur: <https://www.respadd.org/wp-content/uploads/2018/11/Plan-national-de-reduction-du-tabagisme.pdf>
83. Paquets de tabac neutres : une politique de lutte contre le tabac efficace chez les adolescents [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2018 [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/paquets-de-tabac-neutres-une-politique-de-lutte-contre-le-tabac-efficace-chez-les-adolescents/33013/>
84. Djian A, Guignard R, Gallopel-Morvan K, Smadja O, Davies J, Blanc A, et al. From “Stoptober” To “Moi(S) Sans Tabac”: how to import a social marketing campaign. JSOCM. 8 août 2019;
85. Guignard R. Tentatives d'arrêt du tabac au dernier trimestre 2016 et lien avec Mois Sans Tabac : premiers résultats observés par le Baromètre Santé 2017.
86. West R, Stapleton J. Clinical and public health significance of treatments to aid smoking cessation. European Respiratory Review [Internet]. 1 déc 2008 [cité 29 sept 2019];17(110). Disponible sur: <https://err.ersjournals.com/content/17/110/199>
87. Lermenier-Jeannet A. Tabagisme et arrêt du tabac en 2018. févr 2019;
88. Ameli, le site de l'Assurance Maladie en ligne | ameli.fr [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin>
89. PNLT 2018-2022 [Internet]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/180702-pnlt\\_def.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/180702-pnlt_def.pdf)
90. Tabac : évolution des ventes - OFDT [Internet]. [cité 1 oct 2019]. Disponible sur:

- <https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/series-statistiques/tabac-evolution-des-ventes/>
91. Eaul N. Influences des études pharmaceutiques sur le tabagisme des étudiants (Thèse). Nantes; 2006.
  92. Khamlichi N. Le tabagisme chez les jeunes (Thèse). Nantes; 2008.
  93. Blandin G. Le tabac (historique) - *Nicotiana tabacum* (Solanée). Les annales de Nantes et du Pays Nantais. 2003;(288).
  94. Köhler's Medizinal-Pflanzen in naturgetreuen Abbildungen mit kurz erläuterndem Texte. Band 1. (1887) [Internet]. [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: [http://www.biolib.de/koehler1/high/DSC\\_2608.html](http://www.biolib.de/koehler1/high/DSC_2608.html)
  95. Eoche A. Consommation de tabac et cavité buccale, attitude préventive du chirurgien-dentiste (Thèse). Nantes; 2006.
  96. Routh HB, Bhowmik KR, Parish JL, Parish LC. Historical aspects of tobacco use and smoking. *Clinics in Dermatology*. 1 sept 1998;16(5):539-44.
  97. Petite histoire du tabac - Ministère de la Santé et des Solidarités, Office Français de prévention du Tabagisme (OFT), Inpes [Internet]. Disponible sur: [https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Histoire\\_tabac.pdf](https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Histoire_tabac.pdf)
  98. Julio E. Développement d'une carte génétique de *Nicotiana tabacum* et identification de QTLs liés à des caractères agronomiques et à la composition de la fumée (Thèse). Toulouse; 2005.
  99. Kirsch M. Génèse d'une épidémie. La lettre du Collège de France [Internet]. 1 févr 2010 [cité 24 juin 2019];(Hors-série 3). Disponible sur: <http://journals.openedition.org/lettre-cdf/278>
  100. Molimard R. Historique du tabagisme. Disponible sur: <http://www.tabac-humain.com/wp-content/uploads/2010/04/Historique-du-tabagisme1.pdf>
  101. British American Tobacco France [Internet]. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: [http://www.batfrance.com/group/sites/BAT\\_877JLA.nsf/vwPagesWebLive/DO877JZB?opendocument](http://www.batfrance.com/group/sites/BAT_877JLA.nsf/vwPagesWebLive/DO877JZB?opendocument)
  102. Nourrisson D. Tabagisme et antitabagisme en France au XIXe siècle. *Histoire, économie & société*. 1988;7(4):535-47.
  103. Tabac : production par pays dans le monde 2017 - Statistique [Internet]. Statista. [cité 27 juin 2019]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/564842/production-de-tabac-dans-le-monde-en--par-pays/>
  104. Un plan filière pour la tabaculture française - Ministère de l'agriculture [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr>
  105. Godeau E. Le tabac en France de 1940 à nos jours: histoire d'un marché. Presses Paris Sorbonne; 2008.
  106. Schramm S. Étude de la composition de différentes fumées de cigarette associées aux tabagismes actifs et passifs (Thèse). Lorraine;
  107. Hoffmann D, Djordjevic MV, Brunnemann KD. Changes in cigarette design and composition over time and how they influence the yields of smoke constituents. *J Smoking Relat Dis*. 1995;
  108. Centers for Disease Control and Prevention ; National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion ; Office on Smoking and Health. The Changing Cigarette [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010 [cité 6 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53013/>
  109. Filtergate : ouverture d'une enquête préliminaire [Internet]. CNCT. [cité 20 août 2019]. Disponible sur: <https://cnct.fr/communiques/trous-filtres-enquete-preliminaire/>
  110. Paumgarten F, Gomes-Carneiro M, Oliveira A. The impact of tobacco additives on

cigarette smoke toxicity : a critical appraisal of tobacco industry studies. *Cadernos de Saúde Pública*. 2017;33.

111. Tabac : comprendre la dépendance pour agir [Internet]. Inserm. 2003. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/58>

112. Classification du CIRC - Cancer et environnement [Internet]. [cité 2 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/478-Classification-des-substances-cancerogenes.ce.aspx>

113. Talhout R, Opperhuizen A, van Amsterdam JGC. Sugars as tobacco ingredient : Effects on mainstream smoke composition. *Food and Chemical Toxicology*. 1 nov 2006;44(11):1789-98.

114. Addictiveness and attractiveness of tobacco additives - Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) [Internet]. 2010 nov. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/emerging/docs/scenih\\_r\\_o\\_029.pdf](https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenih_r_o_029.pdf)

115. Sayyed K. Interactions de la fumée de cigarette et ses composés avec les transporteurs membranaires dans des modèles hépatiques et non-hépatiques (Thèse). Rennes 1; 2018.

116. Baker RR. Smoke generation inside a burning cigarette: Modifying combustion to develop cigarettes that may be less hazardous to health. *Progress in Energy and Combustion Science*. 1 janv 2006;32(4).

117. Baker RR. Product formation mechanisms inside a burning cigarette. *Progress in Energy and Combustion Science*. 1 janv 1981;7(2).

118. Dautzenberg B, Delormas P, Borgne A, Jossier L. Le tabagisme passif. *adsp*. sept 2001;(36).

119. Environmental tobacco smoke in the workplace, lung cancer and other health effects. DHHS - NIOSH [Internet]. 1991 [cité 10 sept 2019]; Disponible sur: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/91-108/default.html>

120. Kerbrat S. L'exposition à la fumée de cigarette induit la sénescence des lymphocytes T CD4+ Th17 humains (Thèse). 2016.

121. Talhout R, Schulz T, Florek E, van Benthem J, Wester P, Opperhuizen A. Hazardous Compounds in Tobacco Smoke. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. févr 2011;8(2).

122. Rodgman A, Green C. Toxic Chemicals in Cigarette Mainstream Smoke - Hazard and Hoopla. *Beiträge zur Tabakforschung International/Contributions to Tobacco Research*. 1 déc 2003;20(8).

123. Clunes LA, Bridges A, Alexis N, Tarran R. In vivo versus in vitro airway surface liquid nicotine levels following cigarette smoke exposure. *J Anal Toxicol*. avr 2008;32(3).

124. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. *Journal of the American College of Cardiology*. 19 mai 2004;43(10):1731-7.

125. Smith CJ, Fischer TH. Particulate and vapor phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 1 oct 2001;158(2):257-67.

126. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P. Nicotine Chemistry, Metabolism, Kinetics and Biomarkers. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(192):29-60.

127. Netgen. Pharmacologie de la nicotine et dépendance au tabac [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 25 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2003/RMS-2452/23277>

128. Le Houezec J. Role of nicotine pharmacokinetics in nicotine addiction and nicotine replacement therapy: a review. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2003;

129. Govind AP, Vezina P, Green WN. Nicotine-induced Upregulation of Nicotinic Receptors: Underlying Mechanisms and Relevance to Nicotine Addiction. *Biochem Pharmacol*. 1 oct

2009;78(7):756-65.

130. Rowell PP, Li M. Dose-Response Relationship for Nicotine-Induced Up-Regulation of Rat Brain Nicotinic Receptors. *Journal of Neurochemistry*. 1997;68(5):1982-9.
131. Maes HH, Sullivan PF, Bulik CM, Neale MC, Prescott CA, Eaves LJ, et al. A twin study of genetic and environmental influences on tobacco initiation, regular tobacco use and nicotine dependence. *Psychol Med*. oct 2004;34(7):1251-61.
132. True WR, Heath AC, Scherrer JF, Waterman B, Goldberg J, Lin N, et al. Genetic and environmental contributions to smoking. *Addiction*. oct 1997;92(10):1277-87.
133. Heath AC, Martin NG. Genetic models for the natural history of smoking: evidence for a genetic influence on smoking persistence. *Addict Behav*. févr 1993;18(1):19-34.
134. Ghaemmaghami F. La tabacologie : Aspects théoriques, cliniques et expérimentaux. *EDP Sciences*; 2017. 385 p.
135. Saint-Mleux B, Eggermann E, Bisetti A, Bayer L, Machard D, Jones BE, et al. Nicotinic Enhancement of the Noradrenergic Inhibition of Sleep-Promoting Neurons in the Ventrolateral Preoptic Area. *J Neurosci*. 7 janv 2004;24(1):63-7.
136. Hanna ST. Nicotine Effect on Cardiovascular System and Ion Channels. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. mars 2006;47(3):348-58.
137. Rubinstein M, Low MJ. The Smoking Gun in Nicotine-Induced Anorexia. *Cell Metabolism*. 3 août 2011;14(2):145-7.
138. Donny EC, Caggiula AR, Weaver MT, Levin ME, Sved AF. The reinforcement-enhancing effects of nicotine: implications for the relationship between smoking, eating and weight. *Physiol Behav*. 25 juill 2011;104(1):143-8.
139. Lakjiri S. Tabac et cancers urologiques (Thèse). 2010.
140. Smith CJ, Livingston SD, Doolittle DJ. An international literature survey of « IARC Group I carcinogens » reported in mainstream cigarette smoke. *Food Chem Toxicol*. nov 1997;35(10-11):1107-30.
141. Smith CJ, Perfetti TA, Rumble MA, Rodgman A, Doolittle DJ. « IARC group 2A Carcinogens » reported in cigarette mainstream smoke. *Food Chem Toxicol*. avr 2000;38(4):371-83.
142. Smith CJ, Perfetti TA, Mullens MA, Rodgman A, Doolittle DJ. « IARC group 2B Carcinogens » reported in cigarette mainstream smoke. *Food Chem Toxicol*. sept 2000;38(9):825-48.
143. Pfeifer GP, Denissenko MF, Olivier M, Tretyakova N, Hecht SS, Hainaut P. Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene*. oct 2002;21(48):7435.
144. Hoffmann D, Brunnemann KD, Prokopczyk B, Djordjevic MV. Tobacco-specific N-nitrosamines and Areca-derived N-nitrosamines: chemistry, biochemistry, carcinogenicity, and relevance to humans. *J Toxicol Environ Health*. janv 1994;41(1):1-52.
145. Deloménie C, Grant D, Krishnamoorthy R, Dupret J. Les arylamine N-acétyltransférases : du polymorphisme génétique à la susceptibilité aux xénobiotiques. *médecine/sciences*. 1998;14(1):27.
146. Nebert DW, Dalton TP, Okey AB, Gonzalez FJ. Role of Aryl Hydrocarbon Receptor-mediated Induction of the CYP1 Enzymes in Environmental Toxicity and Cancer. *J Biol Chem*. 6 avr 2004;279(23):23847-50.
147. Hecht SS, Hoffmann D. Tobacco-specific nitrosamines, an important group of carcinogens in tobacco and tobacco smoke. *Carcinogenesis*. juin 1988;9(6):875-84.
148. Hecht SS, Chen CB, Orna RM, Hoffmann D, Tso TC. Chemical studies on tobacco

- smoke LVI. Tobacco specific nitrosamines: origins, carcinogenicity and metabolism. IARC Sci Publ. 1978;(19):395-413.
149. Ding YS, Zhang L, Jain RB, Jain N, Wang RY, Ashley DL, et al. Levels of Tobacco-Specific Nitrosamines and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Mainstream Smoke from Different Tobacco Varieties. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 déc 2008;17(12):3366-71.
150. Ding YS, Ashley DL, Watson CH. Determination of 10 carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons in mainstream cigarette smoke. *J Agric Food Chem.* 25 juill 2007;55(15):5966-73.
151. Garnier R. Hydrocarbures aromatiques polycycliques [Internet]. Disponible sur: [http://www.centres-antipoison.net/paris/DIU\\_Tox\\_Med\\_2017\\_2018/20180112/DIU\\_Tox\\_Med\\_2017\\_18\\_J\\_Langrand\\_HAP.pdf](http://www.centres-antipoison.net/paris/DIU_Tox_Med_2017_2018/20180112/DIU_Tox_Med_2017_18_J_Langrand_HAP.pdf)
152. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). Office fédéral de la santé publique OFSP, Unité de direction Protection des consommateurs (confédération suisse); 2016.
153. Lodovici M, Akpan V, Evangelisti C, Dolara P. Sidestream tobacco smoke as the main predictor of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Appl Toxicol.* août 2004;24(4):277-81.
154. Ding YS, Trommel JS, Yan XJ, Ashley D, Watson CH. Determination of 14 polycyclic aromatic hydrocarbons in mainstream smoke from domestic cigarettes. *Environ Sci Technol.* 15 janv 2005;39(2):471-8.
155. Vineis P. Epidemiological models of carcinogenesis: the example of bladder cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 janv 1992;1(2):149-53.
156. Vineis P. Black (air-cured) and blond (flue-cured) tobacco and cancer risk. I: Bladder cancer. *Eur J Cancer.* 1991;27(11):1491-3.
157. Vineis P, Esteve J, Hartge P, Hoover R, Silverman DT, Terracini B. Effects of Timing and Type of Tobacco in Cigarette-induced Bladder Cancer. *Cancer Res.* 1 juill 1988;48(13):3849-52.
158. Chopin D, Vordos D, Gattegno B. Tumeurs Superficielles de la Vessie - AFU (association française d'urologie) [Internet]. 2002 [cité 12 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/tumeurs-superficielles-de-la-vessie-18>
159. Jones C, Sabbioni G. Biomonitoring of arylamines and nitroarenes. *ResearchGate.* sept 2002;
160. Bellamri M, Yao L, Bonala R, Johnson F, Von Weymarn LB, Turesky RJ. Bioactivation of the tobacco carcinogens 4-aminobiphenyl (4-ABP) and 2-amino-9H-pyrido[2,3-b]indole (A $\alpha$ C) in human bladder RT4 cells. *Arch Toxicol.* 1 juill 2019;93(7):1893-902.
161. Vineis P, Caporaso N. Tobacco and cancer: epidemiology and the laboratory. *Environ Health Perspect.* févr 1995;103(2):156-60.
162. Lilla C, Verla-Tebit E, Risch A, Jäger B, Hoffmeister M, Brenner H, et al. Effect of NAT1 and NAT2 Genetic Polymorphisms on Colorectal Cancer Risk Associated with Exposure to Tobacco Smoke and Meat Consumption. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 janv 2006;15(1):99-107.
163. Hammond SK, Coghlin J, Gann PH, Paul M, Taghizadeh K, Skipper PL, et al. Relationship between environmental tobacco smoke exposure and carcinogen-hemoglobin adduct levels in nonsmokers. *J Natl Cancer Inst.* 17 mars 1993;85(6):474-8.
164. INPES - Tabac - Le produit : composition et effets sur l'organisme [Internet]. [cité 26 juin 2019]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/tabac/tabac-composition.asp>
165. Piadé JJ, Janeke G, Wajrock S, Jaccard G. Formation of mainstream cigarette smoke

- constituents prioritized by the World Health Organization - Yield patterns observed in market surveys, clustering and inverse correlations. mai 2013;
166. Acroléine - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 2 juill 2019]. Disponible sur: [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_57](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_57)
167. Bein K, Leikauf GD. Acrolein - a pulmonary hazard. *Mol Nutr Food Res*. sept 2011;55(9):1342-60.
168. Aubert G. *Prise en charge du patient tabagique au cabinet dentaire (Thèse)*. Nancy-Metz; 2005.
169. Dautzenberg B, Ruelland A, Josseran L, Schoelcher A, Deveau A. Etude pilote de mesure du CO expiré chez les fumeurs et non-fumeurs à l'occasion de la Journée mondiale sans tabac 2001. 2002;
170. Bonte D, Chambon C, Furon D, Schadkowski C. Monoxyde de carbone : quels effets sur la santé ?
171. Da Silva Ghewy L. *Grossesse et tabac : évaluation de l'impact des taux de monoxyde de carbone expiré par les mères arrivant en salle de travail sur l'état des nouveaux-nés et le mode d'accouchement (Thèse)*. Limoges; 2011.
172. Accueil - tabac-info-service.fr [Internet]. [cité 26 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.tabac-info-service.fr/>
173. Underner M, Peiffer G. Interprétation des valeurs du CO expiré en tabacologie. *Revue des Maladies Respiratoires*. avr 2010;27(4):293-300.
174. Centers for Disease Control and Prevention (US), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US), Office on Smoking and Health (US). *How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General [Internet]*. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010 [cité 6 oct 2019]. (Publications and Reports of the Surgeon General). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017/>
175. Stoebner P-E, Meunier L. Photo-vieillessement du visage. */data/revues/01519638/013501P3/08702072/* [Internet]. 5 mai 2008 [cité 2 févr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/158438>
176. Beylot C. Vieillessement cutané : aspects cliniques, histologiques et physiopathologiques. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 1 oct 2009;136:S263-9.
177. Prost-squarcioni C, Fraitag S, Heller M, Boehm N. Histologie fonctionnelle du derme. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 1 janv 2008;135(1, Part 3):5-20.
178. Boisnic S, Branchet M-C. Vieillessement cutané chronologique. *EMC - Dermatologie-Cosmétologie*. 1 nov 2005;2(4):232-41.
179. Lévêque JL. Influence du vieillessement sur les propriétés fonctionnelles de la peau. *Vieillessement cutané, Les colloques de L'Institut Servier*. 2014;
180. Passeron T, Ortonne J-P. Le vieillessement cutané et sa prévention. *MISE AU POINT*. 2003;9.
181. Wong JM, Collins K. Telomere maintenance and disease. *The Lancet*. 20 sept 2003;362(9388):983-8.
182. Pillat J. *Physiologie du vieillessement cutané et pathologies associées*. Lyon; 2014.
183. Hiyama E, Hiyama K. Telomere and telomerase in stem cells. *Br J Cancer*. avr 2007;96(7):1020-4.
184. Francès C. Smoker's wrinkles: epidemiological and pathogenic considerations. *Clinics in Dermatology*. 1 sept 1998;16(5):565-70.
185. Guichenez P. Tabac et vieillessement cutané - Tobacco and skin aging. 2005;(4):7.

186. Health Benefits of Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General. DIANE Publishing; 1990. 667 p.
187. Model D. Smoker's face: an underrated clinical sign? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 21 déc 1985;291(6511):1760-2.
188. Morita A. Tobacco smoke causes premature skin aging. *Journal of Dermatological Science*. 1 déc 2007;48(3):169-75.
189. Humbert P. Quel est l'effet de la fumée de cigarette sur le tégument ? *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 avr 2007;134(4, Part 2):12-6.
190. Kadunce DP, Burr R, Gress R, Kanner R, Lyon JL, Zone JJ. Cigarette smoking: risk factor for premature facial wrinkling. *Ann Intern Med*. 15 mai 1991;114(10):840-4.
191. 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*. janv 1995;85(1):78-82.
192. O'Hare PM, Fleischer AB, D'Agostino RB, Feldman SR, Hinds MA, Rassette SA, et al. Tobacco smoking contributes little to facial wrinkling. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 1 mars 1999;12(2):133-9.
193. Guichenez P, Ramelet A-A, 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. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 1 avr 2005;34:84-94.
194. Koh JS, Kang H, Choi SW, Kim HO. Cigarette smoking associated with premature facial wrinkling: image analysis of facial skin replicas. *International Journal of Dermatology*. 2002;41(1):21-7.
195. Yin L, Morita A, Tsuji T. Skin premature aging induced by tobacco smoking: the objective evidence of skin replica analysis. *Journal of Dermatological Science*. 1 août 2001;27:26-31.
196. Osman O, Elbashir R, Abbass I, Kendrick C, Goyal M, Yap M. Automated Assessment of Facial Wrinkling : a case study on the effect of smoking. août 2017 [cité 4 avr 2020]; Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/318981400\\_Automated\\_Assessment\\_of\\_Facial\\_Wrinkling\\_a\\_case\\_study\\_on\\_the\\_effect\\_of\\_smoking](https://www.researchgate.net/publication/318981400_Automated_Assessment_of_Facial_Wrinkling_a_case_study_on_the_effect_of_smoking)
197. Wolf R, Wolf D, Tur E. The effect of smoking on skin moisture and on surface lipids. 1992 [cité 6 avr 2020]; Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/229576409\\_The\\_effect\\_of\\_smoking\\_on\\_skin\\_moisture\\_and\\_on\\_surface\\_lipids](https://www.researchgate.net/publication/229576409_The_effect_of_smoking_on_skin_moisture_and_on_surface_lipids)
198. Yin L, Morita A, Tsuji T. Tobacco smoke extract induces age-related changes due to modulation of TGF-beta. *Exp Dermatol*. 2003;12 Suppl 2:51-6.
199. Biver-Dalle C, Humbert P. Tabac et peau. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. août 2010;137(8-9):568-72.
200. Schroeder P, Schieke S. Premature skin aging by Infrared Radiation, Tobacco Smoke and Ozone.
201. Yin L, Morita A, Tsuji T. Alterations of extracellular matrix induced by tobacco smoke extract. *Arch Dermatol Res*. 1 avr 2000;292(4):188-94.
202. Yin L, Morita A, Tsuji T. Skin aging induced by ultraviolet exposure and tobacco smoking: Evidence from epidemiological and molecular studies. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 1 août 2001;17:178-83.
203. Lahmann C, Bergemann J, Harrison G, Young AR. Matrix metalloproteinase-1 and skin ageing in smokers. *The Lancet*. 24 mars 2001;357(9260):935-6.

204. Kennedy C, Bastiaens MT, Willemze R, Bavinck JNB, Bajdik CD, Westendorp RGJ. Effect of Smoking and Sun on the Aging Skin. *J Invest Dermatol*. 1 avr 2003;120(4):548-54.
205. Boyd AS, Stasko T, King LE, Cameron GS, Pearse AD, Gaskell SA. Cigarette smoking-associated elastotic changes in the skin. *J Am Acad Dermatol*. juill 1999;41(1):23-6.
206. Boisnic S, Branchet M-C. Vieillissement cutané environnemental. *EMC - Dermatologie-Cosmétologie*. 1 nov 2005;2(4):242-7.
207. Francès C, Boisnic S, Hartmann DJ, Dautzenberg B, Branchet MC, Charpentier YL, et al. Changes in the elastic tissue of the non-sun-exposed skin of cigarette smokers. *British Journal of Dermatology*. 1991;125(1):43-7.
208. Dechanet C, Christin-Maitre S. Conséquences du tabagisme sur la reproduction – Tobacco consumption and reproductive functions. *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition*. 2009;4.
209. Biegon A, Kim S-W, Logan J, Hooker JM, Muench L, Fowler JS. Nicotine Blocks Brain Estrogen Synthase (Aromatase): In Vivo Positron Emission Tomography Studies in Female Baboons. *Biological Psychiatry*. 15 avr 2010;67(8):774-7.
210. Laverdet B, Girard D, Desmoulière A. Physiologie de la peau, réparation cutanée et réaction stromale. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 déc 2018;57(581):20-3.
211. Enoch S, Leaper DJ. Basic science of wound healing. *Surgery (Oxford)*. 1 févr 2005;23(2):37-42.
212. Cope G. The effects of smoking on wound healing. *Wounds UK [Internet]*. avr 2014 [cité 19 avr 2020]; Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/288711894\\_The\\_effects\\_of\\_smoking\\_on\\_wound\\_healing](https://www.researchgate.net/publication/288711894_The_effects_of_smoking_on_wound_healing)
213. Tabagisme péri-opératoire. *Revue des Maladies Respiratoires*. déc 2005;22(6):1090-6.
214. SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation). Recommandations sur la prise en charge du tabagisme en période péri opératoire. avr 2016 [cité 20 juin 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/hed.24082>
215. Mosely LH, Finseth F. Cigarette smoking: impairment of digital blood flow and wound healing in the hand. *Hand*. juin 1977;9(2):97-101.
216. Itani H. The impact of smoking on dermal wound healing. *Wounds International*. 2016;
217. Manassa E, Hertl C, Olbrisch R-R. Wound Healing Problems in Smokers and Nonsmokers after 132 Abdominoplasties. *Plastic and Reconstructive Surgery*. mai 2003;111(6):2082-7.
218. Bartsch RH, Weiss G, Kästenbauer T, Patocka K, Deutinger M, Krapohl BD, et al. Crucial aspects of smoking in wound healing after breast reduction surgery. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 1 sept 2007;60(9):1045-9.
219. Abbas SM, Hill AG. Smoking is a major risk factor for wound dehiscence after midline abdominal incision; case-control study. *ANZ Journal of Surgery*. 2009;79(4):247-50.
220. McDaniel JC, Browning KK. Smoking, Chronic Wound Healing, and Implications for Evidence-Based Practice. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2014;41(5):415-E2.
221. Misery L. Nicotine effects on skin : Are they positive or negative? *Experimental Dermatology*. 2004;13(11):665-70.
222. Lindström D, Azodi O, Wladis A, Tønnesen H, Linder S, Näsell H, et al. Effects of a Perioperative Smoking Cessation Intervention on Postoperative Complications: A Randomized Trial. *Annals of Surgery*. nov 2008;248(5):739-45.
223. Morimoto N, Takemoto S, Kawazoe T, Suzuki S. Nicotine at a Low Concentration Promotes Wound Healing. *Journal of Surgical Research*. 1 avr 2008;145(2):199-204.

224. Sørensen LT, Jørgensen S, Petersen LJ, Hemmingsen U, Bülow J, Loft S, et al. Acute Effects of Nicotine and Smoking on Blood Flow, Tissue Oxygen, and Aerobe Metabolism of the Skin and Subcutis. *Journal of Surgical Research*. 1 avr 2009;152(2):224-30.
225. van Eeden SF, Hogg JC. The response of human bone marrow to chronic cigarette smoking. *Eur Respir J*. mai 2000;15(5):915-21.
226. Sørensen LT, Nielsen HB, Kharazmi A, Gottrup F. Effect of smoking and abstention on oxidative burst and reactivity of neutrophils and monocytes. *Surgery*. 1 nov 2004;136(5):1047-53.
227. Mehta H, Nazzal K, Sadikot RT. Cigarette smoking and innate immunity. *Inflamm res*. nov 2008;57(11):497-503.
228. Wong LS, Martins-Green M. Firsthand cigarette smoke alters fibroblast migration and survival: implications for impaired healing. *Wound Repair Regen*. août 2004;12(4):471-84.
229. Sørensen LT, Zillmer R, Ågren M, Ladelund S, Karlsmark T, Gottrup F. Effect of smoking, abstention, and nicotine patch on epidermal healing and collagenase in skin transudate. *Wound Repair and Regeneration*. 2009;17(3):347-53.
230. Jørgensen LN, Kallehave F, Christensen E, Siana JE, Gottrup F. Less collagen production in smokers. *Surgery*. 1 avr 1998;123(4):450-5.
231. Smith JB, Fenske NA. Cutaneous manifestations and consequences of smoking. *Journal of the American Academy of Dermatology*. mai 1996;34(5):A32.
232. Møller AM, Villebro N, Pedersen T, Tønnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *The Lancet*. 12 janv 2002;359(9301):114-7.
233. Sorensen LT, Karlsmark T, Gottrup F. Abstinence From Smoking Reduces Incisional Wound Infection. *Ann Surg*. juill 2003;238(1):1-5.
234. Le tabagisme accroît considérablement le risque de complications postopératoires [Internet]. 2020 [cité 20 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/detail/20-01-2020-smoking-greatly-increases-risk-of-complications-after-surgery>
235. Webb AR, Robertson N, Sparrow M. Smokers know little of their increased surgical risks and may quit on surgical advice. *ANZ Journal of Surgery*. 2013;83(10):753-7.
236. Faller-Marquardt M, Pollak S, Schmidt U. Cigarette burns in forensic medicine. *Forensic Science International*. avr 2008;176(2-3):200-8.
237. John GR. Les taches digitales induites par la consommation de cigarette : un indice simple de maladies liées au tabac ? (Thèse) [Internet]. Université de Genève; 2012 [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:92140>
238. Verghese A, Krish G, Howe D, Stonecipher M. The Harlequin Nail: A Marker for Smoking Cessation. *Chest*. 1 janv 1990;97(1):236-8.
239. Ben Slama L. Carcinomes des lèvres. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*. 1 nov 2009;110(5):278-83.
240. Le dépistage précoce du cancer buccal. :48.
241. Avon S, Kauzman A. Diagnostic différentiel et prise en charge clinique des lésions blanches à potentiel prolifératif de la cavité buccale. *Journal de l'Ordre des Dentistes du Québec*. 2015;52(1).
242. Goffin V, Blaise G, Henry F, Piérard-Franchimont C, Piérard GE. Comment j'explore... une chéilite. *Rev Med Liege*. :3.
243. Aragon A. Tabac et cavité buccale : prise en charge du patient fumeur en cabinet libéral (Thèse). 2017.
244. Fricain J-C, Sibaud V. Pigmentations de la muqueuse buccale. *La Presse Médicale*. 1 mars

- 2017;46(3):303-19.
245. Bornstein MM, Klingler K, Saxer UP, Walter C, Ramseier CA. Altérations de la muqueuse buccale associées au tabagisme. :5.
246. Mamet M. Lésions de la muqueuse buccale: clinique et traitement. :111.
247. Société Française de Dermatologie. Recommandations acné - Centre de Preuves en Dermatologie [Internet]. Centre de preuves en dermatologie - recommandations de bonne pratique. 2020 [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: <https://reco.sfdermato.org/fr/recommandations-acn%C3%A9/%C3%A9pid%C3%A9miologie>
248. Pedrazzetti P, Harms M. Acné vulgaire. Forum Med Suisse. 4 juill 2001;(27).
249. Dréno B. Données récentes sur l'épidémiologie de l'acné. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 1 nov 2010;137:S49-51.
250. Faure M. Prise en charge de l'acné chez l'adolescent. Archives de Pédiatrie. 1 sept 2007;14(9):1152-6.
251. Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2007;5(4):316-23.
252. Vexiau P, Chivot M. Acné féminine : maladie dermatologique ou maladie endocrinienne ? Gynécologie Obstétrique & Fertilité. 1 janv 2002;30(1):11-21.
253. Auffret N. Avancées physiopathologiques dans l'acné. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 1 nov 2010;137:S52-6.
254. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2018;32(S2):5-14.
255. Capitanio B, Sinagra JL, Ottaviani M, Bordignon V, Amantea A, Picardo M. Acne and smoking. Dermatoendocrinol. mai 2009;1(3):129-35.
256. Schäfer T, Kahl C, Rzany B. Epidemiologie der Akne. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2010;8(s1):S4-6.
257. Jović A, Marinović B, Kostović K, Čević R, Basta-Juzbašić A, Bukvić Mokos Z. The impact of psychological stress on acne. Acta Dermatovenerologica Croatica. 20 juill 2017;25(2):133-133.
258. Dreno B, Shourick J, Kerob D, Bouloc A, Taïeb C. The role of exposome in acne: results from an international patient survey. J Eur Acad Dermatol Venereol. mai 2020;34(5):1057-64.
259. VIDAL - Acné - Diagnostic [Internet]. [cité 24 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/recommandations/1504/acne/diagnostic/>
260. Féton-Danou N. Impact psychologique de l'acné. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 1 nov 2010;137:S62-5.
261. Jemec GBE, Linneberg A, Nielsen NH, Frølund L, Madsen F, Jørgensen T. Have Oral Contraceptives Reduced the Prevalence of Acne? A Population-Based Study of Acne vulgaris, Tobacco Smoking and Oral Contraceptives. DRM. 2002;204(3):179-84.
262. Firooz A, Sarhangnejad R, Davoudi SM, Nassiri-Kashani M. Acne and smoking: is there a relationship? BMC Dermatol. 24 mars 2005;5:2.
263. Samaouel C, Lehehal A, Ammar Kodja A. Les particularités épidémiocliniques de l'acné chez les sujets de 20 à 30ans. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 1 déc 2016;143(12, Supplement):S166-7.
264. Chuh A a. T, Zawar V, Wong WCW, Lee A. The association of smoking and acne in men in Hong Kong and in India: a retrospective case-control study in primary care settings. Clinical and Experimental Dermatology. 2004;29(6):597-9.
265. Mills CM, Peters TJ, Finlay AY. Does smoking influence acne? Clin Exp Dermatol. mars

- 1993;18(2):100-1.
266. Rombouts S, Nijsten T, Lambert J. Cigarette smoking and acne in adolescents: results from a cross-sectional study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2007;21(3):326-33.
267. Klaz I, Kochba I, Shohat T, Zarka S, Brenner S. Severe acne vulgaris and tobacco smoking in young men. *J Invest Dermatol*. août 2006;126(8):1749-52.
268. Schäfer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol*. juill 2001;145(1):100-4.
269. Dreno B. L'acné : actualités. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 1 oct 2010;23(5):249-53.
270. Yang YS, Lim HK, Hong KK, Shin MK, Lee JW, Lee SW, et al. Cigarette Smoke-Induced Interleukin-1 Alpha May Be Involved in the Pathogenesis of Adult Acne. *Ann Dermatol*. févr 2014;26(1):11-6.
271. Senéjoux A. La maladie de Verneuil : orpheline mais pourtant bien commune.... :3.
272. Lee EY, Alhusayen R, Lansang P, Shear N, Yeung J. Qu'est-ce que l'hidradénite suppurée? *Can Fam Physician*. févr 2017;63(2):e86-93.
273. Puy-Montbrun, Soudan. *Maladie de Verneuil*. 1999;
274. Revuz J, Wendling D, Lioté F. L'hidradénite suppurée ou maladie de Verneuil : une cause de spondylarthrite ? *Revue du Rhumatisme Monographies*. 1 juin 2011;78(3):152-7.
275. Montagliani, Monneuse, Tissot. *Maladie de Verneuil et carcinome épidermoïde. Médecine et armées*. 2008;36(3).
276. Goldberg S, Strober B. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 mai 2020;82(5):1045-58.
277. Revuz J. Modifications et mode d'emploi du score de Sartorius pour évaluer la gravité de l'hidradénite suppurée. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. févr 2007;134(2):173-4.
278. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GBE, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol*. oct 2009;161(4):831-9.
279. Gammoudi R, Boussofara L, Limam M, Fetoui NG, Hassine IB, Aounallah A, et al. La maladie de Verneuil : profil de comorbidités et de sévérité. *La Revue de Médecine Interne*. 1 déc 2017;38:A149-50.
280. Allal S, Guillem P, Fougerousse AC, Girard C, Fite C, Gand-Gavanou J, et al. Addictions au tabac et ou au cannabis et maladie de Verneuil : EpiVer étude multicentrique française ville hôpital. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 déc 2017;144(12, Supplement):S236.
281. Canoui-Poitaine F, Revuz JE, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 juill 2009;61(1):51-7.
282. König A, Lehmann C, Rompel R, Happle R. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 1999;198(3):261-4.
283. Kromann CB, Deckers IE, Esmann S, Boer J, Prens EP, Jemec GBE. Risk factors, clinical course and long-term prognosis in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *Br J Dermatol*. oct 2014;171(4):819-24.
284. Revuz JE, Canoui-Poitaine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: Results from two case-control studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 oct 2008;59(4):596-601.
285. Ravni E, Cambazard F, Biron AC, Couzan C, Couty E, Perrot JL. Tabagisme et sévérité

- de la maladie de Verneuil à propos de 1428 sujets : étude EpiVer. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 déc 2018;145(12, Supplement):S242.
286. Simonart T. Hidradenitis suppurativa and smoking. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 janv 2010;62(1):149-50.
287. Denny G, Anadkat M. The Effect of Smoking and Age on the Response to First-Line Therapy of Hidradenitis Suppurativa: An Institutional Retrospective Cohort Study. *J Am Acad Dermatol*. janv 2017;76(1):54-9.
288. Wollina U. Is rosacea a systemic disease? *Clinics in Dermatology*. 1 nov 2019;37(6):629-35.
289. Spöndlin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *British Journal of Dermatology*. 2012;167(3):598-605.
290. Dai Y-X, Yeh F-Y, Chou Y-J, Chang Y-T, Chen T-J, Li C-P, et al. Cigarette smoking and risk of rosacea: a nationwide population-based cohort study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2020 [cité 25 nov 2020];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.16595>
291. Cribier B. Physiopathologie de la rosacée. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 sept 2014;141:S158-64.
292. Radan C. La rosacée, une érythrose inesthétique du visage. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 sept 2017;56(568):39-42.
293. Li S, Cho E, Drucker AM, Qureshi AA, Li W-Q. Cigarette Smoking and Risk of Incident Rosacea in Women. *Am J Epidemiol*. 1 juill 2017;186(1):38-45.
294. Abram K, Silm H, Maarros H-I, Oona M. Risk factors associated with rosacea. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010;24(5):565-71.
295. Schmutz J-L. Signes cliniques de la rosacée. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 sept 2014;141:S151-7.
296. Cribier B. Rosacée : nouveautés pour une meilleure prise en charge. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 août 2017;144(8):508-17.
297. Jansen T. Formes cliniques et classification de la rosacée. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 sept 2011;138:S138-47.
298. Netgen. Rosacée : où en sommes-nous ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 29 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-512/Rosacee-ou-en-sommes-nous>
299. Traitement de la couperose et de la rosacée [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rosacee-couperose/traitement-rosacee-couperose>
300. Mills CM, Marks R. Environmental factors influencing rosacea. *Clin Exp Dermatol*. mars 1996;21(2):172-3.
301. Breton AL, Truchetet F, Véran Y, Doumat-Batch F, Baumann C, Barbaud A, et al. Prevalence analysis of smoking in rosacea. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011;25(9):1112-3.
302. Aldrich N, Gerstenblith M, Fu P, Tuttle MS, Varma P, Gotow E, et al. Genetic vs Environmental Factors That Correlate With Rosacea: A Cohort-Based Survey of Twins. *JAMA Dermatol*. nov 2015;151(11):1213-9.
303. Kucukunal A, Altunay I, Arici JE, Cerman AA. Is the effect of smoking on rosacea still somewhat of a mystery? *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2 avr 2016;35(2):110-4.
304. Ammar M, Souissi-Bouchlaka C, Gati A, Zaraa I, Bouhaha R, Kouidhi S, et al. Le psoriasis : physiopathologie et immunogénétique. *Pathologie Biologie*. 1 févr 2014;62(1):10-23.
305. Bens G, Maccari F, Estève É. Psoriasis : une maladie systémique. *La Presse Médicale*. 1

- avr 2012;41(4):338-48.
306. Jullien D. Physiopathologie du psoriasis. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 avr 2012;139:S68-72.
307. Évrard B. Le psoriasis : physiopathologie, traitements et conseils à l'officine en 2016 (Thèse). 2016.
308. La maladie - Association France Psoriasis [Internet]. [cité 11 janv 2021]. Disponible sur: <https://francepsoriasis.org/la-maladie/>
309. Recommandations Psoriasis en plaques de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 19 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
310. Richer V, Roubille C, Fleming P, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, et al. Psoriasis et tabagisme: une revue systématique de la littérature et une méta-analyse avec une analyse qualitative de l'effet du tabagisme sur la gravité du psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 1 mai 2016;20(3):221-7.
311. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, et al. Impact of Obesity and Smoking on Psoriasis Presentation and Management. *Archives of Dermatology*. 1 déc 2005;141(12):1527-34.
312. Mills CM, Srivastava ED, Harvey IM, Swift GL, Newcombe RG, Holt PJA, et al. Smoking habits in psoriasis: a case control study. *British Journal of Dermatology*. 1992;127(1):18-21.
313. Miot HA, Miot LDB, Lopes PS, Haddad GR, Marques SA. Association between palmoplantar pustulosis and cigarette smoking in Brazil: a case-control study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009;23(10):1173-7.
314. O'Doherty CJ, MacIntyre C. Palmoplantar pustulosis and smoking. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 28 sept 1985;291(6499):861-4.
315. Naldi L, Peli L, Parazzini F. Association of early-stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case-control study. *Arch Dermatol*. déc 1999;135(12):1479-84.
316. Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E, et al. Relationship Between Smoking and the Clinical Severity of Psoriasis. *Archives of Dermatology*. 1 déc 2005;141(12):1580-4.
317. Hayes J, Koo J. Psoriasis: depression, anxiety, smoking, and drinking habits. *Dermatologic Therapy*. 2010;23(2):174-80.
318. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Smoking and the Risk of Psoriasis in Women: Nurses' Health Study II. *The American Journal of Medicine*. 1 nov 2007;120(11):953-9.
319. Li W, Han J, Choi HK, Qureshi AA. Smoking and Risk of Incident Psoriasis Among Women and Men in the United States: A Combined Analysis. *Am J Epidemiol*. 1 mars 2012;175(5):402-13.
320. Michaëlsson G, Gustafsson K, Hagforsen E. The psoriasis variant palmoplantar pustulosis can be improved after cessation of smoking. *J Am Acad Dermatol*. avr 2006;54(4):737-8.
321. Raychaudhuri SP, Gross J. Psoriasis Risk Factors: Role of Lifestyle Practices. :5.
322. Armstrong AW, Armstrong EJ, Fuller EN, Sockolov ME, Voyles SV. Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. *British Journal of Dermatology*. 2011;165(6):1162-8.
323. Higgins. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2000;25(2):107-10.
324. Naldi L, Mercuri SR. Smoking and Psoriasis: From Epidemiology to Pathomechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*. 1 déc 2009;129(12):2741-3.

325. Naldi L. Psoriasis and smoking: links and risks. *Psoriasis (Auckl)*. 27 mai 2016;6:65-71.
326. Attwa E, Swelam E. Relationship between smoking-induced oxidative stress and the clinical severity of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. juill 2011;25(7):782-7.
327. Braun C, Vocanson M, Nicolas JF, Nosbaum A. Physiopathologie de la dermatite atopique et des autres maladies atopiques : une approche globale est-elle possible ? Pathophysiology of atopic dermatitis and other atopic diseases: is a global approach possible? *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 nov 2020;147(11, Supplement 1):11S4-11.
328. Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 nov 2014;134(5):993-9.
329. Kantor R, Kim A, Thyssen JP, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 déc 2016;75(6):1119-1125.e1.
330. Barbarot S, Aubert H. Physiopathologie de la dermatite atopique: Pathophysiology of atopic dermatitis. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 janv 2017;144:S14-20.
331. Rybojad M. La dermatite atopique. *Archives de Pédiatrie*. 1 août 2012;19(8):882-5.
332. Waton J. Physiopathologie de la dermatite atopique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 déc 2017;144:VS8-14.
333. Dammak A, Guillet G. Dermatite atopique de l'enfant. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 1 avr 2011;24(2):84-102.
334. Yi O, Kwon H-J, Kim H, Ha M, Hong S-J, Hong Y-C, et al. Effect of environmental tobacco smoke on atopic dermatitis among children in Korea. *Environmental Research*. 1 févr 2012;113:40-5.
335. Shinohara M, Saito H, Matsumoto K. Different Timings of Prenatal or Postnatal Tobacco Smoke Exposure have Different Effects on The Development of Atopic Eczema/Dermatitis Syndrome (AEDS) during Infancy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 févr 2012;129(2):AB40.
336. Abdulrasool M, Al-Shanfari S, Booalayan H, Boujarwa A, Al-Mukaimi A, Alkandery O, et al. Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Prevalence of Atopic Dermatitis among Adolescents in Kuwait. *DRM*. 2018;234(5-6):186-91.
337. Lee CH, Chuang HY, Hong CH, Huang SK, Chang YC, Ko YC, et al. Lifetime exposure to cigarette smoking and the development of adult-onset atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*. 2011;164(3):483-9.
338. Lee A, Lee SY, Lee K-S. The Use of Heated Tobacco Products is Associated with Asthma, Allergic Rhinitis, and Atopic Dermatitis in Korean Adolescents. *Scientific Reports*. 27 nov 2019;9(1):17699.
339. Cornuz J, Humair J-P, Zellweger J-P. Désaccoutumance au tabac. :6.
340. Sauvant-Rochat M-P. Le pharmacien d'officine et la prise en charge du fumeur. :5.
341. Bacconnais L. Rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'aide à l'arrêt du tabagisme. Analyse des besoins et mise en place d'un dispositif d'aide personnalisé. Nantes; 2017.
342. Lerévère C. Prise en charge du sevrage tabagique par le pharmacien d'officine. 2018.
343. HAS (Haute Autorité de Santé). Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours. 2014;60.
344. Arrêter de fumer - symptômes, causes, traitements et prévention - VIDAL [Internet]. [cité 20 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/arreter-fumer-cigarette-tabac.html>
345. Traitements - Arrêter de fumer - Stop-tabac.ch [Internet]. [cité 20 avr 2021]. Disponible

sur: <https://www.stop-tabac.ch/fr/therapies-et-medicaments-pour-arreter-de-fumer>

346. Tabac : et si c'était le bon moment pour arrêter ? | Naturactive [Internet]. [cité 20 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.naturactive.fr/blog-sante-naturelle/vivre-au-naturel/tabac-et-si-cetait-le-bon-moment-pour-arreter>

347. Arrêter de fumer à l'aide des huiles essentielles - Pranarom [Internet]. [cité 20 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.pranarom.fr/fr/blog/post/arreter-de-fumer-a-l-aide-des-huiles-essentielles.html>

**Vu, le Président du jury,**

**Vu, le Directeur de thèse,**

**Vu, le Directeur de l'UFR,**

**Nom – Prénoms :** Petrocchi Margaux

**Titre de la thèse :** Tabagisme et conséquences sur la peau

---

**Résumé de la thèse :**

Les effets du tabagisme sur le vieillissement cutané sont connus et démontrés depuis de nombreuses années. D'autres effets délétères cutanés ont été rapportés : c'est le cas notamment du retard de cicatrisation. Par les effets directs de la fumée sur l'épiderme et les effets indirects des toxiques inhalés, le tabagisme affecte également la physiopathologie de diverses dermatoses. A travers l'étude de nombreux articles, cette thèse dresse l'état des lieux des connaissances scientifiques actuelles quant à l'implication du tabagisme dans les pathologies suivantes : l'acné vulgaire, l'hidradénite suppurée (ou maladie de Verneuil), la rosacée, le psoriasis et la dermatite atopique.

---

**MOTS CLÉS**

CUTANÉ, TABAGISME, DERMATOSES, TOXIQUES, VIEILLISSEMENT CUTANÉ, FUMÉE

---

**JURY**

**PRESIDENT :** M. Olivier Grovel, PU de Pharmacognosie et Phytothérapie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

**ASSESEURS :** Mme Elise Verron, MCU de Toxicologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

**Mme Brigitte Dreno**, PU-PH de Dermatologie, CHU de Nantes

**Mme Marie-Françoise Diot**, Pharmacien d'officine, Nantes

---

**Adresse de l'auteur :**

1 impasse Nicolie 44320 Saint-Père-en-Retz