



Thèse

2012

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Les taches digitales induites par la consommation de cigarette: un indice simple de maladies liées au tabac?

John, Gregor Raphaël

How to cite

JOHN, Gregor Raphaël. Les taches digitales induites par la consommation de cigarette: un indice simple de maladies liées au tabac? Doctoral Thesis, 2012. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:92140

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:92140>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:92140](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:92140)



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de médecine Clinique,
Département de médecine interne

Thèse préparée sous la direction du Professeur Daniel Genné

Les taches digitales induites par la consommation de cigarette:

Un indice simple de maladies liées au tabac?

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Gregor, Raphaël JOHN
de

Bernex (GE)

Thèse n° 10683

Genève

2012

Table des matières

| | |
|--|----|
| Résumé | 5 |
| Introduction et mise en perspective | 6 |
| I. Tabagisme, santé morale et physique à travers le temps | 6 |
| II. Tabagisme, inégalités individuelles et importance du dépistage | 7 |
| Tabagisme et santé | 7 |
| Tabagisme et inégalités | 11 |
| Tabac et dépistage: | 14 |
| III. Tabac, peau et goudron | 16 |
| IV. Tabac, maladie psychiatrique et dépendance | 17 |
| V. Hypothèses et buts de l'étude | 19 |
| VI. Considération sur le choix du design | 20 |
| VII. Principaux résultats et discussion | 21 |
| Caractéristique des taches | 21 |
| Maladies liées au tabac | 23 |
| Symptômes respiratoires, fonctions pulmonaires et radiographie du thorax | 24 |
| Les facteurs de risque pour le développement de tache | 25 |
| Limitations | 26 |
| Conclusion et impact sur la pratique | 27 |
| VIII. Bibliographie (Doctorat) | 28 |
| Article original | 32 |
| Abstract | 33 |
| Introduction | 34 |
| Methods | 35 |
| Design and study population | 35 |
| Data collection | 36 |
| Data analysis | 37 |
| Results | 38 |
| Participants: | 38 |
| Tobacco related disease, lung function test, and chest x-ray: | 39 |
| Factors associated with tar staining: | 39 |
| Discussion | 40 |
| References (Original report): | 43 |
| Table 1 Baseline characteristics | 45 |
| Table 2 Stains characteristics | 46 |
| Table 3 Tobacco-related diseases and respiratory complaints | 47 |
| Table 4 Smoking behaviour, mental health, harmful alcohol use, and occupation categories | 48 |
| Figure 1: Tar staining | 49 |
| Figure 2: FEV ₁ measured by spirometry | 50 |
| Appendices | 51 |
| Figure 1: Score de dyspnée chez les cas et les témoins | 51 |
| Figure 2: Sévérité spirométrique (selon classification GOLD) | 51 |
| Figure 3: VEMS selon le nombre de taches | 52 |

| | |
|---|----|
| Figure 4: VEMS selon la surface médiane des taches..... | 52 |
| Figure 5: VEMS selon l'intensité des taches..... | 53 |
| Figure 6: Répartition des cas et des témoins dans les catégories de travail..... | 53 |
| Tableau 1 : Troubles psychiatriques et complications liées à l'utilisation d'alcool. | 54 |

Résumé

Des facteurs individuels influencent le risque de développer une atteinte liée au tabac. Ce travail repose sur l'hypothèse que les fumeurs générant des bouffées importantes responsables de dépôts de goudron visibles sur la peau des doigts exposent également leurs poumons, ainsi que les organes à distance, à un risque augmenté. Chez 49 fumeurs présentant des « doigts jaunes » comparés à leurs témoins appariés notamment sur la consommation cumulée de tabac, seule la proportion d'artériopathie des membres inférieurs s'est montrée statistiquement plus importante. Les autres maladies vasculaires, oncologiques ou pulmonaires chroniques étaient comparables. Par ailleurs, les caractéristiques des taches (taille, nombre, intensité) n'étaient pas associées au déclin des fonctions pulmonaires. Enfin quatre variables mutuellement ajustées (le nombre de cigarettes par jour, les cigarettes sans filtre, l'âge de début et l'alcoolisme) permettent de prédire une partie satisfaisant de la survenue d'une tache, soulignant l'importance de facteurs liés à l'individu.

Introduction et mise en perspective

"The yellow finger stain is an emblem of deeper degradation and enslavement than the ball and chain."

Henry Ford, *The Case Against the Little White Slaver* (Detroit: 1914)

I. Tabagisme, santé morale et physique à travers le temps

Henry Ford était un incontestable militant anti-tabac face à l'essor de la cigarette du début du vingtième siècle ; essor facilité par l'industrialisation, le marketing et l'augmentation des revenus. L'histoire du mouvement contre le tabac remonte à la découverte des Amériques par Christophe Colomb¹ et à l'expansion de la plante à Nicot aux vertus médicinales.² A l'époque la consommation restait limitée à l'aristocratie et aux marins. Les préoccupations ont crû parallèlement à l'engouement, suite à l'invention de la cigarette autour de 1750, rendue populaire par Napoléon après la guerre de Crimée (1853-1856).^{3 4} Du temps de Henry Ford, le débat sur l'utilisation de tabac, son association avec le comportement déviant, la vulgarité et l'excès de boisson étaient indissociables à celui sur son effet néfaste pour la santé.⁵ Au début des années 60, il y avait déjà plus de 6000 publications sur le sujet, dont la moitié réalisées depuis les dix dernières années. En 1964, alors que plus de 40% de la population fume, le *Surgeon General* publie son premier rapport sur les atteintes de la santé liées au tabac, mettant un terme au débat sur les vertus de ce produit, débuté quatre siècles auparavant. Bien qu'il n'ait conduit aucune nouvelle recherche, le comité a donné une légitimité scientifique aux précédentes et a permis une transition entre évidence statistique et application à la politique de santé publique.⁶

Ainsi, le mouvement anti-tabac depuis sa genèse, a reconnu l'aspect psychologique et le lien avec les dépendances, ainsi que son impact sur la santé. Afin d'étayer des hypothèses et donner du poids à ces critiques, il a permis le développement de l'épidémiologie et la notion d'inférence statistique, base de la médecine moderne.⁶

II. Tabagisme, inégalités individuelles et importance du dépistage

Après l'électrochoc sur l'opinion publique de l'annonce du lien entre tabac, bronchite chronique, maladie cardiovasculaire et cancer, le visage du tabagisme a changé. Touchant plus de 40% de la population des Etats-Unis en 1964, il touche actuellement environ 20% de la population des pays industrialisés, mais reste la première cause de mortalité évitable à travers le monde. Il existe cependant des inégalités socio-démographiques et individuelles face au tabac et à ses conséquences. Enfin la majorité des atteintes liées à la consommation de tabac, surviennent après une longue latence entre le début de l'exposition et celui des premiers signes et symptômes. Ceci rend le suivi attentif indispensable, et laisse entrevoir une place pour le dépistage des complications, chez les personnes encore en bonne santé apparente.

Tabagisme et santé

La fumée du tabac contient plus de 4000 substances chimiques, dont on sait qu'au moins 250 sont nocives et plus de 50 sont cancérigènes. Le tabac tue la moitié de ceux qui en consomment et près de 6 millions de personnes chaque année. Dans son rapport annuel l'OMS prédit d'ici à 2030, 8 millions de mort par année.⁷

Les conséquences néfastes du tabagisme peuvent se voir dans tous les organes, regroupant près d'une centaine de maladies. Elles peuvent être la cause directe d'une atteinte (comme la broncho-pneumopathie chronique et obstructive (BPCO)), un facteur aggravant (comme pour l'asthme) ou de mauvaise évolution (comme la maladie de Crohn). Les trois principales causes de mortalité liées au tabac résident dans le développement de maladies

cardiovasculaires, les propriétés carcinogènes du tabac et l'atteinte directe sur les voies respiratoires.⁸

Les atteintes cardiovasculaires :

La maladie cardiovasculaire reste la cause de mortalité la plus importante des pays industrialisés. Il est estimé que plus de 10% des morts d'origine cardiovasculaire à travers le monde est imputable au tabac, dont la moitié lié à une cardiopathie ischémique et un quart à un événement neuro-vasculaire.⁹ Dans une étude réalisée dans 52 pays, industrialisés ou en voie de développement, le tabac représentait plus d'un tiers du risque modifiable responsable d'infarctus du myocarde.¹⁰ Il existe une augmentation non linéaire entre exposition au tabac et le risque cardiovasculaire avec une augmentation abrupte lors d'une exposition déjà très faible (fumée passive et fumeurs occasionnels), puis une augmentation moins nette lorsque le nombre de cigarette par jour augmente (par exemple à plus de 25 cigarettes par jour).¹¹ Ceci illustre l'absence de seuil d'innocuité du tabagisme : toute consommation, même passive peut avoir des conséquences.

Le tabac contribue au développement de l'athérosclérose en produisant une dysfonction endothéliale des artères coronaires et périphériques, un état inflammatoire, un changement du profil lipidique (augmentation des triglycérides et diminution du HDL cholestérol), ainsi qu'une propension aux thromboses.¹¹ Le développement accéléré de l'athérosclérose avec augmentation du risque d'infarctus du myocarde, d'AVC, d'insuffisance artérielle des membres inférieurs, d'anévrisme aortique et de mort subite est non seulement associée à un effet directe du tabac, comme vu précédemment, mais également à un rôle indirect lié à une interaction synergique avec d'autres facteurs de risque cardiovasculaire majeurs, comme l'hyperlipidémie, l'hypertension et le diabète.¹¹

La maladie athéromateuse débute précocement dans la vie (adolescence, jeune adulte), sous forme de dépôts graisseux asymptomatiques dans les vaisseaux (fatty streaks), gagnant en importance et en complexité au fil des décades, avec d'autant plus de risque de

devenir symptomatique par une obstruction de la lumière artérielle progressive (phénomène responsable de l'angor ou de la claudication artérielle des membres inférieurs) ou aigüe sur accident de plaque (phénomène responsable de l'infarctus du myocarde ou de l'ischémie aigüe du membre inférieur par exemple). Une insuffisance artérielle des membres inférieurs ou une athéromatose carotidienne, révèle fréquemment une localisation concomitante dans les artères coronariennes traduisant une maladie de tout l'axe vasculaire. Ceci explique que le risque cardiovasculaire pour les patients présentant une atteinte périphérique doit être considéré identique à celui des patients ayant présenté un événement ischémique cardiaque. La prise en charge de la maladie athéromateuse passe donc par un objectif indépendant de la localisation des plaques : un contrôle strict des facteurs de risque cardiovasculaires. L'arrêt du tabac en cas de maladie cardiovasculaire diminue le risque de récurrence et de mort déjà dans la première année de l'événement et de manière persistante.¹¹

Oncologie et tabac:

La fumée de cigarette contient plusieurs carcinogènes connus. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les N-nitrosamines et les amines aromatiques, ainsi que le 1,3-butadiène, les benzènes, les aldéhydes, et l'oxyde d'éthylène sont probablement les plus importants, soit en termes de pouvoir carcinogène (comme pour les trois premiers), soit en termes de concentration dans la fumée de cigarette (pour les derniers). Le métabolisme et la détoxification de ces carcinogènes sont des sujets de recherche importante. En effet, la majorité des carcinogènes ont besoin d'être activés -réactions passant souvent par les cytochromes P450- pour devenir des agents intermédiaires qui vont réagir avec l'ADN et former des adduits. Les tissus des fumeurs contiennent plus d'adduits de l'ADN en comparaison avec les non fumeurs, laissant suspecter le rôle central de ces produits ajoutés à l'ADN pour conduire aux dommages génétiques, responsables de la carcinogénèse.¹¹

Près de 15 cancers sont imputés à la consommation de tabac. Les cancers pour lesquels un lien causal direct est reconnu sont ceux qui surviennent sur les organes en contact avec la fumée de tabac ou ses produits de dégradation (sphère ORL, bronches, œsophage,

estomac, rein, vessie), ainsi que le cancer du pancréas, du col de l'utérus et la leucémie myéloïdes aigüe. Il est estimé que le risque de développer un cancer de la vessie est augmenté de quatre fois par rapport au non fumeurs (HR 4.0 ; IC95% : 3.66-4.50)¹² et celui de développer un cancer ORL de 13 fois.¹³ Il existe en outre un probable lien causal entre la consommation de tabac et d'autre cancer comme par exemple celui du foie ou le cancer colorectal.

Alors qu'elles ne représentent que 13% de tous les cancers, 28% des décès par cancer sont attribués aux néoplasies pulmonaires.¹⁴ Chez l'homme, il s'agit de la tumeur la plus fréquente conduisant au décès. En Suisse, selon l'Office fédéral de la statistique et les Registres des tumeurs, plus de 3'000 nouveaux cas apparaissent chaque année.¹⁵ En dépit des progrès réalisés en chirurgie, radio- et chimiothérapie, le pronostic des patients reste sombre puisque la survie médiane ne dépasse pas 14% tous les stades confondus, cinq ans après avoir posé le diagnostic.¹⁶

Les cancers sont responsables de 40% des décès attribuables au tabac.¹¹ En tête de liste vient le cancer du poumon (90% liés au tabac chez l'homme, environ 70% chez la femme), le cancer de la vessie (40% liés au tabac) et les cancers ORL (surtout en cas de consommation concomitante d'alcool). Comme pour toutes les atteintes associées au tabac, l'arrêt de la consommation réduit le risque de développer un cancer. L'intensité de cette diminution de risque dépend de la durée de l'arrêt et du type de cancer considéré.

Tabac et broncho-pneumopathie chronique et obstructive:

La broncho-pneumopathie chronique et obstructive (BPCO) est un groupe inhomogène d'atteinte des voies respiratoires associé principalement au tabac ou à la pollution domestique. Des mécanismes physiopathologiques sensiblement différents vont donner lieu soit à un phénomène clinique au premier plan (bronchite chronique), un phénomène anatomique (emphysème), un phénomène obstructif (aux fonctions pulmonaires) ou un mélange des trois. Le tabac est le principal responsable du développement de la BPCO. Il

est estimé qu'environ 64 millions d'adultes ont une pneumopathie chronique et obstructive (400 000 en Suisse), dont une grande partie n'est pas diagnostiquée.¹⁷ L'OMS projette que la BPCO va passer de la sixième à la troisième place des causes les plus fréquentes de mortalité et se loger à la troisième place en termes de morbidité.¹⁷

Un individu exposé à un tabagisme actif (et sensible) perd en moyenne le double de VEMS (volume expiré maximal en une seconde) par rapport à un non fumeur. Les mécanismes responsables de l'atteinte des voies respiratoires chez les fumeurs sont le stress oxydatif, le déséquilibre de la balance protéase/anti-protéase et des facteurs individuels.¹¹ La fumée de cigarette contient une quantité massive de radicaux libres créant un stress oxydatif responsable d'altération de protéines cible et de l'ADN. Dans des modèles animaux ce stress oxydatif lié au tabac entraîne des dommages des voies respiratoires et alvéoles. Une théorie dans le développement de la forme emphysémateuse de la BPCO est celle d'un déséquilibre dans la balance protéase/anti-protéase qui aboutit à une augmentation de l'activité enzymatique endommageant des protéines, notamment l'élastine. L'élastine est indispensable à l'élasticité du poumon et à sa fonction ventilatoire.¹¹ Enfin, des susceptibilités individuelles sont importantes dans le développement de la maladie BPCO, ainsi que pour son phénotype (emphysème, bronchite chronique).

Tabagisme et inégalités

Dans son rapport annuel, explorant les connaissances actuelles sur les mécanismes responsables des maladies liées au tabac,¹¹ le CDC reconnaît une augmentation du risque avec l'intensité et la durée de l'exposition au tabac, ainsi que des facteurs individuels. Les inégalités face au tabac résultent de trois phénomènes : géographiques, psycho-sociaux et génétiques.

Inégalités géographiques et sociales:

L'OMS prédit d'ici à 2030, 8 millions de morts par année, 80% de ces morts prématurées survenant dans les pays les plus pauvres.⁷ En fait, plus de 80% du milliard de fumeurs dans le monde vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. Les consommateurs de tabac qui décèdent prématurément privent leur famille de revenus, font augmenter les dépenses de santé et freinent le développement économique, entraînant ainsi un cercle vicieux. Par ailleurs, les pays les plus démunis sont aussi ceux qui ont le moins de ressources pour lutter contre l'épidémie de tabac ou pour soutenir ceux qui désirent arrêter de fumer. Seuls 19 pays, abritant 14% de la population mondiale, disposent de services de santé nationaux complets proposant une aide au sevrage. Il n'existe aucune aide au sevrage dans 28% des pays à revenu faible et dans 7% des pays à revenu intermédiaire.⁷

On observe également une importante différence dans la prévalence du tabagisme au sein de groupes déterminés par le niveau d'éducation, de revenu ou l'ethnie. Un sondage national aux Etats-Unis, montre que près de 40% des personnes n'ayant pas terminé l'école obligatoire fument contre seulement 13% des personnes diplômés du collège.¹⁸ De même, les individus sans emploi sont plus enclins à fumer en comparaison avec ceux qui ont un emploi stable (40% vs 25%). Enfin, les maladies concomitantes psychiatriques ou les abus de substances augmentent le risque d'être fumeur et d'un tabagisme sévère (cf chapitre IV).

Tous ces facteurs contribuant au développement d'un tabagisme diminuent également les chances de succès d'un sevrage.

Susceptibilité individuelle

Le fait que tous les fumeurs ne développent pas d'atteinte liée au tabac et que certains fumeurs présentent des pathologies sévères après une exposition parfois même faible, met en exergue des susceptibilités individuelles. Par exemple, chacun des facteurs de risque cardiovasculaire, sont soumis à des susceptibilités individuelles complexes. Il en va de même pour l'augmentation du risque thrombotique induites par le tabac.¹¹ Ce mélange de

susceptibilité et d'intensité de l'exposition conduit au développement d'une atteinte cardiovasculaire, plus ou moins précoce et plus ou moins sévère.

Les changements cytogénétiques observés dans les cancers sont produits par les dommages à l'ADN entraînés par l'exposition aux carcinogènes du tabac. La recherche de facteurs génétiques, débutée il y a plus de 30 ans, a notamment exploré le polymorphisme d'enzymes responsables du métabolisme des carcinogènes contenus dans la fumée du tabac (cf. tabac et cancer). Ces enzymes peuvent, selon leur polymorphisme, démontrer une activité accrue ou diminuée, résultant en une quantité plus ou moins importante de carcinogènes actifs. Par exemple, dans les populations asiatiques, les individus homozygotes d'une variante du gène du cytochrome CYP1A1 et soumis à une exposition au tabac, ont un odds ratio (OR) de développer un cancer du poumon de 7.3 (IC95 : 2.1–25.1). Ce risque a été confirmé dans d'autres populations et pour d'autres gènes (comme le GSTM1 notamment). Les deux cancers pour lesquels il y a le plus de données dans le domaine sont le cancer du poumon et celui de la vessie.

L'observation que le tabagisme n'entraîne une BPCO que chez un nombre limité d'individus, des formes génétiques suffisantes à elle seule pour aboutir à un emphysème (déficit sévère en alpha1-antitrypsine) et un déclin variable des fonctions pulmonaires, mettent en exergue des susceptibilités individuelles.¹⁹ Des variantes génétiques comme pour le gène codant l'alpha1-antichymotrypsine (SERPINA3), ont été impliquées dans le développement des maladies obstructives chroniques lors de l'exposition au tabac, surtout la forme emphysémateuse. D'autres gènes ont été identifiés, mais leur association avec la BPCO est moins constante.¹¹

Mieux connaître ces inégalités de prévalence du tabagisme en termes de répartition mondiale et dans des sous-groupes à risques permet de cibler les campagnes de prévention et les efforts à l'échelle mondiale. Apprécier les susceptibilités individuelles, notamment génétiques permettra d'orchestrer le dépistage des complications du tabac, d'intensifier l'effort pour l'arrêt du tabac, voire d'apporter un traitement spécifique.

Tabac et dépistage:

Le tabac expose à un risque augmenté de maladie cardiovasculaire, pulmonaires et oncologiques. La majorité des maladies liées au tabagisme se développent de manière insidieuse avec une phase de latence importante. Il y a donc une place pour le dépistage précoce des atteintes du tabac. Cependant, la prévention la plus efficace passe avant tout par celui du tabagisme lui-même et l'encouragement à l'arrêt de cette consommation.

Dépistage du tabagisme et de sa sévérité :

Il existe au moins trois arguments pour dépister systématiquement le tabagisme. Premièrement, l'arrêt du tabac réduit le risque de développer une maladie liée au tabac, diminue la progression en cas d'atteinte déjà établie et augmente l'espérance de vie, même chez ceux qui cessent après 65 ans.²⁰ D'ailleurs, l'arrêt du tabac est la seule intervention efficace pour prévenir les complications du tabac. Deuxièmement, la majorité des fumeurs, environ 70% d'entre eux, rencontrent leur médecin dans l'année,²¹ offrant ainsi une opportunité de prise en charge si le problème est discuté. Une revue Cochrane démontre un OR de 1.7 (IC95% 1.5-2.0) de l'arrêt du tabac, si la consommation est dépistée de manière systématique, avec un encouragement bref à l'arrêt, comparé à une prise en charge non systématique.²² Troisièmement, bien que nombreux sont les fumeurs qui souhaitent arrêter de fumer, moins de 10% restent abstinents à long terme après une tentative sans assistance. Ce chiffre peut augmenter à près de 30% en cas de prise en charge médicale.²³ Plusieurs méta-analyses confirment l'efficacité du traitement comportemental et de la pharmacothérapie dans l'arrêt du tabac, les deux stratégies produisant un effet synergique.²⁴ En fait, le dépistage systématique du tabagisme chez tous les patients avec une intervention brève pour encourager l'arrêt du tabac est une des mesures préventives les plus rentables.²⁵

Déterminer l'intensité du tabagisme permet non seulement d'apprécier le risque d'atteinte sur la santé, mais également de définir le degré de dépendance au tabac. Cette dépendance est

proportionnelle au nombre de cigarettes fumées par jour, le temps entre le lever et la première cigarette,²⁶ ainsi que le nombre d'années passé à fumer et permet de prédire les difficultés du sevrage.

Dépistage des atteintes du tabac :

Un dépistage systématique doit pouvoir identifier les patients présentant une atteinte précoce et infra cliniques, ceci afin d'entreprendre une prise en charge efficace ciblée sur la complication du tabagisme. Cependant, l'arrêt du tabac reste l'élément central (et parfois le seul) de la prise en charge des complications. L'impact de l'arrêt du tabac dépasse amplement les différentes stratégies médicamenteuses de la prévention primaire cardiovasculaire.

On estime qu'un individu sur deux souffrant d'une BPCO est diagnostiqué alors que 20% environ des fumeurs de plus de 50 ans sont atteints de cette maladie.¹⁷ La ligue pulmonaire suisse encourage le dépistage de la BPCO par des fonctions pulmonaires chez les fumeurs âgés de 45 ans et plus, bien qu'il n'existe pas d'étude randomisée démontrant cette stratégie. En raison du faible coût de cet examen, réalisable en cabinet par des appareils portatifs, et l'impact sur le devenir de la maladie avec une prise en charge précoce (arrêt du tabac), cette stratégie a le mérite d'interpeler le fumeur même en cas de résultat normal.

Hormis l'imagerie à la recherche d'un anévrisme abdominal chez les hommes fumeurs de plus de 65 ans, il n'existe pas de recommandation de dépistage d'une atteinte cardiovasculaire chez les patients asymptomatiques. Cependant, dans l'exemple de l'insuffisance artérielle périphérique, l'étude PARTNERS²⁷ a montré que la majorité des atteintes sont diagnostiqués lors de la mesure systématique de l'index bras/cheville et que 45% des patients diagnostiqués sont asymptomatiques contre seulement 11% des participants présentant les symptômes classiques de la claudication vasculaire. Ceci illustre la rentabilité faible du diagnostic basé sur la clinique. Cependant, la probabilité d'être symptomatique est corrélée à l'importance de la sténose.²⁸

Il n'est pas recommandé de dépister les cancers ORL, urinaire ou pulmonaire chez les fumeurs asymptomatiques. Cependant, le dépistage du cancer du poumon par CT thoracique low-dose a récemment donné des résultats encourageants.²⁹ Dans une étude réalisée sur des patients à haut risque, le dépistage par CT a permis une réduction de 20% de la mortalité du cancer pulmonaire en comparaison à un dépistage par cliché standard. La sélection des patients les plus à même de bénéficier du dépistage et les modalités (fréquence, durée) du screening, ainsi que des critères iconographiques plus discriminants doivent encore être définis. En effet, sur l'ensemble des lésions suspectes détectées, 94% étaient des faux positifs, exposant un grand nombre de personnes à des examens complémentaires non dénués de risque, avec un impact psychologique à ne pas négliger.

Etre capable, si possible à l'aide d'un signe clinique simple, d'identifier les fumeurs les plus à risque de développer une maladie cardiovasculaire, une BPCO ou un cancer lié au tabac permettrait de mieux cibler le dépistage des complications et de redoubler d'efforts pour les campagnes d'arrêt du tabac.

III. Tabac, peau et goudron

Les effets du tabac sur la peau sont décrits depuis plus de 150 ans.^{30 31} Majoritairement délétères, les quelques rapports d'un bénéfice du tabac sont anecdotiques et sans grande valeur scientifique.³² Le vieillissement accéléré de la peau, décrit par Solly³⁰ est un exemple intéressant. Le développement de rides typiques au visage permet de reconnaître avec une bonne spécificité le « smoker face ».³³ Une étude a démontrée que cet aspect cutané était en lien avec une diminution des fonctions pulmonaires et ceci de manière indépendante à la consommation cumulée de tabac.³⁴ Ces constatations laissent entrevoir la peau comme élément visible, d'un phénomène touchant des organes internes moins directement évaluable. En d'autres termes, les signes cutanés, peuvent être parfois un marqueur facilement identifiable, permettant d'orienter les stratégies de prévention, de prise en charge ou de bilan

diagnostique des fumeurs.

Les taches communément appelées « taches de nicotine », ne sont en réalité pas causées par la nicotine, incolore, mais par la combustion d'autres substances, regroupées sous le terme de goudron. Probablement jugé trivial, il est peu fait état de ce phénomène dans la littérature médicale. Dans les années 1960, alors que le lien entre cancer du poumon et cigarette semble de plus en plus évident, les doigts teintés sont au cœur d'une intrigue scientifique.³⁵ En effet, aucune tumeur n'est décrite sur ces zones fortement exposées aux composants de la cigarette. Bien que certains voient là une preuve d'innocuité,³⁶ d'autres rétorquent l'hypothèse de sensibilité spécifique d'organe différente aux substances carcinogènes.³⁷

Pourtant, ces marques de goudron sur les doigts pourraient aider à l'identification des fumeurs à risque et à leur prise en charge. En 1968 Le NEJM évoque le « yellow rounded digit » comme le signe du siècle.³⁸ Ce signe clinique est la combinaison d'un hippocratisme digital et de taches de cigarettes et laisse suspecté une tumeur pulmonaire. « L'ongle Arlequin »³⁹ est également un signe clinique d'utilité pratique. Ce signe survient lors d'un arrêt abrupt de la consommation chez un gros tabagique entraînant un aspect bicolore des ongles- la partie distale colorée par le tabac contrastant avec la partie proximale en croissance-. Il permet d'identifier l'apparition d'une maladie intercurrente, comme un AVC, avec (connaissant la vitesse de croissance d'un ongle) une estimation de la date de sa survenue.

IV. Tabac, maladie psychiatrique et dépendance

Le lien dénoncé entre « santé mentale » et tabac depuis le début du mouvement anti-tabac³ s'est vu vérifié ces dernières années.⁴⁰⁻⁴² Lawrence et collègues, dans une enquête menée en Australie et aux USA, ont dénombré 32% de patients tabagiques actifs souffrant d'une maladie mentale, soit une proportion deux fois plus importante que chez des individus

n'ayant jamais fumé (16%).⁴⁰ Grant a estimé, quant à lui, que la proportion de cigarettes consommées aux USA par les individus souffrant d'une maladie psychiatrique s'élevait à plus de 45% de toutes les cigarettes consommées dans le pays!⁴¹ De même, le risque d'être fumeur est plus important chez les patients souffrant de trouble mentaux, dépendant de la maladie psychiatrique considérée (par exemple OR de 5.3 chez les patients schizophrènes)⁴³ et d'une dépendance concomitante.⁴⁴ Les patients psychiatriques fument plus,⁴² souvent des cigarettes plus forte ou sans filtre, parfois jusqu'à la toute fin. Il n'est d'ailleurs pas surprenant qu'une des seules descriptions de localisation de tache de tabac, parue dans le British Medical Journal⁴⁵ en 1963, provienne d'une observation en unité psychiatrique. Un mécanisme pouvant expliquer le lien entre maladie psychiatrique et doigts jaunes provient d'une étude récemment dévoilée par l'industrie.⁴⁶ Ce travail montre que des déterminants de la personnalité et des facteurs psychologiques influencent la force d'inhalation des cigarettes, ainsi que les difficultés a priori du sevrage.

Par ailleurs, les fumeurs ont quatre fois plus de risques d'abuser de l'alcool⁴¹ et ce risque augmente avec le nombre de cigarettes quotidiennes.⁴⁷ Le corolaire est également vrai, la proportion de fumeurs, la consommation de tabac quotidienne et la proportion d'individu présentant une dépendance à la cigarette, selon les critères DSMIV, augmentent tous avec la quantité d'alcool prise par jour.⁴⁸ ⁴⁹ Les explications pour l'accumulation de ces deux dépendances sont multiples. Plusieurs gènes ont été identifiés, notamment des gènes codant pour une partie du récepteur de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA).⁵⁰ Un lien existe peut-être entre dépendance et tache de tabac. Une série d'autopsie réalisée sur de jeunes toxicomanes, décédés d'overdose à montréal a montré que le tabagisme était quasi constant (98%) dans ce groupe et que les taches digitales laissées par le tabac atteignaient 44% des individus.⁵¹ Nil a démontré que la force de succion développée par le fumeur augmente après ingestion de 0.7g/kg d'éthanol.⁵²

Ainsi, des facteurs psychologiques individuels, ainsi que des phénomènes extérieurs, influence la façon de fumer, ce qui peut conduire au dépôt de goudron sur les doigts.

V. Hypothèses et buts de l'étude

Nous avons fait l'hypothèse que les dépôts de goudron visibles sur la peau surviennent chez des fumeurs générant des bouffées plus importantes que les fumeurs sans tache, exposant leurs poumons, ainsi que les organes à distance, à un risque augmenté. Par ailleurs, s'il existe une plus grande atteinte pulmonaire chez les patients avec doigts jaunes, un nombre croissant de tache, une augmentation de l'étendue ou de l'intensité de ces taches, révélant une imprégnation plus grande, devraient conduire à des fonctions pulmonaires moindres. Enfin, le développement des taches doit dépendre du type et du nombre de cigarettes consommées par jour, ainsi que de la force de succion développée par le fumeur. Cette dernière est déterminée par des facteurs psychologiques et environnementaux.

Le but premier de l'étude était donc d'évaluer si la présence de taches « de cigarette » sur les doigts des fumeurs pouvait être un simple outil pour identifier un sous-groupe de fumeurs à plus haut risque de complications liées au tabagisme, ainsi que de démontrer une augmentation de ce risque indépendant de la consommation cumulée de tabac. Pour ce faire, nous avons défini comme issue principale de l'étude, la proportion de participants atteints de maladies liées au tabac et testé la différence de proportion entre les patients avec et sans taches « de cigarette » et ceci à consommation cumulée de tabac identique. Les maladies considérées étaient les atteintes vasculaires (cardiaque, cérébrale ou périphérique), oncologiques (poumon, système urinaire ou ORL) et pulmonaire (BPCO). Un but subsidiaire était d'examiner la relation entre caractéristiques des taches chez les cas et diminution du volume expiré en une seconde (VEMS). Enfin, nous avons cherché à identifier des facteurs de risque au développement d'une tache de goudron. Sur la base de publications préalables, nous avons considéré que les maladies psychiatriques, l'alcoolisme et un niveau économique bas (absence de travail/AI ou un travail non qualifié), devaient être des facteurs au même titre que le type de cigarette (sans filtre, light), le nombre de cigarette par jour, l'âge de début ou le nombre et la durée des arrêts. Tous ces facteurs étant

indépendants de la consommation cumulée de cigarette (unité paquet-année : UPA).

VI. Considération sur le choix du design

La méthode approfondie est consultable en anglais dans l'article original. Ici, nous souhaitons aborder quelques points supplémentaires. Afin d'étudier un phénomène relativement rare, nous avons choisi une étude cas-témoin ; les cas étant définis par la présence de taches de goudron sur les doigts. Comme les objectifs visaient à estimer, soit les conséquences, soit les causes de ces taches chez les fumeurs, nous avons choisi un groupe de témoins fumeurs actifs, hospitalisés à la même période (au possible) et répondant aux critères d'appariement, notamment ayant fumé un nombre identique d'UPA.

L'appariement, plutôt qu'un ajustement secondaire lors des analyses dans un modèle multivarié avait deux avantages. Premièrement, la puissance d'une l'étude apparié est plus grande, nécessitant l'inclusion d'un nombre restreint de sujets. Deuxièmement, beaucoup de variables étaient potentiellement en cause dans le développement des taches. Or le nombre d'événements (ici de cas) par variable d'ajustement introduit dans un modèle multivarié ne doit pas être supérieur à 10, limitant ainsi le nombre de variables possible.⁵³ Cependant ce choix implique irrémédiablement l'impossibilité d'explorer les variables d'appariement comme facteurs de risque.

Si le phénomène des taches de goudron est uniquement en lien avec la consommation importante de tabac mesurée par les UPA, l'appariement pour cette variable annulerait un lien possible avec les conséquences du tabac (issues pour cette étude). Cependant dans notre hypothèse, l'exposition au tabac devait être plus grande que chez des fumeurs sans tache, et ceci à consommation cumulée égale (UPA). L'étude cherchait justement à évaluer le surcroît de risque lié aux taches. Par ailleurs, comme nous l'avons discuté, l'importance du tabagisme influence les maladies psychiatriques, ainsi que l'alcoolisme et vice-versa. L'appariement sur la consommation cumulée de tabac était donc fondamental pour vérifier

nos hypothèses.

Considérant l'outcome des fonctions pulmonaires, la taille, l'âge et le sexe auraient pu être neutralisés en utilisant le pourcentage de la valeur mesurée par rapport à celle théorique, obtenue par une formule standard.⁵⁴ Cependant l'âge et le sexe étaient des facteurs confondants pour presque toutes les issues de l'étude (cancer, maladie vasculaire, maladie psychiatrique, etc.). Ainsi avons-nous choisi d'apparié une à une ces variables et de contrôler la qualité de l'appariement en comparant les valeurs de VEMS attendues dans chacune des paires.

VII. Principaux résultats et discussion

Caractéristique des taches

Entre mars 2006 et décembre 2007, 4520 patients ont été admis dans les services considérés de l'hôpital de la Chaux-de-Fonds (actuellement hôpital neuchâtelois). Parmi ceux-ci 1127 étaient des fumeurs (24.9%), dont 63 (5.6%) présentant une ou plusieurs taches sur les mains. Neuf patients ont refusés de participer à l'étude et cinq n'ont pu être appariés. Les 49 témoins correspondants ont été inclus entre février 2007 et janvier 2010. Tous les participants étaient de type caucasien. Le tableau 1 montre que les caractéristiques de base des deux groupes ne diffèrent pas, notamment quant aux motifs d'hospitalisation.

Il est intéressant de constater que 22 mois ont suffi pour inclure les cas, tandis que 36 mois ont été nécessaires pour récolter les témoins. Deux explications sont responsables de cette différence. La première est que l'investigateur principal, ne travaillait plus sur le site de l'étude dès fin 2007, après la période d'inclusion des cas. La deuxième découle du nombre d'appariements qui sélectionne de façon stricte les témoins potentiels. En effet, satisfaire quatre variables, notamment le nombre d'UPA élevé chez des cas relativement jeune, à rendu ardu l'identification des témoins correspondants à la paire. Ce faisant, une des conséquences possibles de cette ultra sélection est de comparer les cas à un sous-groupe

de fumeurs très sélectionné, non représentatif de la population fumeuse générale, étant en fait des cas en devenir. Cependant, les résultats montrent que les cas sont différents de leur contrôle dans le mécanisme de développement des taches.

Le Tableau 2 montre les caractéristiques des taches pour les cas. Un sujet a présenté une cyanose persistante lors de l'inclusion, rendant toute détermination des caractéristiques de ces taches impossible. Chez trois autres patients, la taille exacte des taches situées sur la peau (5 taches) n'a pu être mesurée en raison d'une délimitation imprécise entre les taches et la peau alentour. En définitive, nous avons identifié 153 taches, les deux tiers sur les ongles et un tiers sur la peau. La tache la plus marquée (par patient) avait une couleur jaune-brun intense (Intensité grade III à V) pour 35/48 patients (72.9%), et uniquement une coloration subtile (grade I et II) pour 13/48 cas (27.1%). Sur la peau, les taches mesuraient en médiane 0.8 centimètres carrés (IQR 0.5-1.6cm²).

La main droite était tachée chez 56.3% des sujets et chez un autre quart avec les deux mains pigmentées. Chaque cas avait une médiane de trois doigts colorés (IQR 25-75%: 2-3), ainsi qu'une médiane de trois taches (IQR 25-75%: 2-4) : deux sur les ongles (IQR 25-75%: 1-2) et une sur la peau (IQR 25-75%: 0-3). L'index était presque systématiquement taché (93.8%). Le majeur et le pouce souvent en contact étroit avec la cigarette, étaient également fréquemment pigmentés. La localisation préférentielle des trois premiers doigts confirme une observation antérieure.⁴⁵

Deux tiers des patients ont noté la présence de la tache depuis plus de 10 ans et tous depuis une année au moins. Ceci, et le fait qu'un tiers seulement exprime une variation de la taille ou de l'intensité des taches en fonction du temps, montre que le phénomène est relativement stable dans le temps. C'est un élément important à prendre en considération, car un nombre non négligeable de témoins (22.4%) ont reconnu avoir présenté une tache une fois dans leur vie de façon transitoire. Les sous-analyses censurant ces témoins particuliers, vont dans le même sens que les analyses globales, mais la taille d'échantillon restreint, rend ces tests

statistiques insuffisamment puissants. Il apparaît ainsi, que la persistance de la tache est un élément clé qui définit notre groupe étudié. Une teinte pouvant survenir de façon transitoire chez les fumeurs, sans qu'il n'y ait une signification clinique.

Même si peu de sujets aux doigts jaunes ont exprimé un embarras esthétique lié aux taches, la moitié d'entre eux ont tenté de les faire disparaître en utilisant des procédés chimiques ou abrasifs. D'ailleurs, la présence de doigts jaunes a été identifiée comme un élément favorisant la discrimination des fumeurs par les non fumeurs.⁵⁵

Maladies liées au tabac

L'augmentation des maladies en lien avec le tabac, pour son ensemble, n'était pas statistiquement significative (Table 3). En fait, pour la majorité des conséquences du tabac, les doigts jaunes semblent fonctionner comme un proxy : la présence des taches indique les fumeurs à haut risques lié à une exposition importante au tabac, plutôt que à une susceptibilité spécifique.

Nous avons fréquemment trouvé une artériopathie périphérique des membres inférieurs dans le groupe avec les doigts jaunes. Quatorze (28.6%) cas présentaient une claudication intermittente documentée et 12/49 (24.5%) avaient bénéficiés d'une angioplastie ou d'un pontage, contre 5/49 (10.2%; $p=0.049$) et 2/49 (4.1%; $p=0.006$) respectivement dans le groupe contrôle. Un pouls absent à l'examen physique tendait également à être plus fréquent (mais non significatif) avec 15/49 (30.6%) cas contre 9/49 (18.4%, $p=0.180$) contrôles.

Dans cette étude, nous n'avons pas considéré la sévérité de l'obstruction vasculaire. Dans le programme « Peripheral Arterial Disease Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival » (PARTNERS)²⁷ plus de 50% des artériopathies des membres inférieurs (AMI) étaient diagnostiquées uniquement durant la détermination systématique de l'index

bras/cheville et 45% n'avaient pas d'anamnèse de douleur aux membres inférieure. Dans ce même travail, la présence d'une claudication typique n'était retrouvée que chez 11% des patients. Ceci exprime une sensibilité faible de la seule plainte de claudication. Cependant, plus l'index bras-cheville est bas, mesurant la sévérité de la sténose, et plus la probabilité d'une expression clinique est forte.²⁸ Cette constatation triviale est pourtant importante. En effet, la présence d'une maladie vasculaire périphérique symptomatique évoque une atteinte vasculaire systémique plus sévère, avec un impact sur la mortalité. Moussa a montré que les patients souffrant d'AMI avaient des formes sévères de maladie coronarienne, touchant souvent plusieurs coronaires et fréquemment le tronc commun.⁵⁶

Symptômes respiratoires, fonctions pulmonaires et radiographie du thorax

La majorité des participants se plaignaient d'une toux, productive dans 60% des cas (tableau 3). Les expectorations étaient principalement matinales dans les deux groupes 12/19 (63.2%) et 9/15 (60%). La figure 1 en appendice montre la distribution des scores de dyspnées (NYHA) chez les cas et leurs témoins. Le test de Wilcoxon païré n'a pas montré de différence significative ($p:0.184$). Parmi les patients avec une dyspnée sévère (NYHA III ou IV), 5/12 (41.7%) dans le groupe doigts jaunes ont exprimé une limitation dans les activités quotidiennes contre 6/7 (85.7%) dans le groupe contrôle, différence non significative en raison du petit nombre d'événement ($p=0.133$).

L'auscultation fréquemment pathologique dans le groupe des doigts jaunes à une signification difficile à apprécier. En effet, l'auscultation a été démontrée non fiable pour déterminer la sévérité de l'obstruction,⁵⁷ ce d'autant qu'elle est sujette à une grande variation interindividuelle et à la subjectivité.⁵⁸

Les fonctions pulmonaires de trois contrôles n'étaient pas disponibles (deux non réalisées et une jugée non conforme). Le VEMS mesuré s'est révélé fréquemment inférieur aux valeurs prédites. La comparaison des deux groupes, utilisant le test de Wilcoxon païré n'a pas

montré de différence significative. La proportion des patients avec un syndrome pulmonaire obstructif était comparable, de même que la sévérité de l'obstruction (appendice 2). Dans le groupe présentant des doigts jaunes, le nombre de taches par patient ($r: 0.13, p=0.386$), la surface moyenne ($r: 0.24, p=0.252$), l'intensité médiane de la tache ($r: 0.22, p=0.128$) (appendices 3-5) et la localisation (figure 1 and 2) ne se sont pas révélés en lien avec le VEMS mesuré.

Les radiologues indépendants de l'étude, ont relevé 10/45 (22.2%) aplatissement de coupole dans les radiographie des cas contre 5/48 (10.4%) chez les contrôles, ainsi qu'un volume pulmonaire augmenté chez 12/45 (26.7%) cas contre 7/48 (14.6%, $p=0.040$) contrôle respectivement. La BPCO est une maladie hétérogène, obstructive pure, clinique (bronchite chronique) et anatomique (emphysème). Ainsi, même si les cas et témoins ne différaient pas quant aux symptômes ou à la sévérité des fonctions pulmonaires, le phénotype doigts jaunes pourrait conférer un risque de développer préférentiellement un emphysème. Néanmoins, la radiographie n'est ni sensible, ni spécifique pour diagnostiquer cette condition.⁵⁹

Les facteurs de risque pour le développement de tache

Fumer plus d'un paquet de cigarette par jour, fumer des cigarettes sans filtre ou légères, le nombre et la durée des tentatives de sevrage, être sous traitement psychiatrique et présenter des conséquences d'une consommation d'alcool excessive étaient tous associé avec le développement de taches en univarié (Table 4).

En appendice, le graphique 6 montre la répartition des catégories d'emplois et le tableau 1 la répartition des diagnostics psychiatriques. Ces deux variables n'étaient pas statistiquement discriminantes.

Quatre variables dans un modèle multivarié parcimonieux permettent de prédire une partie satisfaisante de la survenue d'une tache (pseudo-R² à 41%). Fumer plus de un paquet par jour, fumer des cigarettes sans filtre, un âge précoce de début et un alcoolisme concomitant

restent significatif lorsqu'ils sont mutuellement ajusté (tableau 4). En raison d'une taille d'échantillon petit, l'ajout de plus de variables entraîne un trop petit nombre d'individus par strate dans le modèle, résultant en une divergence du modèle et des OR calculés artificiellement grands.⁵³

Ainsi les taches ne sont pas rares en médecine hospitalière (5.6%), elles indiquent un tabagisme important (50 UPA). Le développement des taches n'est pas uniquement influencé par le type et le nombre de cigarette par jour, mais également par des facteurs qui semblent dépendre des fumeurs eux-mêmes. En effet, un âge précoce de début, un nombre restreint d'arrêts d'une courte durée sont tous des indicateurs d'une plus forte addiction à la cigarette. De plus, l'association franche entre alcool et doigts jaunes, est également en faveur d'un comportement dépendant dans le mécanisme de développement des taches. Par ailleurs les cas ont reçu plus de médicaments psychotropes, suggérant que les taches surviennent chez des individus présentant une fragilité psychologique. Dans leur enquête internationale, Lawrence et collègues ont démontrés que la proportion de fumeurs, de même que le nombre de cigarettes par jour augmentent avec une échelle non spécifique de mesure du stress psychologique (échelle de Kessler).⁴⁰

Limitations

Les points faibles de l'étude résident dans la taille de l'échantillon faible, avec un impact sur la puissance. L'identification des taches à l'œil nu a néanmoins pu engendrer une sélection imprécise au risque d'intégrer des témoins avec des taches très peu marquées, certains ont d'ailleurs reconnu avoir présenté une tache par le passé. Enfin, les risques de biais de sélection et de rappel s'appliquent ici, ainsi que les autres inconvénients d'une étude cas-témoins rétrospective (impossibilité d'une détermination de l'antériorité de la cause par rapport à l'effet, etc.).

Dans notre étude, la variable explorant l'alcoolisme est arbitraire. Elle comporte une

consommation importante et une atteinte documentée liée à cette consommation. Elle ne repose donc pas sur les critères DSMIV ou du CIM-10 et n'a pas été mesurée par un outil validé. La quantité d'alcool quotidienne cherchait plus à donner du poids à l'origine alcoolique des atteintes d'organe, qu'à déterminer un comportement potentiellement à risque chez des individus parfois encore sains. A la lumière de nos résultats, les travaux futurs devraient mesurer la dépendance par des outils validés pour le tabac et l'alcool. L'emploi du questionnaire AUDIT permettrait notamment d'apprécier un lien croissant entre patients présentant des taches de tabac et les patients abstinents, consommant sans risque, probable buveurs excessifs et dépendants.

Conclusion et impact sur la pratique

Les forces de notre étude sont l'investigation d'un signe clinique facilement identifiable avec une application clinique évidente. Un appariement sur la consommation cumulée de cigarette a permis l'analyse du risque additionnel liée à la tache de goudron (et surtout à son mécanisme), ainsi que la détermination chez des fumeurs des facteurs de risques de développement d'une tache indépendant de la consommation de tabac.

En médecine hospitalière, identifier une tache de goudron chez un fumeur doit attirer l'attention sur la présence d'une maladie liée à la consommation de tabac, fréquente dans ce groupe de fumeurs. Cette tache est un indicateur indépendant d'une maladie artérielle des membres inférieurs, mais pas des autres complications du tabac. Par ailleurs, il s'agit de prendre en considération des facteurs individuels, psychologiques, conduisant au développement d'une tache, tels qu'une consommation alcoolique à risque ou la prise de médicaments psychotropes, puisqu'ils vont avoir un impact sur la prévention et les chances de sevrage.

VIII. Bibliographie (Doctorat)

1. Anonymous. The Story of Tobacco. *CMAJ*, 1928:228.
2. Stewart GG. A history of the medicinal use of tobacco 1492-1860. *Med Hist* 1967;11(3):228-68.
3. Rush BtE. Essays, literary, moral and philosophical. Philadelphia: Thomas and Samuel F. Bradford, 1798.
4. Fowler OS. Disquisition on the Evils of Using Tobacco, and the Necessity of Immediate and Entire Reformation. Weeden, 1833.
5. Scott RB. Some medical aspects of tobacco-smoking. *Br Med J* 1952;1(4760):671-5.
6. Brandt AM. The Cigarette, Risk, and American Culture. *Daedalus* 1990;119(4):155-76.
7. World Health Organization. Report on the global tobacco epidemic. WHO, 2011.
http://www.who.int/tobacco/global_report/2011/qanda/en/index.html.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses-United States, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(45):1226-8.
9. Ezzati M, Henley SJ, Thun MJ, Lopez AD. Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality. *Circulation* 2005;112(4):489-97.
10. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937-52.
11. Centers for Disease Control and Prevention. How tobacco smoke causes disease the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease : a report of the Surgeon General. U.S. Dept. of Health and Human Services, 2010.
http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/tobaccosmoke/full_report.pdf.
12. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011;306(7):737-45.
13. Andre K, Schraub S, Mercier M, Bontemps P. Role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer: a case-control study in the Doubs region of France. *Eur J cancer. Part B, Oral oncology* 1995;31B(5):301-9.
14. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, Ries LA, Rosenberg HM, Feigal EG, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(11):824-42.
15. Feller A, Lorez M, Junker C, Roy E, Wyss N. Statistics of Cancer Incidence 1985 - 2009. Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration & Federal Statistical Office, 2012. <http://nicer.org/Editor/files/i5y8409ch.pdf>.
16. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009;45(6):931-91.
17. World Health organization. The global burden of disease: 2004 update. WHO 2008.
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html.

18. Center for Behavioral Health Statistics and Quality. Results from the 2010 national survey on drug use and health: summary of national findings. U.S. Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2011.
<http://www.samhsa.gov/data/NSDUH/2k10NSDUH/2k10Results.pdf>
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2006.
http://www.who.int/respiratory/copd/GOLD_WR_06.pdf.
20. Office on Smoking and Health. *The Health benefits of smoking cessation : a report of the Surgeon General*.
Washington, D.C.: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 1990.
21. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2000;283(24):3244-54.
22. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(4):CD000165.
23. Rigotti NA. Clinical practice. Treatment of tobacco use and dependence. *N Engl J Med* 2002;346(7):506-12.
24. Guideline panel, liaisons and staff. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2008.
http://www.ahrq.gov/clinic/tobacco/treating_tobacco_use08.pdf
25. Maciosek MV, Coffield AB, Edwards NM, Flottemesch TJ, Goodman MJ, Solberg LI. Priorities among effective clinical preventive services: results of a systematic review and analysis. *Am J Prev Med* 2006;31(1):52-61.
26. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991;86(9):1119-27.
27. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286(11):1317-24.
28. Wang JC, Criqui MH, Denenberg JO, McDermott MM, Golomb BA, Fronck A. Exertional leg pain in patients with and without peripheral arterial disease. *Circulation* 2005;112(22):3501-8.
29. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD.. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365(5):395-409.
30. Solly S. Clinical lectures on paralysis. *The Lancet* 1856;63(1738):669-71.
31. Freiman A, Bird G, Metelitsa AI, Barankin B, Lauzon GJ. Cutaneous effects of smoking. *J Cutan Med Surg* 2004;8(6):415-23.
32. Misery L. Nicotine effects on skin. Are they positive or negative? *Exp Dermatol* 2004;13:665-70.
33. Model D. Smoker's face: an underrated clinical sign? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291(6511):1760-2.
34. Lange P, Schnohr P. The relationship between facial wrinkling and airflow obstruction. *Int J*

- Dermatol* 1994;33(2):123-6.
35. Glass M. Carcinogenicity of Tobacco and Tobacco Smoke. *Br Med J.* 1967;5:373.
 36. Hueper WC. A quest into the environmental causes of cancer of the lung. Washington, D.C., Public Health Service, 1955.
 37. Cornfield J, Haenszel W, Hammond EC, Lilienfeld AM, Shimkin MB, Wynder EL. Smoking and lung cancer: recent evidence and a discussion of some questions. 1959. *Int J Epidemiol* 2009;38(5):1175-91.
 38. Levine H. The yellow rounded digit: sign of the times. *N Engl J Med* 1968;279(12):660-1.
 39. Verghese A, Krish G, Howe D, Stonecipher M. The harlequin nail. A marker for smoking cessation. *Chest* 1990;97(1):236-8.
 40. Lawrence D, Mitrou F, Zubrick SR. Smoking and mental illness: results from population surveys in Australia and the United States. *BMC public health* 2009;9:285.
 41. Grant BF, Hasin DS, Chou SP, Stinson FS, Dawson DA. Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(11):1107-15.
 42. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA* 2000;284(20):2606-10.
 43. De Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005;76(2-3):135-57.
 44. Kalman D, Morissette SB, George TP. Co-morbidity of smoking in patients with psychiatric and substance use disorders. *Am J Addict* 2005;14(2):106-23.
 45. Thakurdas H. Smoking and Psychiatrc Patient. *Br Med J* 1963;388.
 46. Wood D, Wilkes E. Project Wheat - Part 1 Cluster Profiles of U.K. Male Smokers and Their General Smoking Habits. Report No. Rd.1229-R., 1960.
http://tobaccodocuments.org/product_design/1208809.html
 47. Friedman GD, Tekawa I, Klatsky AL, Sidney S, Armstrong MA. Alcohol drinking and cigarette smoking: an exploration of the association in middle-aged men and women. *Drug and alcohol dependence* 1991;27(3):283-90.
 48. Dawson DA. Drinking as a risk factor for sustained smoking. *Drug Alcohol Depend* 2000;59(3):235-49.
 49. Falk DE, Yi HY, Hiller-Sturmhofel S. An epidemiologic analysis of co-occurring alcohol and tobacco use and disorders: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Alcohol Res Health* 2006;29(3):162-71.
 50. Grucza RA, Bierut LJ. Co-occurring risk factors for alcohol dependence and habitual smoking: update on findings from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Alcohol Res Health* 2006;29(3):172-8.
 51. Hafezi M, Bohnert M, Weinmann W, Pollak S. Prevalence of nicotine consumption in drug deaths. *Forensic Sci Int* 2001;119(3):284-9.
 52. Nil R, Buzzi R, Battig K. Effects of single doses of alcohol and caffeine on cigarette smoke puffing behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 1984;20(4):583-90.
 53. Courvoisier DS, Combescure C, Agoritsas T, Gayet-Ageron A, Perneger TV. Performance of logistic regression modeling: beyond the number of events per variable, the role of data structure. *J*

Clin Epidemiol 2011;64(9):993-1000.

54. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):179-87.
55. Farrimond HR JH. Pollution, Peril and Poverty: A British Study of the Stigmatization of Smokers. *J Community Appl Soc Psychol* 2006;16:481-91.
56. Moussa ID, Jaff MR, Mehran R, Gray W, Dangas G, Lazic Z, Moses JW. Prevalence and prediction of previously unrecognized peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease: the Peripheral Arterial Disease in Interventional Patients Study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73(6):719-24.
57. Godfrey S, Edwards RH, Campbell EJ, Newton-Howes J. Clinical and physiological associations of some physical signs observed in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1970;25(3):285-7.
58. Kiyokawa H, Greenberg M, Shirota K, Pasterkamp H. Auditory detection of simulated crackles in breath sounds. *Chest* 2001;119(6):1886-92.
59. Cleverley JR, Muller NL. Advances in radiologic assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000;21(4):653-63.

Article original

Title: Tobacco finger staining: a clue of smoking related disease?

Subtitle: A case-control study

Gregor John -Department of Internal Medicine, Geneva University Hospitals (HUG), Gabrielle-Perret-Gentil 4, CH-1205 Geneva, Switzerland; MD

Sephora Pasche -Department of Community Medicine, Primary Care and Emergency Medicine, Geneva University Hospitals (HUG), Gabrielle-Perret-Gentil 4, CH-1205 Geneva, Switzerland; MD

Nicole Rothen -Department of Internal Medicine, Bern University hospital, Murtenstrasse 35, CH-3010 Bern, Switzerland; MD

Alexia Charmoy -Department of Anaesthesiology, Lausanne University Hospital (CHUV), Bugnon 21, CH-1011 Lausanne, Switzerland, MD

Cécile Delhumeau-Cartier -Department of Internal Medicine, Geneva University Hospitals (HUG), Gabrielle-Perret-Gentil 4, CH-1205 Geneva, Switzerland; statistician

Daniel Genne -Department of Internal Medicine, Hôpitaux Neuchâtelois, CH-2300 La Chaux-de-Fonds, Switzerland; professor

Name of the department and institution to which the work is attributed:

Department of Internal Medicine, Hôpitaux Neuchâtelois, La Chaux-de-Fonds, Switzerland.

Correspondence to and requests for reprints: Department of Internal medicine, Geneva University Hospitals (HUG), Gabrielle-Perret-Gentil 4, CH-1205 Geneva, Switzerland Gregor John, Phone number: 0041 79 553 43 08, Gregor.John@hcuge.ch (may be published)

Disclaimers: All authors have completed the Unified Competing Interest form and declare: no support from any organisation for the submitted work; no financial relationships with any organisations that might have an interest in the submitted work in the previous three years, no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work. Competing Interest forms from all authors are available on request to the corresponding author.

Author Contributions: We confirm that all authors have participated in conception and design, or analysis and interpretation of data, drafting the article or revising it critically for important intellectual content:

Drs John and Genné had full access to all the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Study concept and design: John and Genné. Acquisition of data: Pasche, Rothen, Charmoy, John. Analysis and interpretation of data: Delhumeau-Cartier, John. Drafting of the manuscript: John. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Delhumeau-Cartier, Pasche, Rothen, Charmoy and Genné. Statistical analysis: Delhumeau-Cartier, John. Study supervision: Genné.

Data sharing: Data are available on request to the corresponding author.

Ethical approval: The protocol, CRF, information form and consent form have all been approved by the ethical comity of the institution. All participants gave informed consent before taking part in the study. This work report is conform to the STROBE statement (appendix)

Source(s) of support: This study received no external financing. Volunteers received no financial reward. All exams done in the purpose of the study were not charged to the participant. All researchers are independence from any funders.

Word count: Abstract: 266, Article: 2543

Number of figures and tables: 2 figures, 4 tables

Abstract

Background: Identifying smokers at higher risk of smoking related disease could help screening programs.

Objective: Determine whether cigarette stains on fingers is an independent marker of tobacco related diseases and identify factors associated with stain development.

Design: Case-control study.

Settings: Single secondary centre in Switzerland.

Participants: 49 adult current smokers presenting tobacco-tar staining on fingers matched to 49 control smokers by age, gender, height, and number of pack-years smoked.

Measurements: Self reported or documented lung, urinary, or ear–nose–throat carcinoma, coronary heart disease, peripheral arterial disease, stroke, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were compared between groups. We used conditional logistic regression to assess whether harmful alcohol use, mental disorders, unemployment, and smoking behaviour were associated with stain.

Results: Overall cigarette related disease was high in the case group (84%), and symptomatic peripheral arterial disease was more frequent compared to controls (OR 3.5, CI95% 1.1-14.6). Smoking-related carcinoma (OR 1.5, CI95% 0.5-5.1), ischemic heart disease (OR 0.8, CI95% 0.4-2.3), stroke (OR 0.5, CI95% 0.1-3.5), and COPD (OR 2.2, CI95% 0.7-8.1) were similar to control smokers. Four variables mutually adjusted – harmful alcohol use (OR 4.6, CI95% 1.2-17.2), smoking unfiltered cigarettes (OR 4.2, CI95% 1.1-16.0) or more than one pack of cigarette in a day (OR 8.5, CI95% 1.9-38.4), and age at smoking onset (OR 2.1, CI95% 1.1-4.0) – could explain a substantial part of stain development.

Limitations: use of medical chart and small sample size.

Conclusions: The presence of cigarette stains on fingers might be an independent marker of symptomatic peripheral arterial disease but not of other tobacco related diseases. Harmful alcohol use is associated with stain development.

Introduction

"The yellow finger stain is an emblem of deeper degradation and enslavement than the ball and chain."

Henry Ford, *The Case Against the Little White Slaver* (Detroit: 1914)

Tobacco use is the leading cause of preventable death around the world. The 2011 World Health Organization report on the global tobacco epidemic predicted that if current trends persist, more than eight million people worldwide will die from tobacco related disease each year by 2030.¹ Although cigarette smoking is by far the most common risk factor for chronic obstructive pulmonary disease (COPD), strongly associated with cardiovascular disease, and responsible for 30% of all cancer deaths,² additional factors are involved in determining each individual's susceptibility to tobacco related disease. Thus, identifying smokers at highest risk would help focus prevention and screening programs.

Smoking has been linked to many skin conditions for more than 150 years.⁴ Moreover, smoking related wrinkles have been associated with a decrease in lung function independent of tobacco exposure.³ This supports the idea that skin involvement might be a conspicuous marker of other tobacco related disease. For example, the "yellow rounded digit"⁴ and "Harlequin nail" signs⁵ are two simple clinical signs which aid the diagnosis of health conditions. The former characterised by fingers that are both tobacco-stained and clubbed, raises suspicion of lung carcinoma. The latter is seen after acute cessation of cigarette consumption resulting in a bi-colour nail (the distal end is cigarette stained contrasting the newly growing proximal part) and is a reliable marker of intercurrent disease. We hypothesised that tar deposition itself (figure 1) could be an independent marker of tobacco related disease. A deeper puff could result in higher tar deposition on skin and greater inhalation of tobacco, putting the lung and distant organs at increased health hazard.

Apart from cigarette number and type, behavioural and environmental factors may be important in stain development. Tobacco use and its association with substance abuse, psychiatric disease, and socio-educative background have been portrayed early in history.⁶ Epidemiologic studies worldwide confirm higher rate of smoking among people suffering from mental⁷ or substance use disorders.⁸ It has been estimated that individuals with a current psychiatric disorder consume more than 45% of all cigarettes smoked in the United States.⁹ Yellow stained fingers often observed in psychiatric units¹⁰ and among young drug users (autopsy series)¹¹ supports a possible association between those conditions and tar deposition.

We conducted the present study to determine whether tar deposit is an independent marker of tobacco related disease and to identify factors associated with stain development, such as alcohol consumption, psychiatric conditions, unemployment, and smoking habits.

Methods

Design and study population

We performed a case-control study between March 2006 and January 2010 in a 180-bed community hospital in La Chaux-de-Fonds, Switzerland. Eligible patients were adult current smokers admitted to the departments of internal medicine or surgery, or the intensive care unit. We excluded patients unable to provide informed consent, those post thoracic surgery or suffering from an ear–nose–throat (ENT) conditions which could prevent lung function testing, patients receiving palliative care, and pregnant women. Cases were defined by finger staining caused by cigarettes, and were reported to the study group by the medical team or identified by the group through frequent screening. They were included consecutively to avoid selection bias. Controls were selected randomly from the same population, to fulfil the matching criteria. All participants provided written informed consent. The study was approved

by an Institutional Review Board.

Data collection

Four physicians dedicated to the study collected all information. The main investigator checked data accuracy using the study information and medical charts. A single thirty-minute interview was performed for each participant to obtain a medical history, a physical exam, and to perform pulmonary function tests. Investigations were performed at least one month after an exacerbation of a chronic pulmonary condition, pneumonia, or acute heart failure. Forced expiratory volume in one second (FEV₁) and the forced vital capacity (FVC) were assessed using Microloop spirometer (Micro Medical Limited, England

Cases were questioned on the number of years the stains have been present, their tendency to extend, their impact on everyday life, and attempts to make them disappear. We recorded the number and location of stains for each case as well as the surface area in centimetres squared of stain located on finger skin only. The intensity of all stains was graded using a standardised visual scale from one to five depending on the colour (pale yellow to intense brown).

Tobacco related harm

A history of vascular disease, tobacco-related carcinoma, and COPD were obtained from the patient's interview and from past and current medical records, classified according to the International Statistical Classification of Diseases, 10 the Edition (ICD-10).¹² We excluded neurological symptoms after traumatic, haemorrhagic, or cardio-embolic events. We defined coronary heart disease (CHD) as a history of angina pectoris, myocardial infarction, coronary arterial bypass graft, percutaneous angioplasty, or >50% vessel obstruction. Claudication associated with ankle brachial ratio index (ABI) less than 0.9 or a procedure for arterial insufficiency defined a peripheral arterial disease (PAD). We documented carcinomas of the lung, urinary tract, or ENT. COPD was considered when documented in the medical records,

and/or when FEV₁/FVC was less than 70% on lung function tests.¹³ We recorded coughing, sputum production, and the degree of dyspnea according to the New York Heart Association functional capacity classification (NYHA).¹⁴

Factors for stain development:

We documented any mental disorders diagnosed according to *DSM-IV* criteria¹⁵ and psychotropic medications use (antidepressant, benzodiazepine, neuroleptic, or mood stabilizer). We considered harmful alcohol use when high alcohol intake –more than fourteen standard drinks per week for women and more than twenty-one standard drinks per week for men (140g and 210g of alcohol respectively)- was associated with documented withdrawal, medical consequences (neurologic, cardiac, hepatic, or pancreatic), or macrocytosis (mean erythrocyte corpuscular volume greater than 98 fl) not otherwise explained.

Occupations were classified according to the six-class version of the National Statistics Socio-Economic Classification.¹⁶ Previous occupation was considered for retired individuals. Smoking habits reviewed were: age at onset, number of packets smoked per day, unfiltered, or low tar cigarettes, and attempts of smoking cessation.

Data analysis

We paired one control for every case, and matched them individually by age, gender, height, and PY. Pairs were matched closely with up to ten percent difference for each continuous variable. We then compared the predicted value of FEV₁¹⁷ (according to height, age, and gender) of each pair to ensure a difference of <10%. The PY was calculated as the number of packs smoked in a day multiplied by the number of years spent smoking. When the consumption was irregular from day to day we used the mean of the extremes as an estimate of the number of packs smoked daily. If the consumption was higher or lower for more than a year's duration, the total cumulative PY was calculated as the sum of the different PYs throughout life.

Tobacco-related disease

The main outcome was overall tobacco related disease. We calculated that 50 participants in each group would allow us to detect an odds ratio of three using McNemar test with a two-sided alpha of 5% and a power of 80%, if at least 30% of pairs are discordant.

To compare groups, we used McNemar test for binary variables and paired Wilcoxon test for continuous variables. We performed sub-analyses excluding case-control pairs in which controls notified finger/nail stains in the past. Among the case group, we used Spearman rank correlation to test for an association between measured FEV₁ and stain characteristics.

Risk factor for tar staining

Conditional logistic regression was used to assess the association between cigarette staining and mental health condition, psychotropic medications, harmful alcohol use, occupational categories, and smoking behaviours. We built a parsimonious multivariate model, guided by the analyst, entering each potential variable one by one, starting with those strongly associated and clinically relevant, and keeping only statistically significant and mutually adjusted variables in the final model. With about 50 events (cases) and a requested number of 10-15 events per variable¹⁸ we expected a maximum of 4-5 variables in the final model.

Analyses were only performed on cases and controls with documented information, missing data were excluded. Data analyses were performed by using STATA 10.1 (StataCorp LP, Texas, USA).

This study received no external funding source and volunteers received no financial reward.

Results

Participants:

Between March 2006 and December 2007, 4520 patients were admitted to the hospital, of which 1127 were current smokers (25%). Among those current smokers, 63 (6%) presented one or more tar staining on the hand. Nine refused to participate in the study and five could

not be matched, resulting into 49 cases. The corresponding 49 controls were included between February 2007 and January 2010. All participants were Caucasians. Table 1 shows baseline characteristics of both groups.

Table 2 shows stain characteristics for the case group. For one participant stain characteristics were impossible to determine due to a peripheral cyanosis at the time of examination. The 48 other cases possessed a total of 153 stains; 64% on nail and 36% on finger skin. Among the controls, eleven (22%) reported the presence of at least one stain on fingers within their lifetime but not at the time of the study.

Tobacco related disease, lung function test, and chest x-ray:

Although there was a slight increase in vascular disease, COPD, and smoking related cancer in the case group, the difference was not statistically significant (Table 3). Peripheral arterial disease was more prevalent among the case group with 14/49 (29%) complaining of claudication and 12/49 (24%) having undergone revascularization procedure compared to 5/49 (10%; $p=0.049$) and 2/49 (4%; $p=0.006$) respectively in the control group.

Lung function tests were not available for three controls. Measured FEV₁ was not statistically different between groups. Thirteen cases (26%) and 11/46 (24%) controls had less than 50% of expected FEV₁. Stain number ($r: 0.13$, $p=0.386$), mean size ($r: 0.24$, $p=0.252$), median colour intensity ($r: 0.22$, $p=0.128$), and location (figure 2) had no influence on measured FEV₁ among cases.

A sub-analysis in which we excluded controls reporting previous finger staining showed similar results (data not shown).

Factors associated with tar staining:

Smoking more than one pack of cigarettes per day, smoking unfiltered or low tar content cigarettes, and having more cigarette breaks was associated with tar staining in univariate

analyses (Table 4). Mood and anxiety disorders were the most prevalent mental conditions in both groups with 17/22 (77%) and 11/14 (79%) respectively. Being on psychotropic medication and harmful alcohol use were associated with stains, but overall mental health conditions and occupation categories were not statistically significant.

In a multivariable analysis, four factors remained significantly associated with stain: smoking more than one pack per day, smoking unfiltered cigarettes, age at onset, and harmful alcohol use. Adding more variables produced artificially high OR due to insufficient events-per-variable. These four factors accounted for 41% of variance (pseudo-R²) in the presence of stains.

Discussion

Overall cigarette related disease is high in the tobacco stained group, yet the high incidence of COPD, overall cardiovascular disease, and tobacco-related carcinomas are not independently related to tar deposition. Besides, similar lung function between case and control groups and the absence of relationship between FEV₁ and stain characteristics among cases are consistent with a lack of association between yellow fingers and obstructive lung disease. Although crackles and wheezing are found often in the case group, they are not correlated to the disease severity¹⁹ and are prone to subjectivity.²⁰ Thus yellow staining is rather a proxy of the consequences of tobacco: its presence in itself seems to identify high-risk smokers due to the tobacco exposure, rather than a specific increased susceptibility.

One exception deserves further consideration. Vascular claudication and revascularisation procedures for PAD are found in excess among finger stained individuals. Even if leg pain alone is insensitive for the diagnosis,²¹ when present it expresses a more severe disease.²² Thus our study gives reasonable evidence of an increased disease among the tar-presenting participants even if ankle-brachial index was not systematically measured. Other studies should be carried out to confirm and explore those findings.

Tar discoloration is frequent among smokers in a hospital setting and indicates heavy cigarette consumption (50 PY). Four variables mutually adjusted – smoking more than one pack of cigarette in a day or unfiltered cigarettes, age at smoking onset, and harmful alcohol use – could explain a substantial part of stain development, even in individuals matched for characteristics that are probably linked to stains (pack-year, age, and gender). Our results demonstrate that staining is not only strongly influenced by the characteristics of cigarettes smoked but also by smoker's intrinsic and external factors. On one hand, finger stained smokers present a more severe addictive behaviour illustrated by the high proportion of harmful alcohol use, early age at smoking onset, high number of cigarettes smoked per day, and few cigarette breaks. An industry-funded study²³ concluded that psychological and personality constructs were positively associated with depth of inhalation. On the other hand, external factors influence smoking characteristics, which in turn impact on tar deposition. Nil and colleagues reported increased puff volume following consumption of 0.7 g/kg of ethanol.²⁴ Apart from puffing characteristics, smoking cigarettes to the very last end, seen among addict individuals, might also contribute to tar staining. This addictive behaviour and concomitant high alcohol consumption must be taken into account in tobacco cessation and prevention programs.

The first strength of the study is that it evaluated a simple clinical sign that can identify a sub-category of smokers at high risk of cigarette related disease (84%). This could help strategies for screening and diagnosis procedure, especially in resource-limited countries. Secondly, we considered the additional risk for health due to tar deposition (influenced by puffing or cigarettes characteristics) not comprised in the usual measure of tobacco exposure (PY). Third, the study identifies factors associated with stain development independent of cigarettes characteristics. Finally, previous studies have shown that the proportion of alcohol disorders increases with cigarette consumption,²⁵ and that daily tobacco use increases with the level of alcohol consumption.²⁶ Our study is the first to demonstrate an association between harmful alcohol use and tar staining independent of the extent of tobacco

consumption.

The study has several limitations. Above all, a lack of power might have underestimated the effect of yellow fingers on study outcomes. We did not use an instrument to measure pigment deposition on finger and the accuracy of human eye to detect a tobacco stain is not known. Moreover, 22% of controls reported transient tar discoloration in the past, which might have blurred the effect, especially with the small size of the study. However, tar deposition appeared to be constant over time in the case group, and a transient finger staining could be a clinically insignificant event. Diagnoses used in the study, except obstructive COPD and erythrocyte macrocytosis, were obtained from medical records or from patients self-reporting. Thus the study was dependent of the quality and completeness of medical charts and subject to recall bias. Finally, our observations are limited to the inpatient hospital setting and might not be extrapolated to finger-stained patients seen outside this context.

In conclusion the presence of cigarette stains on fingers might be an independent marker of symptomatic peripheral arterial disease but not of other tobacco related diseases. Harmful alcohol use is also associated with stain development.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge Fraser Easton and Andrew Stewardson for their correction of the English manuscript.

References (Original report):

1. World Health Organization. Report on the global tobacco epidemic.
http://www.who.int/tobacco/global_report/2011/qanda/en/index.htmlhttp://www.who.int/tobacco/global_report/2011/qanda/en/index.html, 2011.
2. Ezzati M, Lopez AD. Regional, disease specific patterns of smoking-attributable mortality in 2000. *Tob Control* 2004;13(4):388-95.
3. Lange P, Schnohr P. The relationship between facial wrinkling and airflow obstruction. *Int J Dermatol* 1994;33(2):123-6.
4. Levine H. The yellow rounded digit: sign of the times. *N Engl J Med* 1968;279(12):660-1.
5. Vergheze A, Krish G, Howe D, Stonecipher M. The harlequin nail. A marker for smoking cessation. *Chest* 1990;97(1):236-8.
6. Fowler OS. *Disquisition on the Evils of Using Tobacco, and the Necessity of Immediate and Entire Reformation*. Market-square: Weedon, S. R., 1833.
7. Lawrence D, Mitrou F, Zubrick SR. Smoking and mental illness: results from population surveys in Australia and the United States. *BMC Public Health* 2009;9:285.
8. Kalman D, Morissette SB, George TP. Co-morbidity of smoking in patients with psychiatric and substance use disorders. *Am J Addict* 2005;14(2):106-23.
9. Grant BF, Hasin DS, Chou SP, Stinson FS, Dawson DA. Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(11):1107-15.
10. Thakurdas H. Smoking and Psychiatric Patient. *Br Med J* 1963;388.
11. Hafezi M, Bohnert M, Weinmann W, Pollak S. Prevalence of nicotine consumption in drug deaths. *Forensic Sci Int* 2001;119(3):284-9.
12. World Health Organisation. International statistical classification of diseases and related health problems. 10 ed. Geneva, 2007.
13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. , 2009.
14. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9 ed. Boston, Mass, 1994.
15. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4 ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
16. The National Statistics Socio-economic Classification (NS-SEC rebased on the SOC2010), 2010.
17. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):179-87.
18. Courvoisier DS, Combescure C, Agoritsas T, Gayet-Ageron A, Perneger TV. Performance of logistic regression modeling: beyond the number of events per variable, the role of data structure. *J Clin Epidemiol* 2011;64(9):993-1000.
19. Godfrey S, Edwards RH, Campbell EJ, Newton-Howes J. Clinical and physiological associations of some physical signs observed in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1970;25(3):285-7.

20. Kiyokawa H, Greenberg M, Shirota K, Pasterkamp H. Auditory detection of simulated crackles in breath sounds. *Chest* 2001;119(6):1886-92.
21. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286(11):1317-24.
22. Wang JC, Criqui MH, Denenberg JO, McDermott MM, Golomb BA, Fronck A. Exertional leg pain in patients with and without peripheral arterial disease. *Circulation* 2005;112(22):3501-8.
23. Wood D, Wilkes E. Project Wheat - Part 1 Cluster Profiles of U.K. Male Smokers and Their General Smoking Habits. Report No. Rd.1229-R., 1960.
24. Nil R, Buzzi R, Battig K. Effects of single doses of alcohol and caffeine on cigarette smoke puffing behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 1984;20(4):583-90.
25. Friedman GD, Tekawa I, Klatsky AL, Sidney S, Armstrong MA. Alcohol drinking and cigarette smoking: an exploration of the association in middle-aged men and women. *Drug Alcohol Depend* 1991;27(3):283-90.
26. Dawson DA. Drinking as a risk factor for sustained smoking. *Drug Alcohol Depend* 2000;59(3):235-49.

Table 1 Baseline characteristics of the yellow-stained finger cases and their controls smokers. Values are numbers (percentage) unless stated otherwise.

| Variables | Cases (n=49) | Controls (n=49) | P value |
|---|-----------------|-----------------|-------------------|
| Matching | | | |
| Median (IQR) age (years) | 62 (50 - 69) | 59 (50 - 69) | 0.65 [†] |
| Male | 32 (65) | 32 (65) | 0.99 |
| Median (IQR) height (centimetres) | 170 (165 - 177) | 170 (165 - 175) | 0.84 [†] |
| Median (IQR) pack years' smoked [‡] | 50 (40 - 61) | 46 (38- 58) | 0.20 [†] |
| Median (IQR) predicted FEV ₁ (litres) [§] | 3.3 (2.4 - 3.8) | 3.2 (2.4 - 3.7) | 0.60 [†] |
| Diagnosis category on admission | | | |
| Cardiovascular | 11 (22) | 15 (31) | 0.48 |
| Neurologic | 7 (14) | 6 (12) | 0.99 |
| Oncology | 8 (16) | 6 (12) | 0.79 |
| Infectious disease | 5 (10) | 5 (10) | 0.99 |
| Traumatology | 6 (12) | 5 (10) | 0.99 |
| Others | 12 (24) | 12 (24) | 0.99 |

[†] McNemar and exact test unless stated otherwise

[‡] Paired Wilcoxon sign-rank test

[‡] Number of packs smoked in a day multiplied by the number of years spent smoking or sum of the different PYs throughout life if the consumption was higher or lower for more than a year's duration

[§] Predicted FEV1 calculated according to the third National Health and Nutrition Examination Survey formula¹⁸

^{||} Category of main diagnosis claimed on the exit chart

FEV₁: maximal forced expiratory volume in one second; PY: pack year unit; 95%CI: 95% confidence interval; IQR: interquartile range 25-75%

Table 2 Stains characteristics in cases. Value are numbers of cases (percentage) unless stated otherwise

| Stains characteristics | Cases N(%)* |
|--|--------------------|
| Time of stain appearance (years) | |
| 1-4 | 15 (31) |
| 5-9 | 2 (4) |
| ≥10 | 31 (65) |
| Suffering due to the stain | 3 (6) |
| Physical/chemical attempt to remove the stain | 23 (48) |
| Variation over time (stain size or intensity) | 18 (37) |
| Median (IQR) stains per cases | 3 (2-4) |
| Median (IQR) nails stained | 2 (1-2) |
| Median (IQR) stains on skin | 1 (0-3) |
| Median (IQR) number of fingers discoloured per cases | 3 (2-3) |
| First finger | 25 (52) |
| Second finger | 45 (94) |
| Third finger | 37 (77) |
| Fourth finger | 1 (2) |
| Fifth finger | 0 (0) |
| Median (IQR) total skin area stained per cases (square centimetre) | 1.9 (1.2-3.1) |

* Stain location, size, and colour intensity were impossible to determine for one patient due to peripheral cyanosis at the time of examination. In another three cases, the precise size of stains present on skin (five stains) was not measured because of scant demarcation of the stain.

IQR: interquartile range 25-75%

Table 3 Tobacco-related diseases and respiratory complaints. Values are numbers (percentage) unless stated otherwise

| | Cases | Controls | N pairs | OR(CI 95%) | p value* |
|---------------------------------------|---------------|---------------|---------|----------------|----------|
| Tobacco-related disease | | | | | |
| Any tobacco-related disease † | 41 (84) | 39 (80) | 49 | 1.3 (0.4-4.1) | 0.80 |
| Vascular disease | 25 (51) | 26 (53) | 49 | 0.9 (0.4-2.3) | 0.83 |
| Coronary arterial disease ‡ | 17 (35) | 19 (39) | 49 | 0.8 (0.3-2.1) | 0.67 |
| Strokes/TIA§ | 4 (8) | 6 (12) | 49 | 0.5 (0.1-3.5) | 0.69 |
| Peripheral arterial disease ¶ | 15 (31) | 5 (10) | 49 | 3.5 (1.1-14.6) | 0.031 |
| COPD | 31 (63) | 24 (49) | 47 | 2.2 (0.7-8.1) | 0.134 |
| FEV ₁ /FVC<70% | 25 (51) | 17 (37) | 46 | 1.1 (0.4-3.5) | 0.108 |
| Clinical diagnosis ¶¶ | 22 (45) | 20 (41) | 49 | 1.3 (0.4-4.7) | 0.59 |
| Smoking-related Cancer ** | 10 (20) | 7 (14) | 49 | 1.5 (0.5-5.1) | 0.61 |
| Respiratory complaints | | | | | |
| Coughing | 32 (65) | 25 (51) | 49 | 2.2 (0.8-6.9) | 0.108 |
| Sputum production | 19 (39) | 15 (31) | 49 | 1.8 (0.5-6.8) | 0.28 |
| Median (IQR) grade dyspnoea †† | 1 (1-2) | 1 (0-2) | 49 | - | 0.140 †† |
| Abnormal lung auscultation §§ | 24 (49) | 10 (20) | 49 | 4.5 (1.5-18.3) | 0.004 |
| Median (IQR) FEV ₁ (litre) | 1.9 (1.3-2.5) | 1.9 (1.4-2.6) | 46 | - | 0.49 †† |

* McNemar exact test

† At least one vascular disease, BPCO, or smoking-related carcinoma

‡ Self reporting angina pectoris, heart infarction, coronary arterial bypass graft, percutaneous angioplasty or more than 50% vessel obstruction on coronary catheterization

§ Stroke or a transient neurologic symptoms except traumatic, haemorrhagic, or cardio embolic event

¶ Self reporting symptomatic arterial claudication, ankle brachial ratio less than 0.9, or chirurgical or radiological procedure for arterial insufficiency

¶¶ Self reporting or documented in the medical record

** Carcinoma of lung, urinary tract, or head and neck

†† According to the New York Heart Association functional capacity classification

‡‡ Paired Wilcoxon sign-rank test

§§ Wheezing or crackles

N pairs: number of pairs used in the analysis; OR: Odds ratio; FEV₁: maximal forced expiratory volume in one second; FVC: forced vital capacity; TIA: transient ischemic attack; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CI95: 95% confidence interval; IQR: (interquartile range 25-75%)

Table 4 Smoking behaviour, mental health, harmful alcohol use, and occupation categories in univariate and multivariable conditional regression model. Values are numbers (percentage) unless stated otherwise

| | Cases | Controls | Univariate | | Multivariate | |
|--|------------|------------|-----------------------------|---------|-----------------------------|---------|
| | | | OR (CI 95%) | p value | aOR (CI 95%) | p value |
| Smoking habits | | | | | | |
| Median (IQR) age at beginning (years) | 17 (15-20) | 18 (15-20) | 1.5 (1.0-2.4) [*] | 0.060 | 2.1 (1.1-4.0) [*] | 0.021 |
| Median (IQR) number pack per day | 1 (1-1.8) | 1 (1-1.5) | 3.9 (1.2-12.7) [†] | 0.022 | 8.5 (1.9-38.4) [†] | 0.006 |
| Nb of brand median (IQR) | 2 (1-3) | 2 (2-3) | 0.9 (0.7-1.2) | 0.39 | - | - |
| Breaks median (IQR) | 1 (0-2) | 2 (1-3) | 0.7 (0.5-1) | 0.039 | - | - |
| Nb patients smoking unfiltered cigarettes | 20 (41) | 9 (18) | 3.2 (1.2-8.7) | 0.023 | 4.2 (1.1-16.0) | 0.037 |
| Nb patients smoking low tar cigarettes | 7 (14) | 17 (35) | 0.3 (0.1-0.9) | 0.033 | - | - |
| Mental health and harmful alcohol use | | | | | | |
| Harmful alcohol use ^{¶¶} | 25 (51) | 10 (20) | 3.5 (1.4-8.7) | 0.007 | 4.6 (1.2-17.2) | 0.023 |
| Others psychiatric condition ^{***} | 22 (45) | 14 (29) | 1.7 (0.8-3.7) | 0.183 | - | - |
| On psychotropic medication ^{†††} | 33 (67) | 20 (41) | 2.4 (1.1-5.3) | 0.024 | - | - |
| Occupation | | | | | | |
| Unemployment | 17 (35) | 12 (24) | 1.7 (0.7-4.3) | 0.26 | - | - |

^{*} For every two years younger than 22 years old

[†] For every ten cigarettes more than 20

[‡] For every ten years

^{¶¶} More than fourteen drinks per week for women, more than twenty-one drinks per week for men associated with alcohol withdrawal, or documented complications

^{***} According to the medical chart and DSMIV criteria

^{†††} Antidepressant, anxiolytic, neuroleptic, opioid, and antiepileptic (used as mood stabilizer) drug

^{###} Erythrocytes corpuscular volume greater than 98 fl

OR (CI95%): Odds ratio (95% confidence interval); aOR: adjusted Odds ratio; IQR: (interquartile range 25-75%)



Figure 1: Tar staining seen in a 70 years old men smoker (80PY).

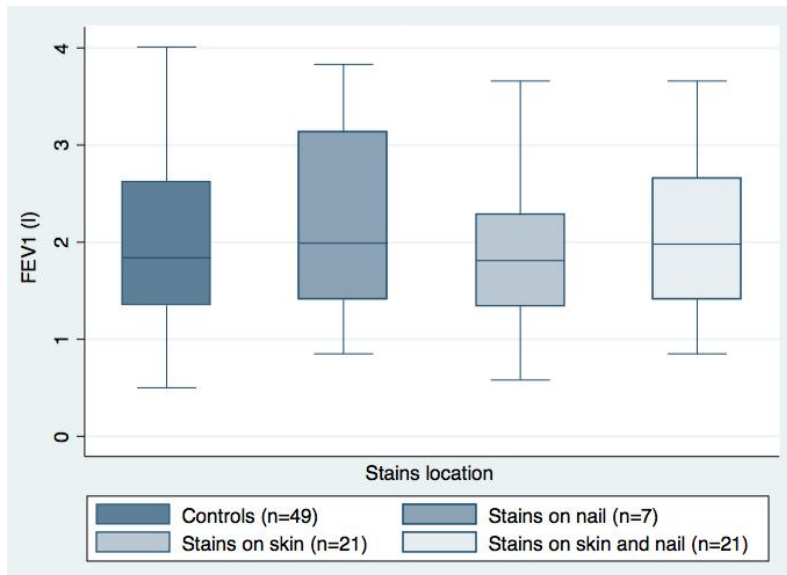


Figure 2: FEV₁ measured by spirometry according to stains location. For all Kruskal-Wallis tests between categories p values > 0.05.

FEV₁: forced expiratory volume in one second.

Appendices

Figure 1: Score de dyspnée chez les cas et les témoins

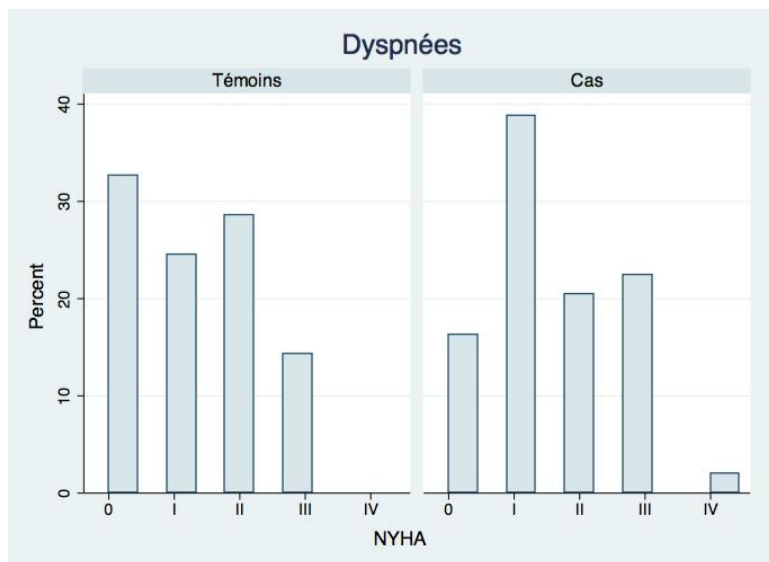


Figure 2: Sévérité spirométrique (selon classification GOLD) des patients avec syndrome obstructif

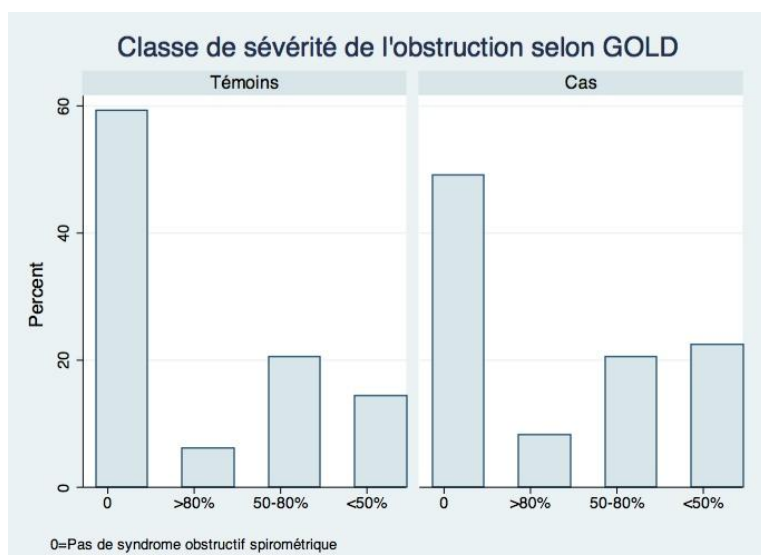


Figure 3: VEMS selon le nombre de taches chez les cas

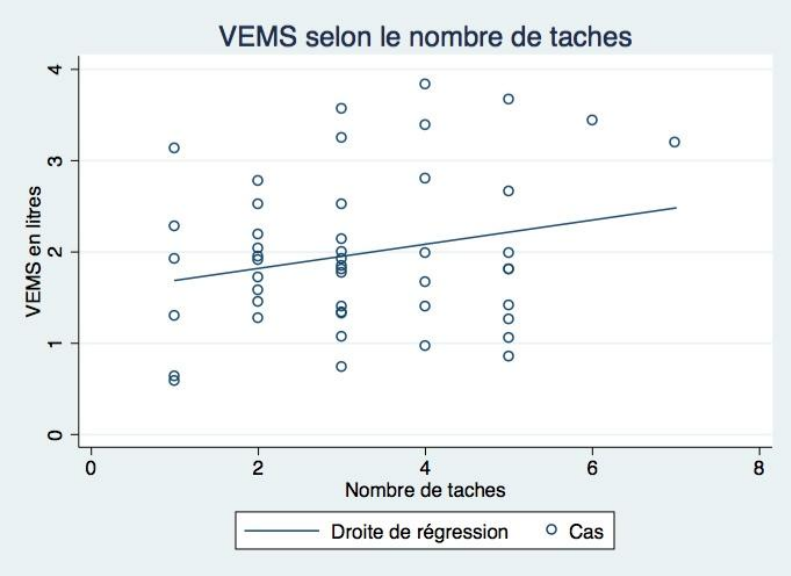


Figure 4: VEMS selon la surface médiane des taches chez les cas

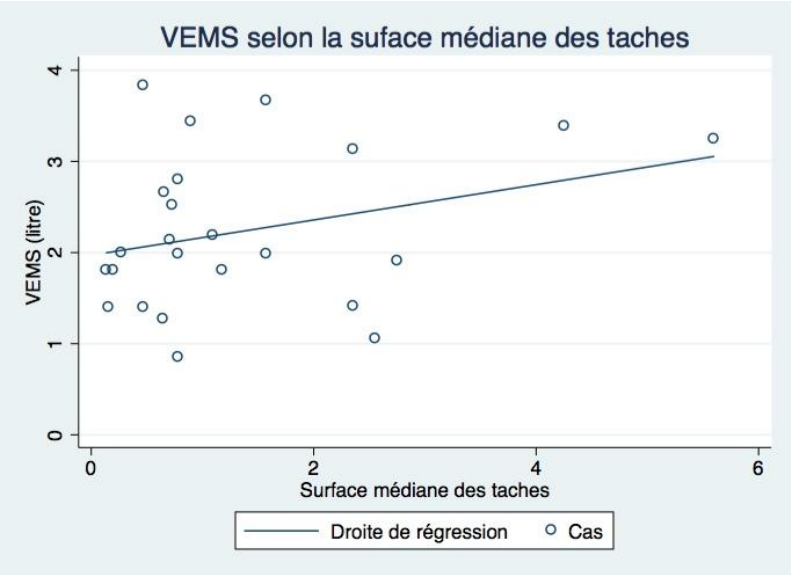


Figure 5: VEMS selon l'intensité des tâches chez les cas

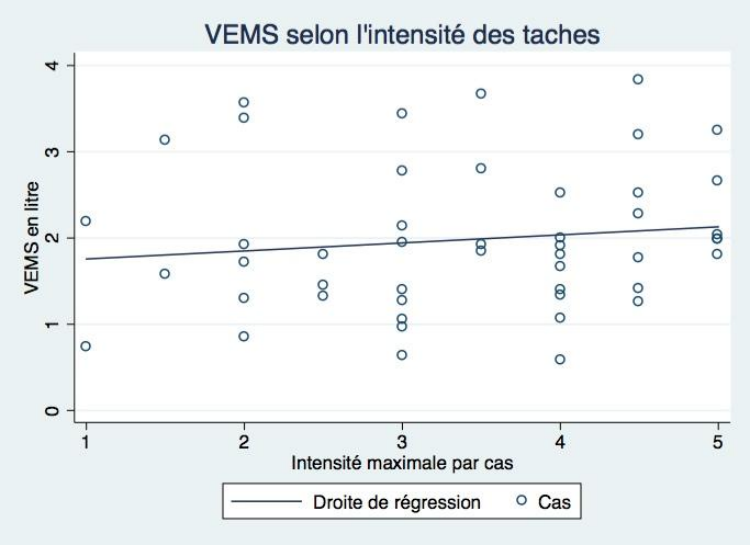


Figure 6: Répartition des cas et des témoins dans les catégories de travail

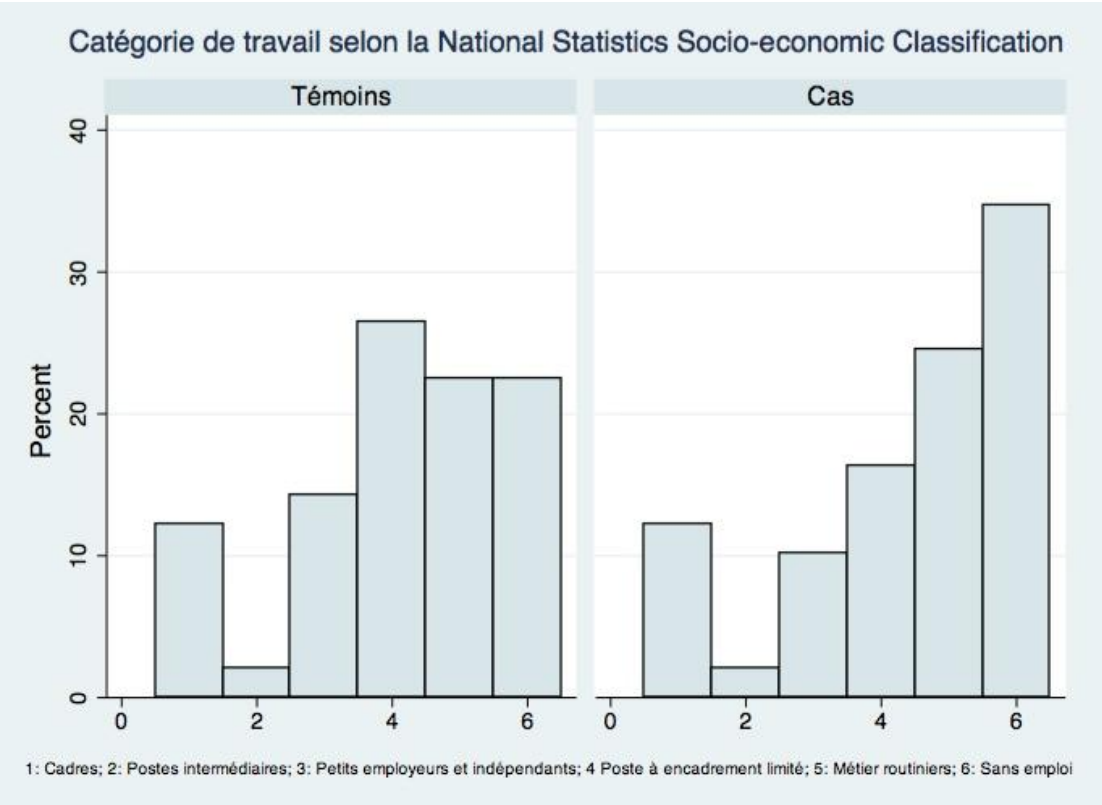


Tableau 1 Troubles psychiatriques et complications liées à l'utilisation d'alcool.

| Variables | Cas (%) | Contrôles (%) |
|---------------------------------------|----------------|----------------------|
| Alcoolisme compliqué (100%) | 25 | 10 |
| Sevrage* | 13 (52) | 3 (30) |
| Complication neurologique† | 8 (32) | 2 (20) |
| Pancréatite‡ | 3 (12) | 2 (20) |
| Hépatite/cirrhose§ | 7 (28) | 3 (30) |
| Macrocytose | 14 (56) | 3 (30) |
| Maladies psychiatriques (100%) | | |
| Dépression | 17/22 (77.3) | 11 (78.6) |
| Trouble de la personnalité | 6 (27.3) | 2 (14.3) |
| Trouble psychotique | 3 (13.6) | 2 (14.3) |
| Troubles cognitifs | 3 (13.6) | 2 (14.3) |

Selon la classification CIM-10 : * F10.3-4 ; † E51.2, F10.6-F10.7, G31.2, G32.8, G62.1 ; ‡ K85.2 ; § K70.0-9