université PARIS-SACLAY

NNT : 2017SACLS555

Thèse de doctorat

UNIVERSITÉ PARIS SUD
Comprendre le monde, construire l'avenir

Exposition solaire, compléments alimentaires en antioxydants et risque de cancers cutanés dans la cohorte de femmes E3N

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université Paris-Sud

École doctorale n°570 EDSP | Santé publique
Spécialité de doctorat : Épidémiologie

Thèse présentée et soutenue à Villejuif, le 20 décembre 2017, par

Isabelle Savoye

Composition du Jury :

Pr Jean Bouyer Directeur de Recherche INSERM, Université Paris-Sud	Président
Pr Olivier Bruyère Épidémiologiste, Université de Liège	Rapporteur
Pr Véronique Del Marmol PU-PH, Université Libre de Bruxelles	Rapporteure
Pr Katia Castetbon Épidémiologiste, Université Libre de Bruxelles	Examinatrice
Pr Khaled Ezzedine PU-PH, Université Paris-Est Créteil	Examinateur
Dr Mathilde Touvier Chargée de Recherche INSERM, Université Paris 13	Examinatrice
Dr Marie-Christine Boutron-Ruault Directrice de Recherche INSERM, Université Paris-Sud	Directrice de thèse
Dr Marina Kvaskoff Chargée de Recherche INSERM, Université Paris-Sud	Co-Directrice de thèse

AVANT-PROPOS

Les cancers cutanés sont les cancers les plus fréquents dans les populations de peau blanche. Le mélanome ne représente que 4 % des cancers cutanés diagnostiqués, mais il est responsable d'environ 80 % des décès par cancers cutanés, en raison de son évolution rapide et de sa grande capacité à métastaser. Son incidence est en constante augmentation et constitue une préoccupation croissante pour la santé publique partout dans le monde. Cette augmentation a été plus marquée que celle de tout autre type de cancer : au cours des 30 dernières années, l'incidence du mélanome a été multipliée par 6 en France. L'incidence des carcinomes cutanés, qui incluent les carcinomes basocellulaires (CBC) et les carcinomes spinocellulaires (CSC), a également augmenté au cours des dernières décennies, bien que des taux précis ne soient pas disponibles en raison d'un enregistrement incomplet de ces tumeurs. Si la mortalité liée à ces cancers est plus faible, leur coût de prise en charge est considérable pour la société, et leur traitement est lié à une morbidité importante qui diminue la qualité de vie des patients.

Il est donc essentiel d'identifier les facteurs qui favorisent la survenue des cancers cutanés ainsi que ceux qui sont susceptibles de réduire leur apparition. Si l'exposition aux rayonnements ultraviolets (UV) est le facteur de risque le plus connu de ces tumeurs, ses associations avec les différents types de cancers cutanés sont complexes et davantage de recherches sont nécessaires afin d'identifier plus précisément les facteurs d'exposition solaire associés aux différents types de cancers cutanés ainsi que les facteurs associés à différents comportements d'exposition. Par ailleurs, il a été suggéré que certains facteurs nutritionnels pouvaient être associés à un plus faible risque de cancers cutanés. Parmi ceux-ci, les antioxydants, ayant la capacité de neutraliser les radicaux libres engendrés par certaines agressions extérieures (telles que les rayonnements UV, la pollution ou encore la fumée de tabac), représentent des candidats potentiels pour la chimioprévention des cancers de la peau. Cependant, l'état actuel des connaissances ne permet pas d'émettre de conclusion claire en ce qui concerne leur rôle vis-à-vis du risque de cancers cutanés.

À partir des données de la cohorte de femmes E3N (Étude Épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation Nationale) et de l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp, ce travail de thèse vise à mieux comprendre l'influence de l'exposition solaire et des compléments alimentaires en antioxydants sur le risque des trois types de cancers cutanés, ainsi qu'à explorer les profils associés à certains comportements d'exposition solaire.

Ce manuscrit est divisé en six chapitres. Après une revue de la littérature sur les aspects biologiques et épidémiologiques des cancers cutanés, les objectifs de ce travail de recherche seront présentés, suivis d'un chapitre décrivant le matériel de recherche disponible et les méthodes utilisées. Deux chapitres décriront ensuite en détail les études réalisées au cours de ce doctorat. Enfin, un dernier chapitre résumera l'ensemble des résultats et discutera des perspectives de recherche offertes par ce travail.

RÉSUMÉ

Titre : Exposition solaire, compléments alimentaires en antioxydants et risque de cancers cutanés dans la cohorte de femmes E3N

Contexte : Les cancers cutanés sont les cancers les plus fréquents dans les populations de peau blanche. Si l'exposition aux rayonnements ultraviolets est le facteur de risque le plus connu, peu d'études ont permis une comparaison directe des profils d'exposition solaire associés à ces tumeurs dans une même population, et les déterminants des comportements d'exposition solaire restent peu connus à ce jour. Par ailleurs, bien que les antioxydants, ayant la capacité de neutraliser les radicaux libres, représentent des candidats potentiels pour la chimioprévention des cancers cutanés, l'état actuel des connaissances ne permet pas d'émettre de conclusion claire en ce qui concerne leur rôle vis-à-vis du risque de cancers cutanés.

Objectif : L'objectif de cette thèse est de préciser le lien existant entre l'exposition solaire et le risque de cancers cutanés, d'explorer les profils associés à certains comportements d'exposition solaire et d'étudier les associations potentielles entre compléments alimentaires en antioxydants et risque de cancers cutanés dans l'étude française E3N (Étude Épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation Nationale).

Résultats : Nos résultats suggèrent que les trois types de cancers cutanés sont associés à différents profils d'exposition solaire et que l'utilisation de crème solaire, de lampes UV et de compléments solaires sont associés à plusieurs habitudes favorables et défavorables pour la santé. De plus, nos résultats suggèrent que les consommations de compléments solaires et de compléments en vitamine E sont associées à un risque accru de carcinomes cutanés.

Conclusion : Ce travail souligne l'importance de la prévention pour réduire la prévalence des cancers cutanés ainsi que la nécessité de mieux comprendre les profils associés à différents comportements d'exposition solaire et leur impact potentiel sur les associations avec le risque de cancers cutanés. Par ailleurs, nos résultats ne soutiennent pas l'hypothèse d'un effet protecteur de la consommation de compléments alimentaires en antioxydants vis-à-vis du risque de cancers cutanés et appellent à davantage de recherches afin de mieux comprendre leurs effets à long terme sur la santé.

Mots-clés : cancers cutanés ; exposition solaire ; mode de vie ; compléments solaires ; compléments alimentaires ; étude cas-témoin nichée ; cohorte prospective

ABSTRACT

Title: Sun exposure, antioxidant dietary supplements and skin cancer risk in the E3N cohort of women

Background: Skin cancers are the most common cancers in white-skinned populations. While exposure to solar radiation is the best known risk factor, few studies have allowed a direct comparison of exposure profiles associated with these tumours within a single population, and little is known about the determinants of sun exposure behaviors. Moreover, although antioxidants, which have the ability of scavenging free radicals, are potential candidates for the chemoprevention of skin cancers, the current state of the literature does not allow to make clear conclusions with regards to their role on skin cancer risk.

Objectives: The objective of this thesis is to examine the associations between UV exposures and skin cancer risk, to describe the profiles associated with several sun exposure behaviors, and to explore the potential associations between antioxidant dietary supplements and the risk of skin cancer in the French E3N (Étude Épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation Nationale) study.

Results: Our results suggest that the three types of skin cancers are associated with different sun exposure profiles and that sunscreen use, sunbed use, and solar supplement use are associated with both healthy and risky behaviors. In addition, our findings suggest that the use of solar supplements and vitamin E supplements is associated with an increased risk of non-melanoma skin cancers.

Conclusions: This work emphasizes the importance of prevention to reduce the prevalence of skin cancers as well as the need to better understand the profiles associated with sun exposure behaviors and their potential impact on the associations with the risk of skin cancer. Furthermore, our results do not support the hypothesis of a protective effect of the consumption of antioxidant dietary supplements on the risk of skin cancer and call for more research in order to better understand their long-term effects on health.

Key words: skin cancers; sun exposure; lifestyle; solar supplements; dietary supplements; nested-case control study; prospective cohort

REMERCIEMENTS

En premier lieu, je tiens à remercier chaleureusement ma co-directrice de thèse, Marina Kvaskoff, de m'avoir donné l'opportunité de réaliser cette thèse et de m'avoir fait partager cette magnifique aventure. Je te remercie pour ton soutien, ton encadrement de qualité, les opportunités que tu m'as offertes pendant ma thèse et pour m'avoir transmis la passion pour la recherche. J'ai été très honorée d'être ta première doctorante et ai énormément appris à tes côtés.

J'adresse également mes chaleureux remerciements à Marie-Christine Boutron-Ruault, ma deuxième co-directrice, pour m'avoir accueillie dans l'équipe et fait confiance durant ces trois années. Je vous adresse toute ma reconnaissance pour votre implication tout au long de ma thèse et pour vos précieux conseils.

Je remercie vivement le Professeur Véronique Del Marmol ainsi que le Professeur Olivier Bruyère pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail et pour leurs précieux commentaires. J'adresse mes sincères remerciements au Professeur Jean Bouyer pour avoir accepté de présider mon jury de thèse et au Professeur Katia Castetbon, au Docteur Mathilde Touvier et au Professeur Khaled Ezzedine pour leur rôle d'examinateurs de ce travail.

Je tiens à remercier l'Ecole Doctorale de Santé Publique, son directeur Jean Bouyer, Audrey Bourgeois et Fabienne Renoirt, pour leur soutien dans les démarches administratives. Je remercie également la Fondation de France qui m'a permis de bénéficier d'une allocation doctorale pendant ces trois années de thèse.

Je voudrais remercier toutes les personnes qui ont participé aux différents travaux issus de ce travail de thèse. Je remercie Rafika et Ghizlane pour l'énergie déployée à valider les cas de cancer et les formidables équipes de data-managers et de statisticiens avec qui j'ai tellement appris. Merci en particulier à Laureen et Gaëlle pour leur patience et leur aide méthologique et statistique, surtout sur l'étude cas-témoin. Leur aide ainsi que leur soutien au quotidien ont été très précieux. Merci à Marie pour son travail auprès des femmes E3N, à Lyan et à Maxime pour leur aide informatique et à Maryvonne pour sa disponibilité et son aide précieuse dans les diverses tâches administratives. Merci à l'ensemble de mes co-auteurs pour leur relecture critique des articles scientifiques et leurs précieux conseils ainsi qu'à Yahya pour le travail effectué dans le cadre de son stage. Je tiens également à remercier la direction de l'équipe : Gianluca, Marie-Christine et Pascale.

J'adresse mes sincères remerciements à tous les membres de l'équipe E3N, pour leur accueil chaleureux, leurs sourires et leur bonne humeur et pour avoir rendu le quotidien si agréable pendant ces trois années. Merci à toutes les belles personnes que j'ai eu la chance de rencontrer et avec qui j'ai passé d'agréables moments : Laureen, Maxime, Gaëlle, Doua, Claire, Aurélie, Nathalie, Courtney, Fabienne, Emmanuelle, Thierno, Paola, Mathilde, Céline, Francesca, Roselyn, Iris, Hanane, Amandine, Sofiane, Noële et Séverine. Un grand merci pour ces moments de papotages, votre écoute et vos encouragements, surtout pendant cette dernière année. Je souhaite également beaucoup de courage et de réussite aux futurs docteurs : Nathalie, Courtney, Iris, Hanane, Yahya et Doua.

J'adresse mes remerciements les plus sincères à mes proches. Merci à mes amis, pour leur soutien et leur disponibilité lors de mes (trop rares) retours en Belgique. Merci pour les week-ends

passés à la découverte de Paris et pour ces belles amitiés qui durent, malgré les années et la distance. Un immense merci à mes parents et à ma famille, pour leurs encouragements dans tous les projets professionnels que j'ai entrepris jusqu'à présent et la confiance qu'ils ont toujours eue en moi et en mes capacités. Leur intérêt pour ce travail de thèse, leur soutien sans faille et leurs nombreuses tentatives pour me « déstresser », surtout cette dernière année, m'ont beaucoup touchés. Enfin, mes remerciements les plus tendres vont à José, pour son soutien et son dévouement au quotidien. Pour avoir toujours cru en moi, pour avoir su me faire oublier mes doutes et mes peurs, pour avoir fait passer ces trois années de relation à distance comme un éclair : MERCI !

VALORISATION SCIENTIFIQUE

Articles publiés en lien avec le travail doctoral

Savoye I, Cervenka I, Mahamat Saleh Y, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Factors associated with sunbed use in women: the E3N-SunExp study. *American Journal of Health Behaviors* **2018** (sous presse)

Savoye I, Olsen CM, Whiteman DC, Bijon A, Wald L, Dartois L, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Patterns of ultraviolet radiation exposure and skin cancer risk: the E3N-SunExp study. *Journal of Epidemiology* **2018** (sous presse)

Farland L, Lorrain S, Missmer SA, Dartois L, Cervenka I, **Savoye I**, Mesrine S, Boutron-Ruault MC*, Kvaskoff M*. Endometriosis and the risk of skin cancer: a prospective cohort study. *Cancer Causes and Control* **2017** (sous presse)
*Co-derniers auteurs

Stepien M, Jenab M, Freisling H, Becker NP, Czuban M, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Mancini FR, **Savoye I**, Katzke V, Kühn T, Boeing H, Iqbal K, Trichopoulou A, Bamia C, Orfanos P, Palli D, Sieri S, Tumino R, Naccarati A, Panico S, Bueno-de-Mesquita HBA, Peeters PH, Weiderpass E, Merino S, Jakszyn P, Sanchez MJ, Dorronsoro M, Huerta JM, Barricarte A, Boden S, van Guelpen B, Wareham N, Khaw KT, Bradbury KE, Cross AJ, Schomburg L, Hughes DJ. Pre-diagnostic copper and zinc biomarkers and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Carcinogenesis* **2017**;38(7):699-707

Caini S, Masala G, Saieva C, Kvaskoff M, **Savoye I**, Sacerdote C, Hemmingsson O, Hammer Bech B, Overvad K, Tjønneland A, Petersen KE, Mancini FR, Boutron-Ruault MC, Cervenka I, Kaaks R, Kühn T, Boeing H, Floegel A, Trichopoulou A, Valanou E, Kritikou M, Tagliabue G, Panico S, Tumino R, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Veierød MB, Ghiasvand R, Lukic M, Quirós JR, Chirlaque MD, Ardanaz E, Salamanca Fernández E, Larrañaga N, Zamora-Ros R, Maria Nilsson L, Ljuslinder I, Jirström K, Sonestedt E, Key TJ, Wareham N, Khaw KT, Gunter M, Huybrechts I, Murphy N, Tsilidis KK, Weiderpass E, Palli D. Coffee, tea and melanoma risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International Journal of Cancer* **2017**;140(10):2246-2255
(membre du Writing Group de l'article)

Articles soumis pour publication en lien avec le travail doctoral

Savoye I, Cadeau C, Mahamat Saleh Y, Affret A, Cervenka I, Boutron-Ruault MC*, Kvaskoff M*. Factors associated with solar supplement use in women: the E3N-SunExp study.
*Co-derniers auteurs

Savoye I, Cadeau C, Cervenka I, Mahamat Saleh Y, Boutron-Ruault MC*, Kvaskoff M*. Does solar supplement use increase skin cancer risk?
*Co-derniers auteurs

Articles en préparation

Savoye I, Cervenka I, Mahamat Saleh Y, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Factors associated with sunscreen use in women: the E3N-SunExp study.

Mahamat Saleh Y*, **Savoye I***, Cervenka I, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Antioxidant supplement use and skin cancer risk in the E3N cohort.
*Co-premiers auteurs

Autres publications

Savoye I, Jegou D, Kvaskoff M, Rommens K, Boutron-Ruault MC, Coppieters Y, Francart J. Is melanoma survival influenced by month of diagnosis? *Cancer Epidemiology* **2015**;39(5):727-33

Savoye I, Moreau N, Brault M-C, Levêque A, Godin I. Well-being, gender, and psychological health in school-aged children. *Archives of Public Health* **2015**;v73(52)

Abstracts

Savoye I, Olsen CM, Wald L, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Profils d'exposition solaire et risque de cancer cutané : étude cas-témoin nichée dans E3N. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* **2016**;64 (suppl 4):S224

Savoye I, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Déterminants de la consommation de compléments solaires chez les femmes. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* **2016**;64 (suppl 4):S223

Savoye I, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Déterminants de l'utilisation de lampes UV chez les femmes. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* **2016**;64 (suppl 4):S223

Communications scientifiques sous forme de présentation orale

■ 26th EADV (European Academy of Dermatology and Venereology) Congress (Genève, Suisse), 13-17 septembre **2017** :
Séminaire invité
Savoye I. Antioxidant supplement use and skin cancer risk.

■ VIIème Congrès International d'Épidémiologie ADELF-EPITER (Rennes, France), 07-09 septembre **2016** :
Sélectionné dans la session orale « Agora posters »
Savoye I, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Profils d'exposition solaire et risque de cancer cutané : étude cas-témoin nichée dans E3N.

■ 2016 Epidemiology Congress of the Americas (Miami, FL, USA), 21-24 juin **2016** :
Savoye I, Cadeau C, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Does solar supplement use influence skin cancer risk?

■ Young Researcher Meeting 2016: Complexity of Cancer, Gustave Roussy (Villejuif, France), 15 avril **2016** :
Prix de la Meilleure Communication Orale

Savoye I, Cadeau C, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Does solar supplement use influence skin cancer risk?

■ Journée NACRe (Réseau National Alimentation Cancer Recherche)/Partenariat 2016 « Nutrition et cancer » (Paris, France), 1er avril **2016** :
Savoye I. La consommation de compléments solaires influence-t-elle le risque de cancers de la peau ?

■ Journées Francophones de Nutrition (JFN) (Marseille, France), 9-11 décembre **2015** :
Sélectionné dans la catégorie « Les meilleurs posters en 90 secondes »
Savoye I, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. La consommation de compléments solaires influence-t-elle le risque de cancers de la peau ?

Communications scientifiques sous forme de poster

■ VIIème Congrès International d'Épidémiologie ADELF-EPITER (Rennes, France), 07-09 septembre **2016** :
1. **Savoye I**, Cadeau C, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Déterminants de la consommation de compléments solaires chez les femmes.
2. **Savoye I**, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Déterminants de l'utilisation de lampes UV chez les femmes.

■ 2016 Epidemiology Congress of the Americas (Miami, FL, USA), 21-24 juin **2016** :
Travel Award, Society for Epidemiologic Research (US $600)
1. **Savoye I**, Olsen CM, Bijon A, Wald L, Dartois L, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Sun exposure profiles and skin cancer risk: a nested case-control study in French women.
2. **Savoye I**, Cadeau C, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Determinants of solar supplement use in French women.
3. **Savoye I**, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Determinants of high-SPF sunscreen use among French women.

■ Journées Francophones de Nutrition (JFN) (Marseille, France), 9-11 décembre **2015** :
Savoye I, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Déterminants de la consommation de compléments solaires chez les femmes.

■ 11th EADO (European Association of Dermato Oncology) Congress & 8th World Meeting of Interdisciplinary Melanoma/Skin Cancer Centers (Marseille, France), 28-31 octobre **2015** :
Savoye I, Olsen CM, Bijon A, Wald L, Dartois L, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C, Kvaskoff M. Patterns of ultraviolet radiation exposure and skin cancer risk: a nested case-control study in French women.

Encadrement d'étudiants

Yahya Mahamat Saleh : stage de Master 2, Nutrition et Santé Publique, Université de Paris 13 Bobigny, France (Février-Juillet 2017)
« Consommation de compléments alimentaires et risque de cancers de la peau dans la cohorte prospective E3N. »

Mathieu Daniel : stage de Master 2, Modélisation en Pharmacologie Clinique et Épidémiologie, Faculté de Rennes 1, France (Avril-Septembre 2016)
« Étude des déterminants de la présence et du nombre de nævi dans la cohorte prospective E3N. »

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS **3**

RÉSUMÉ **5**

ABSTRACT **6**

REMERCIEMENTS **7**

VALORISATION SCIENTIFIQUE **9**

TABLE DES MATIÈRES **13**

LISTE DES TABLEAUX **19**

LISTE DES FIGURES **21**

LISTE DES ANNEXES **23**

LISTE DES ABRÉVIATIONS **25**

CHAPITRE I : INTRODUCTION **27**

1 Aspects biologiques des cancers cutanés **27**

1.1 Structure et fonctions de la peau 27

1.1.1 L'épiderme 27
1.1.2 Le derme 28
1.1.3 L'hypoderme 29

1.2 Biologie des mélanocytes 30

1.3 Cancers cutanés 32

1.3.1 Les carcinomes cutanés 33
1.3.2 Le mélanome cutané 36

1.4 Carcinogénèse cutanée 41

1.4.1 Processus de carcinogénèse 41
1.4.2 Photocarcinogénèse 43

2 Épidémiologie des cancers cutanés **48**

2.1 Dans le monde 48

2.1.1 Carcinomes cutanés 48
2.1.2 Mélanome 50

2.2 En France 53

2.2.1 Carcinomes cutanés 53
2.2.2 Mélanome 54

3 Facteurs de risque connus **58**

3.1 Facteurs phénotypiques et antécédents familiaux 58

3.2 Facteurs environnementaux 60

3.2.1 Exposition aux rayonnements ultraviolets 60

3.2.2 Utilisation de lampes UV 63
3.2.3 Vitamine D et exposition aux UV naturels et artificiels 64
4 Comportements liés à l'exposition solaire 66
4.1 Evolution des comportements d'exposition solaire 66
4.2 Lampes UV 66
4.2.1 Caractéristiques socio-démographiques des utilisateurs de lampes UV 67
4.2.2 Croyances liées aux lampes UV 67
4.3 Protection solaire 68
4.3.1 Efficacité des crèmes solaires 69
4.3.2 Conditions d'usage garantissant l'efficacité des crèmes solaires 69
4.3.3 Dangers potentiels des crèmes solaires 70
5 Compléments alimentaires en antioxydants 72
5.1 Antioxydants et cancers cutanés 72
5.2 Antioxydants alimentaires et cancers cutanés 72
5.3 Compléments alimentaires en antioxydants et cancers cutanés 73
5.4 Compléments solaires 74
5.4.1 Déterminants de l'utilisation de compléments solaires 76
6 Résumé 77
CHAPITRE II : OBJECTIFS 79
CHAPITRE III : MATÉRIELS ET MÉTHODES 81
1 La cohorte prospective E3N 81
1.1 Présentation d'E3N et de ses cohortes associées 81
1.2 Recueil des données E3N 82
1.3 Les cas de cancers cutanés 84
1.3.1 Source d'information des cas 84
1.3.2 Classification des cancers cutanés 85
1.4 Le recueil des données d'exposition 87
1.4.1 Les caractéristiques personnelles et familiales 87
1.4.2 Les données liées au mode vie 87
1.4.3 Les données alimentaires 88
1.4.4 Les compléments alimentaires 90
1.4.5 Les facteurs pigmentaires 90
1.4.6 Les données UV 91
2 L'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp 93
2.1 Présentation de l'étude 93
2.2 Population d'étude 93
2.2.1 Sélection des cas 93
2.2.2 Sélection des témoins 93
2.2.3 Envoi et réception des questionnaires 94

2.3 Recueil des données 94
2.3.1 Exposition solaire au cours de la vie 94
2.3.2 Comportements liés à l'exposition solaire 97
3 Analyses statistiques 99
3.1 Analyses descriptives 99
3.2 Mesures d'association 99
3.2.1 Étude cas-témoin nichée : régression logistique 99
3.2.2 Étude de cohorte : modèle de Cox 101
3.3 Modélisation statistique 104
3.4 Données manquantes 105
CHAPITRE IV : EXPOSITION SOLAIRE 107
Sous-objectif 1 : Facteurs d'exposition aux rayonnements UV et risque de cancers cutanés dans l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp 107
1 Introduction 107
2 Matériel et méthodes 109
2.1 Population d'étude 109
2.2 Mesures d'exposition 109
2.3 Analyses statistiques 109
3 Résultats 111
3.1 Caractéristiques de la population d'analyse 111
3.2 Associations entre les antécédents de coups de soleil, l'utilisation de crème solaire et de lampes UV et le risque de cancers cutanés 115
3.3 Associations entre les différentes mesures d'exposition solaire et le risque de cancers cutanés 119
4 Discussion 125
4.1 Coups de soleil, crème solaire et lampes UV 125
4.2 Nombres d'heures d'exposition solaire et scores UV 130
4.3 Forces et limites de l'étude 131
4.4 Conclusion 133
Sous-objectif 2 : Déterminants des comportements d'exposition solaire dans l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp 135
1 Introduction 135
2 Matériel et méthodes 138
2.1 Population d'étude 138
2.2 Mesures d'intérêt 138
2.3 Mesures d'exposition 139

2.4 Analyses statistiques 140
3 Résultats 141
3.1 Déterminants de l'utilisation de crème solaire 141
3.2 Déterminants de l'utilisation de lampes UV 153
4 Discussion 160
4.1 Crème solaire 160
4.2 Lampes UV 164
4.3 Forces et limites de l'étude 166
4.4 Conclusion 166
CHAPITRE V : COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES EN ANTIOXYDANTS 169
Sous-objectif 1 : Consommation de compléments solaires et risque de cancers cutanés dans l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp 169
1 Introduction 169
2 Matériel et méthodes 171
2.1 Population d'étude 171
2.2 Mesures d'exposition 171
2.3 Analyses statistiques 171
3 Résultats 173
3.1 Caractéristiques de la population d'analyse 173
3.2 Association entre la consommation de compléments solaires et le risque de cancers cutanés 173
3.3 Études d'interaction 176
4 Discussion 179
4.1 Résultats principaux 179
4.2 Confrontation à la littérature 179
4.3 Forces et limites de l'étude 181
4.4 Conclusion 181
Sous-objectif 2 : Déterminants de la consommation de compléments solaires dans l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp 183
1 Introduction 183
2 Matériel et méthodes 184
2.1 Population d'étude 184
2.2 Mesures d'intérêt 184
2.3 Mesures d'exposition 184
2.4 Analyses statistiques 184

3 Résultats 185

4 Discussion 192

4.1 Résultats principaux 192

4.2 Confrontation à la littérature 192

4.3 Forces et limites de l'étude 194

4.4 Conclusion 194

Sous-objectif 3 : Consommation de compléments en bêta-carotène et vitamines A, C, D, et E et risque de cancers cutanés dans la cohorte prospective E3N 195

1 Introduction 195

2 Matériel et méthodes 196

2.1 Population d'étude 196

2.2 Mesures d'exposition 196

2.3 Analyses statistiques 197

3 Résultats 199

3.1 Caractéristiques de la population d'analyse 199

3.2 Associations entre la consommation de compléments alimentaires et le risque de cancers cutanés 203

3.3 Études d'interaction 208

4 Discussion 210

4.1 Résultats principaux 210

4.2 Confrontation à la littérature 210

4.3 Forces et limites de l'étude 216

4.4 Conclusion 217

CHAPITRE VI : DISCUSSION GÉNÉRALE 219

1 Principaux résultats 219

2 Perspectives de recherche 221

3 Implications en termes de santé publique 223

ANNEXES 225

RÉFÉRENCES 309

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Facteurs pronostics du CBC 35
Tableau 2 : Facteurs pronostics du CSC..... 36
Tableau 3 : Classification TNM du mélanome cutané 40
Tableau 4 : Correspondance entre classification TNM (7ème édition) et stade UICC..... 40
Tableau 5 : Évolution de l'incidence des carcinomes basocellulaires et spinocellulaires selon le sexe entre 1983 et 2002 (données du registre des cancers du Doubs, taux standardisés sur la population mondiale/100 000 ha/an) 54
Tableau 6 : RR (IC 95 %) de l'association entre certains facteurs phénotypiques et le risque de mélanome, méta-analyse à partir d'études publiées (Gandini *et al.* 2005)..... 58
Tableau 7 : Classification CIM-10 des mélanomes malins cutanés (C43) et autres tumeurs malignes de la peau (C44)..... 85
Tableau 8 : Groupes histopathologiques des tumeurs selon la CIM-O 86
Tableau 9 : Code de comportement évolutif selon la CIM-O..... 86
Tableau 10 : Code pour le grade histopathologique et la différenciation selon la CIM-O..... 86
Tableau 11 : Caractéristiques de la population d'étude selon le statut de cancer cutané, étude E3N-SunExp (N = 5783) 111
Tableau 12 : OR (IC 95 %) de l'association entre les antécédents de coups de soleil, l'utilisation de crème solaire et de lampes UV et le risque de mélanome, de CBC et de CSC, étude E3N-SunExp (N = 5783)..... 116
Tableau 13 : OR (IC 95 %) de l'association entre l'utilisation de crème solaire et le risque de mélanome, de CBC et de CSC après ajustements supplémentaires, étude E3N-SunExp (N = 5783).. 119
Tableau 14 : OR (IC 95 %) de l'association entre le nombre d'heure d'exposition solaire au cours de la vie et le score UV et le risque de mélanome, de CBC et de CSC, étude E3N-SunExp (N = 5783)..... 120
Tableau 15 : OR (IC 95 %) de l'association entre l'exposition solaire et le risque de mélanome, de CBC et de CSC selon la période d'exposition, étude E3N-SunExp (N = 5783) 123
Tableau 16 : Principales études sur l'utilisation de crème solaire et le risque de cancers cutanés ... 126
Tableau 17 : OR (IC 95 %) de l'association entre certains facteurs socio-économiques et l'utilisation de crème solaire après 25 ans, étude E3N-SunExp (N = 3767)[a] 143
Tableau 18 : OR (IC 95 %) de l'association entre certains comportements de santé et l'utilisation de crème solaire après 25 ans, étude E3N-SunExp (N = 3767)[a] 145
Tableau 19 : OR (IC 95 %) de l'association entre les apports alimentaires et l'utilisation de crème solaire après 25 ans, étude E3N-SunExp (N = 3711)[a] 147
Tableau 20 : OR (IC 95 %) de l'association entre certains facteurs phénotypiques et l'utilisation de crème solaire après 25 ans, étude E3N-SunExp (N = 3767)[a] 150
Tableau 21 : OR (IC 95 %) de l'association entre certains facteurs socio-économiques et l'utilisation de lampes UV au cours de la vie, étude E3N-SunExp (N = 4159)[a] 154
Tableau 22 : OR (IC 95 %) de l'association entre certains comportements de santé et l'utilisation de lampes UV au cours de la vie, étude E3N-SunExp (N = 4159)[a] 155
Tableau 23 : OR (IC 95 %) de l'association entre les apports alimentaires et l'utilisation de lampes UV, étude E3N-SunExp (N = 4100)[a] 156
Tableau 24 : OR (IC 95 %) de l'association entre certains facteurs phénotypiques et l'utilisation de lampes UV, étude E3N-SunExp (N = 4159)[a] 158

Tableau 25 : OR (IC 95 %) de l'association entre l'utilisation de compléments solaires et le risque de cancers cutanés, étude E3N-SunExp (N = 5783) 174
Tableau 26 : Ajustements supplémentaires pour les risques de carcinomes cutanés et de CBC associés à l'utilisation de compléments solaires, étude E3N-SunExp 175
Tableau 27 : OR (IC 95 %) de l'association entre l'utilisation de compléments solaires et le risque de mélanome – analyses stratifiées, étude E3N-SunExp 176
Tableau 28 : OR (IC 95 %) de l'association entre l'utilisation de compléments solaires et le risque de carcinomes cutanés – analyses stratifiées, étude E3N-SunExp 177
Tableau 29 : OR (IC 95 %) de l'association entre l'utilisation de compléments solaires et le risque de CBC – analyses stratifiées, étude E3N-SunExp 178
Tableau 30 : OR (IC 95 %) de l'association entre certains facteurs socio-économiques et l'utilisation de compléments solaires, étude E3N-SunExp (N = 3 933)[a] 186
Tableau 31 : OR (IC 95 %) de l'association entre certains comportements de santé et l'utilisation de compléments solaires, étude E3N-SunExp (N = 3 933)[a] 187
Tableau 32 : OR (IC 95 %) de l'association entre les apports alimentaires et l'utilisation de compléments solaires, étude E3N-SunExp (N = 3 875)[a] 188
Tableau 33 : OR (IC 95 %) de l'association entre certains facteurs phénotypiques et l'utilisation de compléments solaires, étude E3N-SunExp (N = 3 933)[a] 190
Tableau 34 : Caractéristiques de la population d'étude selon le statut cas et non-cas de cancers cutanés, cohorte E3N (N = 65 806) 200
Tableau 35 : Description de la consommation de compléments alimentaires (en 1995) selon le statut cas et non-cas de cancers cutanés, cohorte E3N (N = 65 806)[a] 202
Tableau 36 : HR (IC 95 %) des associations entre la consommation de compléments alimentaires et le risque de cancers cutanés, cohorte E3N (suivi 1995 – 2008, N = 65 806) 205
Tableau 37 : HR (IC 95 %) de l'association entre la consommation totale de bêta-carotène et de vitamine C et le risque de mélanome selon le niveau d'UV dans le département de résidence, cohorte E3N 208
Tableau 38 : HR (IC 95 %) de l'association entre la consommation de compléments en vitamine A et équivalent rétinol (bêta-carotène et vitamine A) et le risque de CSC selon l'apport alimentaire en vitamine A et en équivalent rétinol total, cohorte E3N 209
Tableau 39 : Principales études sur la consommation de vitamine D et le risque de cancers cutanés 213

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation d'une coupe transversale de l'épiderme 28
Figure 2 : Structure du derme 29
Figure 3 : Les étapes de la synthèse de la mélanine 30
Figure 4 : Schéma simplifié de la mélanogénèse 31
Figure 5 : Rôle de p53 dans la pigmentation cutanée 32
Figure 6 : Représentation des différentes cellules pouvant développer un cancer cutané 32
Figure 7 : La règle ABCDE pour identifier un mélanome 37
Figure 8 : Evolution de l'épaisseur de la tumeur entre 1976 et 2010 - Registre central du mélanome malin (Central Malignant Melanoma Registry, CMRR) de la Société allemande de dermatologie 39
Figure 9 : Courbes de survie de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) comparant (A) les différentes catégories T, (B) les stades I et II, (C) les différentes catégories N et (D) le stade III 41
Figure 10 : Représentation de l'évolution d'une tumeur : de la mutation jusqu'au cancer invasif 42
Figure 11 : Spectre électromagnétique 43
Figure 12 : Effets du soleil sur la peau 44
Figure 13 : Effets tissulaires des UV 45
Figure 14 : Mécanismes biologiques des effets des UV sur la peau 46
Figure 15 : L'incidence du carcinome basocellulaire (CBC) chez les hommes européens au cours du temps (taux d'incidence standardisés sur la population mondiale) 49
Figure 16 : L'incidence du carcinome spinocellulaire (CSC) chez les hommes européens au fil du temps (taux d'incidence standardisés sur la population mondiale) 49
Figure 17 : Taux d'incidence du mélanome dans le monde 50
Figure 18 : Taux de mortalité du mélanome dans le monde 52
Figure 19 : Evolution des taux d'incidence et de mortalité (standardisés sur la population mondiale) du mélanome cutané de 1980 à 2012 selon le sexe 56
Figure 20 : Mutations génétiques germinales du mélanome 60
Figure 21 : Relations entre l'exposition aux UV et la charge de morbidité 65
Figure 22 : Pratique d'utilisation des lampes UV au cours de la vie parmi les 15-75 ans selon le sexe et l'âge (en pourcentage) 67
Figure 23 : Méthodes utilisées pour se protéger lors d'une journée ensoleillée d'été (en pourcentage) 69
Figure 24 : Chronologie des questionnaires E3N et recueil des différentes données 83
Figure 25 : Exemple de page des parties quantitative (à gauche) et qualitative (à droite) du questionnaire alimentaire Q3 (1993) 89
Figure 26 : Question spécifique sur la consommation de compléments alimentaires dans le questionnaire envoyé en 1995 90
Figure 27 : Questions spécifiques sur les facteurs pigmentaires dans le premier questionnaire de la cohorte 91
Figure 28 : Dose journalière moyenne de rayonnement solaire perçu par département français dans la cohorte E3N 92
Figure 29 : Calendrier des lieux de résidence du questionnaire UV envoyé aux participantes de l'étude E3N-SunExp 94

Figure 30 : Calendrier des lieux de vacances du questionnaire UV envoyé aux participantes de l'étude E3N-SunExp 95
Figure 31 : Page 4 du questionnaire UV envoyé aux participantes de l'étude E3N-SunExp 98
Figure 32 : Effet des antioxydants alimentaires sur les dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) 216

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Caractéristiques des répondantes et des non-répondantes, étude E3N-SunExp ……..225

Annexe 2 : OR (IC 95 %) de l'association entre les scores UV (UVA, UVB ou UV érythémal) et le risque de mélanome, de CBC et de CSC, étude E3N-SunExp (N = 5783) 226

Annexe 3 : OR (IC 95 %) de l'association entre la consommation de boissons alcoolisées et l'utilisation de crème solaire, étude E3N-SunExp (N = 3711) 227

Annexe 4 : OR (IC 95 %) de l'association entre les nombres d'heures d'exposition solaire au cours de la vie et les scores UV et l'utilisation de crème solaire, étude E3N-SunExp (N = 3767) 229

Annexe 5 : OR (IC 95 %) de l'association entre la consommation de boissons alcoolisées et l'utilisation de lampes UV, étude E3N-SunExp (N = 4100) 231

Annexe 6 : OR (IC 95 %) de l'association entre les nombres d'heures d'exposition solaire au cours de la vie et les scores UV et l'utilisation de lampes UV, étude E3N-SunExp (N = 4159) ……232

Annexe 7 : OR (IC 95 %) de l'association entre l'utilisation de compléments solaires et le risque de cancers cutanés, avec imputation multiple, étude E3N-SunExp (N = 5783) ……233

Annexe 8 : OR (IC 95 %) de l'association entre la consommation de boissons alcoolisées et l'utilisation de compléments solaires, étude E3N-SunExp (N = 3875) ……234

Annexe 9 : OR (IC 95 %) de l'association entre les nombres d'heures d'exposition solaire au cours de la vie et les scores UV et l'utilisation de compléments solaires, étude E3N-SunExp (N = 3933) ……235

Annexe 10 : Fréquence de consommation des différents compléments alimentaires à chaque questionnaire au cours du suivi, cohorte E3N ……236

Annexe 11 : HR (IC 95 %) des associations entre la consommation de compléments alimentaires (dépendants du temps) et le risque de cancers cutanés, cohorte E3N (N = 65 806) ……237

Annexe 12 : Description des caractéristiques (pigmentaires et d'exposition solaire) des femmes selon leur niveau d'UV dans le département de résidence, étude E3N-SunExp (N = 5783) ……238

Annexe 13 : « *Patterns of ultraviolet radiation exposure and skin cancer risk: the E3N-SunExp study* » – Article sous presse dans le *Journal of Epidemiology* ……239

Annexe 14 : « *Factors associated with sunbed use in women: the E3N-SunExp study* » – Article sous presse dans l'*American Journal of Health Behaviors* 256

Annexe 15 : « *Does solar supplement use increase skin cancer risk?* » – Article soumis à l'*American Journal of Clinical Nutrition* 270

Annexe 16 : « *Factors associated with solar supplement use in women: the E3N-SunExp study* » – Article soumis à l'*European Journal of Public Health* 288

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARN : Acide ribonucléique

BMB : Banque de matériel biologique

CBC : Carcinome basocellulaire

CESP : Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations

CIQUAL : Centre d'information sur la qualité des aliments

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, Dixième Edition

CIM-O : Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés

CO : Contraceptifs oraux

CPP : Comité de Protection des Personnes

CSC : Carcinome spinocellulaire

DCP : Dimères cyclobutyliques de pyrimidines

DEM : Dose érythémale minimale

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DOPA : Dihydroxyphénylalanine

DRO : Dérivés réactifs de l'oxygène

DS : Déviation standard

E3N : Étude Épidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale

EPIC : *European Prospective Investigation into Cancer and nutrition*

FDA : *Food and Drug Administration*

HCL : Hospices Civils de Lyon

HR : *Hazard ratio*

IC : Intervalle de confiance

INCa : Institut National du Cancer

INCA : Etude Individuelle Nationale de Consommation Alimentaire

IMC : Indice de masse corporelle

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

IPS : Indice de protection solaire

LM : Lentigo malin

MCR : *Melanocortin receptor*

MES : Mélanome à extension superficielle

MET : Équivalent métabolique d'effort physique (*Metabolic equivalent task*)

MGEN : Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale

MLM : Mélanome sur lentigo malin

MN : Mélanome nodulaire

MSH : *Melanocyte stimulating hormone*

NADP : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : *Odds ratio*

P_{tend} : P-valeur de tendance

ROS : *Reactive oxygen species*

RR : Risque Relatif

SEER : *Surveillance, Epidemiology, and End Results*

Synadiet : Syndicat national des fabricants en produits diététiques, naturels et compléments alimentaires

SPF : *Sun protection factor*

THM : Traitements homonaux de la ménopause

UEM : Unité épidermique de mélanisation

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

UV : Ultraviolet

CHAPITRE I : INTRODUCTION

1 Aspects biologiques des cancers cutanés

1.1 Structure et fonctions de la peau

La peau, également appelée tégument (signifiant « couverture »), est l'organe du corps humain à la fois le plus étendu et le plus lourd (près de 2 m² de surface et entre 4 et 10 kg chez l'adulte). Elle joue plusieurs rôles fondamentaux dont celui de protection vis-à-vis de l'extérieur (chocs, pollution, microbes, rayonnements ultraviolets (UV)), de régulation thermique et de synthèse hormonale (vitamine D et différentes hormones). La peau permet également des échanges entre l'extérieur et l'intérieur du corps, en maintenant à l'intérieur de l'organisme l'eau et d'autres molécules et en la protégeant de facteurs ou substances indésirables de l'environnement. Les fonctions de la peau comprennent aussi une fonction immunitaire et une fonction sensorielle. (1)

La peau est organisée en trois couches, de la plus externe à la plus interne : l'épiderme, le derme et l'hypoderme. Elle a une épaisseur variable selon l'endroit du corps (de 0,5 à 5 mm) ; on parle de peau fine sur les paupières, le pavillon de l'oreille ou le mamelon, et de peau épaisse au niveau de la paume des mains ou de la plante des pieds.

1.1.1 L'épiderme

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau, en contact direct avec l'extérieur. Ses caractéristiques physiques associent trois éléments : la souplesse, l'imperméabilité et la résistance.

Les kératinocytes constituent la population cellulaire majoritaire de l'épiderme. Ils vont se multiplier et se différencier tout au long de l'épiderme afin de devenir des cornéocytes. Ainsi, l'épiderme est composé de quatre sous-couches représentant les différents stades de maturation des kératinocytes en division active, qui se déroule sur une période de 30 jours (du plus profond au plus superficiel) : la couche basale, la couche épineuse, la couche granuleuse et la couche cornée (**Figure 1**). La couche basale est la plus profonde et est composée de kératinocytes qui poussent les cellules existantes vers la couche supérieure. Viennent ensuite les cellules différenciées de la sous-couche épineuse, puis de la sous-couche granuleuse, où les cellules perdent leur noyaux et sécrètent des lipides dans les espaces intercellulaires. La plus superficielle de ces sous-couches est la couche cornée, qui est composée de plusieurs cellules lâches[1] kératinisées. La couche cornée présente une importante fonction de barrière, qui protège les couches sous-jacentes contre la pénétration de substances chimiques et liquides, mais également contre les rayonnements UV. (1)

[1] Se caractérise par la présence d'une matrice extra-cellulaire très abondante entre les cellules.

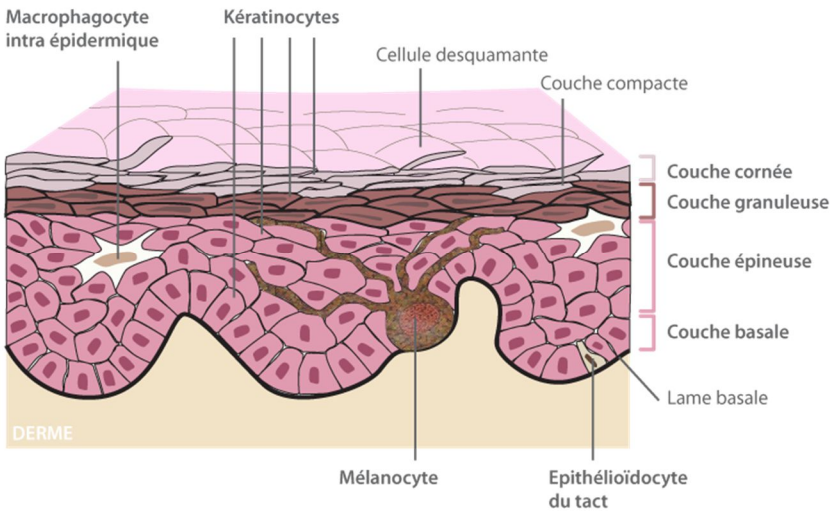


Figure 1 : Représentation d'une coupe transversale de l'épiderme

Source : ComesticOffice (http://www.cosmeticofficine.com/)

Il existe trois types de cellules dendritiques[2] au sein de l'épiderme : les mélanocytes, les macrophagocytes intra-épidermiques, ou cellules de Langerhans, et les épithélioïdocytes du tact, ou cellules de Merkel. Les mélanocytes résident dans la couche basale de l'épiderme et produisent la mélanine, qui fournit la pigmentation à la peau et la protège contre les rayonnements UV. Les cellules de Langerhans participent à l'activation du système immunitaire et constituent une barrière immunologique, tandis que les cellules de Merkel contribuent à la sensation du toucher. (1)

1.1.2 Le derme

Le derme est un tissu conjonctif dense contenant des fibroblastes, cellules dont la fonction principale est de fabriquer du collagène. Il est richement vascularisé, innervé et héberge les annexes cutanées. En effet, les vaisseaux sanguins permettent de fournir de l'énergie et des nutriments à l'épiderme à travers la jonction dermo-épidermique et les nerfs permettent les sensations de toucher, de température, et de douleur. L'épaisseur du derme est variable selon les différentes régions du corps. Son épaisseur maximale est atteinte dans le dos et son épaisseur minimale au niveau des paupières. Plusieurs couches constituent le derme (**Figure 2**).

[2] Cellules du système immunitaire qui font partie du système réticulohistiocytaire et qui présentent dans certaines conditions, comme leur nom l'indique, des dendrites (prolongements cytoplasmiques).

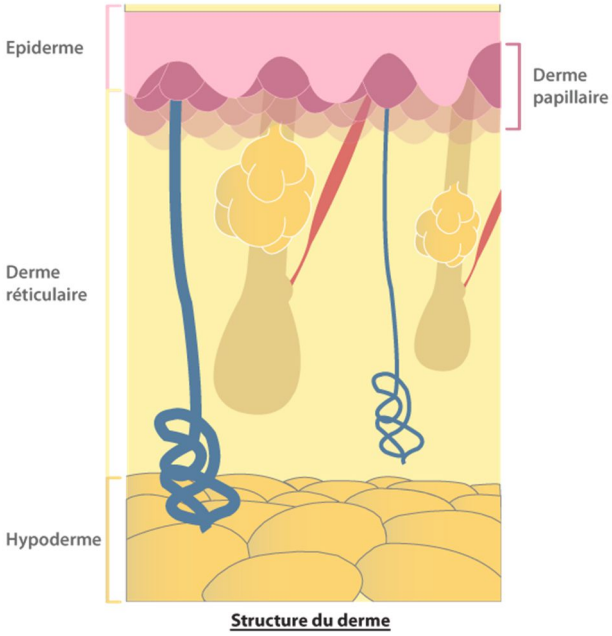


Figure 2 : Structure du derme

Source : ComesticOffice (http://www.cosmeticofficine.com/)

Le derme papillaire est situé juste sous l'épiderme. Il est composé de nombreuses excroissances qui contiennent de nombreux vaisseaux microscopiques. Cette zone est également très riche en fibres de collagène et d'élastine, lui conférant un caractère élastique, compressible et extensible qui permet de soutenir l'épiderme.

Le derme réticulaire est la partie la plus étendue du derme. Il est moins dense en fibroblastes et en cellules de défense. C'est dans cette partie du derme que se trouve la partie fonctionnelle des principales glandes de la peau (glandes sébacées et sudoripares) ainsi que la racine des poils ou des cheveux.

Le derme profond fait la transition avec l'hypoderme. Le réseau fibreux y est plus lâche et des cellules graisseuses, les adipocytes, commencent à s'y trouver.

Très riche en vaisseaux sanguins, le derme sert de couche nourricière à l'épiderme. Les nutriments quittent les artérioles et traversent la barrière qui sépare derme et épiderme, appelée jonction dermo-épidermique. Ils passent ensuite dans les kératinocytes et dans les autres cellules de l'épiderme.

1.1.3 L'hypoderme

L'hypoderme constitue la couche la plus profonde de la peau. Il varie en épaisseur selon l'individu et contient des graisses, du tissu conjonctif, ainsi que des vaisseaux et des nerfs plus épais que ceux retrouvés dans le derme. Cette couche contribue au stockage des graisses, à la régulation de la température de la peau et du corps, et à l'absorption des chocs. (1)

1.2 Biologie des mélanocytes

Caractéristiques générales

Les mélanocytes sont des cellules dérivant de la crête neurale et dont la fonction principale est de produire de la mélanine, le pigment qui détermine la couleur de la peau et des cheveux (2). Ils sont situés dans la couche basale de l'épiderme, à la jonction dermo-épidermique, et dans les follicules pileux ; ils se trouvent également dans d'autres zones anatomiques telles que l'oreille interne, l'œil et les méninges. Les mélanocytes sont caractérisés par un noyau ovoïde, un cytoplasme clair, et par la présence de mélanosomes, les organelles spécifiques contenant le pigment mélanique.

Mélanine et mélanogenèse

La mélanogenèse est le processus permettant la production de mélanine, produite dans les mélanosomes selon une suite de réactions enzymatiques (2,3). Sa biosynthèse débute par la L-tyrosine, qui est hydroxylée par l'enzyme tyrosinase pour former la L-dihydroxyphénylalanine (DOPA). La DOPA est ensuite oxydée en dopaquinone, qui à son tour peut être transformée en eumélanine ou en phéomélanine, les deux types de pigments mélaniques (**Figure 3**). L'eumélanine donne une pigmentation marron-noire et prédomine chez les individus à peau foncée, tandis que la phéomélanine a une coloration jaune-orangée et se retrouve principalement chez les Caucasiens.

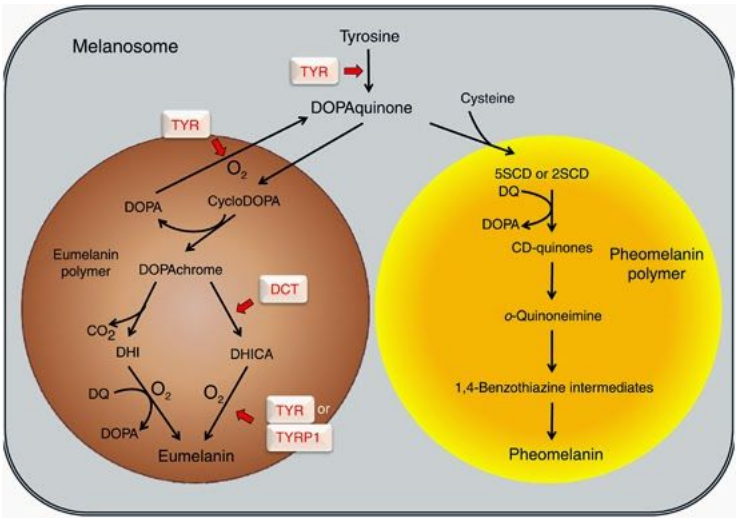


Figure 3 : Les étapes de la synthèse de la mélanine

Source : BIOSPECTRUM (http://biospectrum.com/)

Les mélanosomes se différencient en quatre étapes correspondant à leur niveau de mélanisation. Lorsque ces mélanosomes sont entièrement remplis de mélanine, ils vont quitter le corps cellulaire et être transférés via les dendrites aux kératinocytes voisins (**Figure 4**). Bien que le nombre de mélanocytes soit identique chez tous les individus, quel que soit leur groupe ethnique, l'hétérogénéité des phénotypes cutanés est liée au taux de distribution des mélanosomes entre les mélanocytes et les kératinocytes de l'épiderme. Il a été montré qu'un mélanocyte interagit avec environ 36 kératinocytes, pour former une unité épidermique de mélanisation (UEM) (4). La couleur de la peau est génétiquement déterminée par la taille, le stade de maturation et la quantité des mélanosomes, qui sont plus gros, plus mélanisés et plus nombreux chez les peaux foncées que chez les peaux claires (2,3).

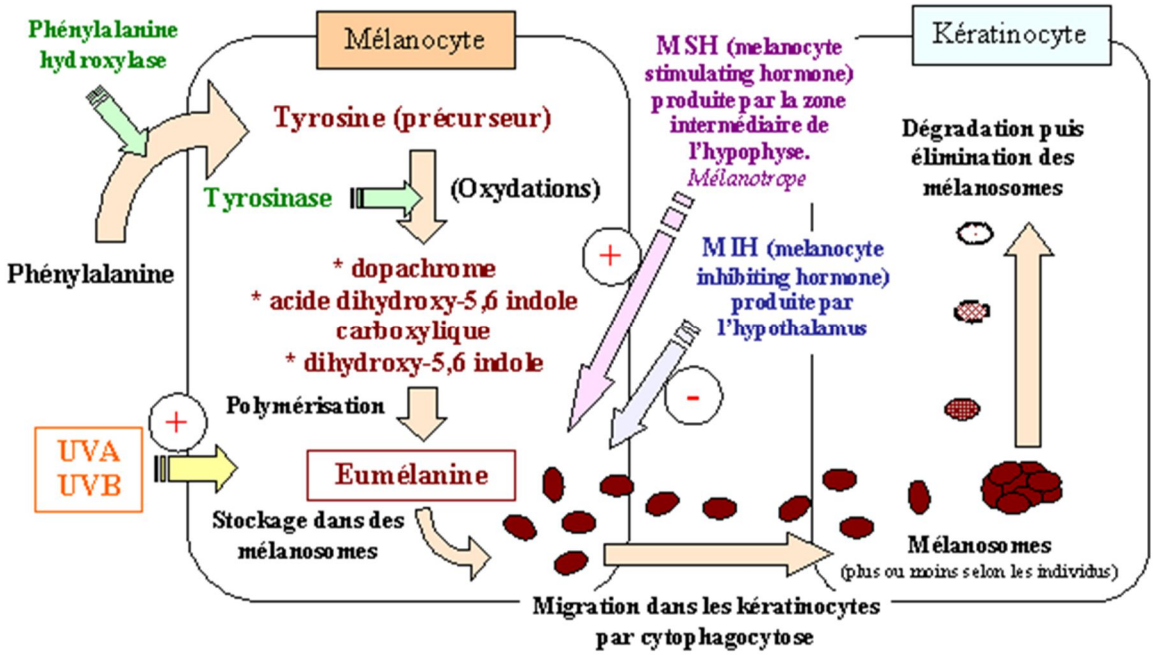


Figure 4 : Schéma simplifié de la mélanogénèse

Source : Medicopedia – Distionnaire médical (http://www.dictionnaire-medical.net)

Alors que les kératinocytes ont une capacité de régénération élevée, celle des mélanocytes est faible. Compte tenu de leur rôle essentiel dans la protection contre les effets nocifs des rayonnements UV, la survie des mélanocytes est essentielle pour éviter les tumeurs cutanées telles que le mélanome. La mélanogenèse est controllée génétiquement et régulée par des mécanismes complexes impliquant des facteurs de transcription, des voies de transduction de signal intracellulaire, des substrats mélanogéniques et des hormones, en particulier les mélanocortines et les hormones sexuelles (5).

Les UV induisent des lésions de l'ADN, appélées dimères de pyrimidines, dont la réplication peut être mutagène et à l'origine du développement tumoral (6,7). Ces lésions de l'ADN vont provoquer la stabilisation du suppresseur de tumeur p53, qui protège notre organisme soit en contribuant à l'élimination des lésions de l'ADN, soit en participant à l'élimination des cellules potentiellement tumorales. La stabilisation de la p53 va activer la transcription du gène *POMC*, codant pour l'hormone α-MSH (*α-melanocyte stimulating hormone*), l'adrénocorticotropine (ACTH) ainsi que la β-endorphine (8–10).

L'α-MSH, sécrétée en plus grande partie par les kératinocytes, se fixe au récepteur MC1R (*melanocortin receptor*), ou récepteur de la mélanocortine de type 1, présent à la surface des mélanocytes (9,11,12) (**Figure 5**). Ceci conduit à l'augmentation du niveau d'AMPc et à l'activation du facteur de transcription MITF (*microphtalmia-associated transcription factor*) qui va activer la transcription du gène de la tyrosinase (13), ce qui conduit à la production d'eumélanines, conférant ainsi une pigmentation plus foncée (9,14). Des mutations dans le gène *MC1R* produisent le phénotype « cheveux roux » et sont associées à un risque accru de cancers cutanés (12). Par ailleurs, la sécrétion de β-endorphine pourrait contribuer à la recherche de bien-être procuré par l'exposition solaire (9,15,16).

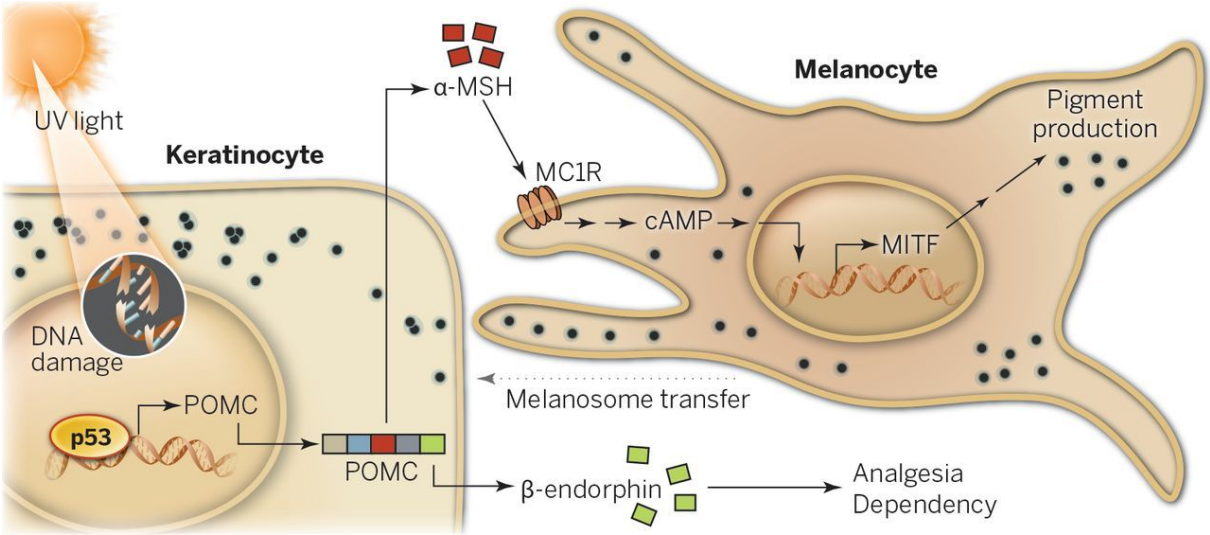


Figure 5 : Rôle de p53 dans la pigmentation cutanée

Source : J Lo & D Fisher, 2014 (9)

1.3 Cancers cutanés

Il existe trois grands types de cancers de la peau : le mélanome, le carcinome basocellulaire (CBC) et le carcinome épithélial ou spinocellulaire (CSC), se développant tous dans l'épiderme. Le mélanome se développe à partir des mélanocytes, le CBC à partir des cellules basales et le CSC à partir des cellules de la couche épineuse (**Figure 6**).

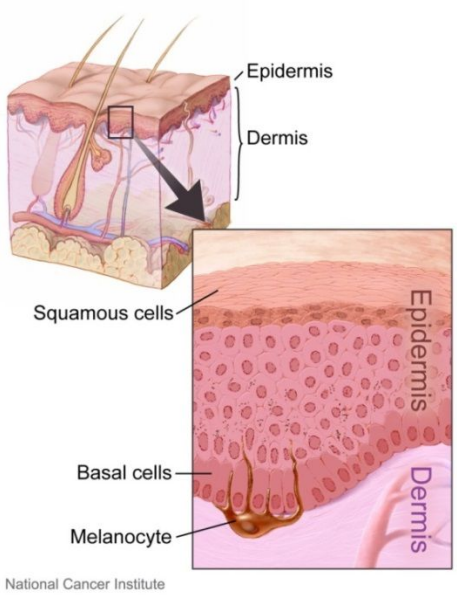


Figure 6 : Représentation des différentes cellules pouvant développer un cancer cutané

Source : National Cancer Institute. Anatomy of the skin. (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Layers_of_the_skin.jpg)

1.3.1 Les carcinomes cutanés

Les carcinomes cutanés (CBC et CSC) sont les néoplasmes[3] les plus fréquents dans les populations de peau blanche.

Les CBC se développent à partir des kératinocytes épithéliaux de la couche basale de la peau. Bien qu'il s'agisse du cancer cutané le plus fréquent dans la population caucasienne (80 % des carcinomes cutanés et 75 % des cancers cutanés diagnostiqués), il est également le moins agressif (17). En effet, contrairement aux autres types de cancers cutanés qui peuvent franchir la membrane basale et envahir d'autres parties du corps (métastases), le CBC se développe uniquement localement. Les CBC se développent souvent sans lésions antérieures, contrairement aux CSC.

Les CSC représentent environ 16 % des cas de cancers cutanés et se développent dans les couches plus superficielles comparés aux CBC (17). Ils ont une évolution rapide, ainsi qu'un pouvoir invasif local, régional et général. On estime leur taux métastatique entre 3 et 10 %, selon la localisation de la tumeur, la taille, la différenciation cellulaire et les conditions médicales sous-jacentes. Ainsi, les CSC causent la majorité des décès dus aux carcinomes cutanés.

Diagnostic clinique

Les signes cliniques importants de carcinome cutané incluent des changements dans la taille, la forme, la couleur ou la texture d'une lésion préexistante de la peau ou l'apparition d'une nouvelle croissance sur la peau (17). Les changements qui se produisent sur quelques jours ne sont généralement pas un cancer, mais les changements qui progressent sur un mois ou plus devraient être évalués par un professionnel de santé.

Site anatomique

Environ 80 % des carcinomes cutanés apparaîssent sur des zones exposées au soleil, comme le visage, la tête, le cou et le dos des mains. Au niveau de la tête, les zones les plus touchées sont le nez, le cuir chevelu, les paupières, les oreilles et les lèvres. Dans la plupart des cas, l'exposition aux rayonnements UV joue un rôle prépondérant dans la pathogénèse du carcinome cutané, mais d'autres zones du corps non fréquemment exposées peuvent également être touchées. Le CBC n'apparaît jamais sur les muqueuses, contrairement au CSC. (18)

Types histologiques de CBC

Il existe 4 sous-types histologiques principaux de CBC.

Le **CBC nodulaire** est une tumeur ferme, bien limitée, lisse. C'est la forme la plus fréquente (60 % des cas). Il se présente comme une papule ou un nodule lisse, translucide, grisâtre et télangiectasique[4] constituant la lésion élémentaire ou perle. Ce type de CBC présente une progression lente, mais s'il n'est pas traité, il peut envahir des zones critiques du nez ou du cou, augmentant la morbidité liée à ce cancer. (18)

[3] Tissu qui se construit de façon anormale. On emploie généralement ce terme pour désigner une tumeur.
[4] La télangiectasie est la dilatation de petits vaisseaux cutanés, formant de fines lignes rouges, parfois violettes, d'une longueur allant de quelques millimètres à quelques centimètres.

Le **CBC superficiel** représente la deuxième forme la plus courante de CBC et apparaît plus fréquemment au niveau du tronc et des membres. Cette lésion, affectant principalement les sujets jeunes, se présente comme une plaque rouge plane, bien limitée, est parfois recouverte de petites squames ou de croûtes et peut être ulcérée. Le CBC superficiel a tendance à se développer latéralement et peut causer de sérieux dommages au niveau des tissus et des organes avoisinants s'il n'est pas traité. (18)

Le **CBC infiltrant** présente une couleur blanchâtre qui rend difficile le diagnostic. La chirurgie s'impose fréquemment pour ce sous-type de CBC, qui présente un risque élevé de récidive et demande un suivi particulier. (18)

Le **CBC sclérodermiforme** est plus rare (5 % des cas) et se manifeste au niveau de la région de la tête et du cou. Il se présente comme une plaque dure, brillante, mal limitée et déprimée, souvent difficile à voir en l'absence d'ulcération et qui ressemble à une cicatrice blanche. Ce type de tumeur présente un risque élevé de récidive (60 % environ) et la chirurgie est souvent nécessaire. (18)

Il existe d'autres sous-types histologiques de CBC plus rares, comme le carcinome basosquameux métatypique ou mixte, défini par l'association d'un CBC et d'un CSC, les secteurs épidermoïdes étant non clairement identifiables.

Types histologiques de CSC

Le CSC se présente sous 2 formes principales, *in situ*[5] et invasive[6], possédant des caractéristiques cliniques et histologiques distinctes. En effet, contrairement au CBC, le CSC survient très souvent à partir de **lésions précancéreuses**, les plus fréquentes étant les kératoses actiniques, la maladie de Bowen, l'érythroplasie de Queyrat et la leucoplasie. Bien que toutes ces lésions ne se transforment pas nécessairement en CSC, la majorité des CSC surviennent à partir de ces lésions et elles nécessitent donc une prise en charge thérapeutique. (18)

Parmi les formes invasives de CSC, on distingue plusieurs sous-types histologiques (18). Le **CSC invasif commun** se développe à partir d'une lésion précancéreuse de type kératose actinique et constitue la forme la plus fréquente de CSC. Ces lésions se développent exclusivement sur les zones exposées au soleil, comme la tête, le cou et l'extrémité des membres et sont caractérisées par une prolifération des kératinocytes sous la forme de gros bourgeons s'étendant sur la surface de l'épiderme. On distingue également, entre autres, les formes **invasives *de novo*** (non associé à une lésion préexistante), **épidermoïdes verruqueuses** (très bien différenciées, exophytiques[7]), **acantholytiques** (les cellules se détachent les unes des autres), **adénosquameuses** (forme mixte) et **desmoplastiques** (stroma fibreux abondant).

Facteurs pronostics du CBC

Le risque évolutif du CBC est surtout local, avec une extension progressive en surface et en profondeur pouvant atteindre les structures anatomiques de voisinage, muscle et os. Après

[5] Un cancer est dit *in situ* lorsque les cellules cancéreuses n'ont pas encore franchi la membrane basale.
[6] Un cancer est dit invasif lorsque les cellules cancéreuses ont envahi les tissus sains voisins, en franchissant la membrane basale.
[7] Se dit des lésions qui prolifèrent vers l'extérieur.

traitement, le risque est celui d'une récidive, c'est-à-dire de la réapparition d'un CBC sur la zone préalablement traitée. Le risque de métastase est très faible.

Les facteurs pronostics du CBC sont cliniques et histologiques et se mesurent par le risque de récidive et les difficultés de pratiquer un traitement adapté (Tableau 1). Les tumeurs situées sur le visage, et particulièrement sur et autour du nez, des paupières et des oreilles sont à risque élevé de récidive. Celles localisées sur le tronc ou les membres sont à risque faible et le risque est intermédiaire dans les autres localisations (19). Les CBC de plus de 6 mm sur les zones à haut risque de récidive, de plus de 1 cm sur les zones à moyen risque et de plus de 2 cm dans les autres zones sont considérés comme des carcinomes à risque élevé de récidive. Une mauvaise définition des marges de la tumeur, le caractère récidivant et une immonudépression sont également associés à un risque élevé de récidive.

Le type histologique a également une signification pronostique importante. Les formes superficielles et nodulaires ont des limites souvent plus nettes que les formes sclérodermiformes et infiltrantes, dont les limites imprécises rendent l'exérèse complète d'emblée plus difficile et le risque de récidive plus élevé (19). La forme métatypique a également des taux de récidive plus élevés. Enfin, une invasion périnerveuse est de mauvais pronostic.

Tableau 1 : Facteurs pronostics du CBC

Facteur pronostique	Bas risque	Haut risque
Localisation/taille	Zone L < 20 mm Zone M < 10 mm Zone H < 6 mm*	Zone L ≥ 20 mm Zone M ≥ 10 mm Zone H ≥ 6 mm
Limites de la tumeur	Bien définie	Mal définie
Récidive	Non	Oui
Immunodépression	Non	Oui
Site de radiothérapie	Non	Oui
Sous-type histologique	Nodulaire, superficiel	Sclérodermiforme, micronodulaire, mixte infiltrant
Extension périneurale	Non	Oui

* Certaines localisations constituent un facteur de mauvais pronostic quelle que soit la taille dans certaines situations cliniques ; zone H : région H de la face (région centrofaciale, paupières, sourcils, régions péri-orbitaires, nez, lèvres, menton, mandibules, régions pré et postauriculaires, tempes, oreilles), organes génitaux, mains, pieds ; zone M : joues, front, cuir chevelu, cou ; zone L : tronc et membres.

Source : National Comprehensive Cancer Network. Non melanoma skin cancer. Jenkintown: NCCN; 2003.

Facteurs pronostics du CSC

Globalement, les CSC sont de bon pronostic, avec une mortalité faible. Les risques évolutifs sont la récidive et la dissémination métastatique. Cette dernière est généralement le fait de tumeurs négligées ou multi-récidivantes. Néanmoins, le risque de métastases est plus élevé lorsque la tumeur est localisée dans les muqueuses.

Les facteurs pronostics du CSC sont cliniques et histologiques (Tableau 2). Une forme récidivée, une infiltration en profondeur (adhérence au plan profond), une immunodépression et des signes neurologiques d'invasion sont des facteurs de mauvais pronostic, ainsi que la localisation et la taille de la tumeur. En effet, les CSC situés sur le tronc et les membres sont à faible risque, tandis que ceux

situés sur la partie centrofaciale, les oreilles, les tempes, les organes génitaux, les muqueuses et les zones palmo-plantaires sont à risque évolutif élevé. Une taille de plus de 2 cm sur la zone à bas risque et de plus de 1 cm sur la zone à haut risque est également un facteur de mauvais pronostic.

Les facteurs histologiques du pronostic sont le type histologique, le degré de différenciation cytologique, l'épaisseur et la profondeur de la tumeur et l'invasion péri-nerveuse (**Tableau 2**). La présence d'un seul facteur clinique ou histologique de mauvais pronostic conduit à considérer le CSC comme étant à risque significatif de récidive ou de métastase.

Tableau 2 : Facteurs pronostics du CSC

Critères	Groupe 1 : à faible risque	Groupe 2 : à risque significatif
Cliniques		
Primitif vs récidive	Primitif	Récidive
Degré d'infiltration clinique	absence	adhérence au plan profond
Symptômes neurologiques d'envahissement	Non	Oui
Statut immunitaire	Immunocompétent	Immunodéprimé
Taille (diamètre) en fonction de la localisation	< 10 mm en zone R+ < 20 mm en zone R-	≥ 10 mm en zone R+ ≥ 20 mm en zone R-
Anatomo-pathologiques		
Envahissement péri-nerveux	Non	Oui
Degré de différenciation cellulaire	Bon	Moyen à indifférencié
Formes histologiques	CEC commun, verruqueux, fusiforme (hors zone irradiée), mixte ou méta typique	CEC desmoplastique > muco-épidermoïde > acantholytique
Profondeur (niveau de Clark) et Epaisseur tumorale	Niveau ≤ III Epaisseur ≤ 3 mm	Niveau ≥ IV Epaisseur > 3 (ou 4 ou 5) mm

Zone à risque (R+) : zones péri-orificielles (nez, lèvre, oreille externe, paupière) et le cuir chevelu ; zones non insolées (périnée, plante des pieds, ongle) ; radiodermite, cicatrice de brûlure, inflammation ou ulcère chroniques.
Zone à risque bas (R-) : autres localisations de l'extrémité céphalique, du tronc et des membres.

Source : Carcinome épidermoïde cutané (carcinome spinocellulaire) : recommandations de pratique clinique pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Société Française de Dermatologie. 2009

1.3.2 Le mélanome cutané

Le mélanome cutané, ci-après désigné « mélanome », ne représente que 4 % des cancers cutanés diagnostiqués (17). Pourtant, il est à l'origine de 80 % des décès liés à ce type de tumeurs (20). En effet, bien qu'il soit de bon pronostic s'il est détecté à un stade précoce, un diagnostic tardif réduit considérablement les chances de guérison car ce cancer est à fort potentiel métastasique.

Le mélanome peut aussi apparaître dans la muqueuse d'un organe (par exemple la bouche, les cavités nasales, la gorge, le vagin, l'anus) mais ces tumeurs sont rares et histologiquement différentes du mélanome cutané.

Diagnostic clinique

Dans 25 % des cas, le mélanome ne se développe pas *de novo* mais à partir d'un grain de beauté, ou nævus, préexistant (21). Le diagnostic clinique du mélanome repose sur l'analyse des signes cliniques d'une lésion, le plus souvent pigmentée. La règle ABCDE (Asymétrie, Bords irréguliers, Couleur hétérogène, Diamètre supérieur à 6 mm, Évolution) aide le clinicien dans son diagnostic (**Figure 7**).

Cette étape d'observation est complétée par une étude anatomopathologique après exérèse complète. Les signes cliniques peuvent être différents suivant le type histologique du mélanome (voir ci-dessous).

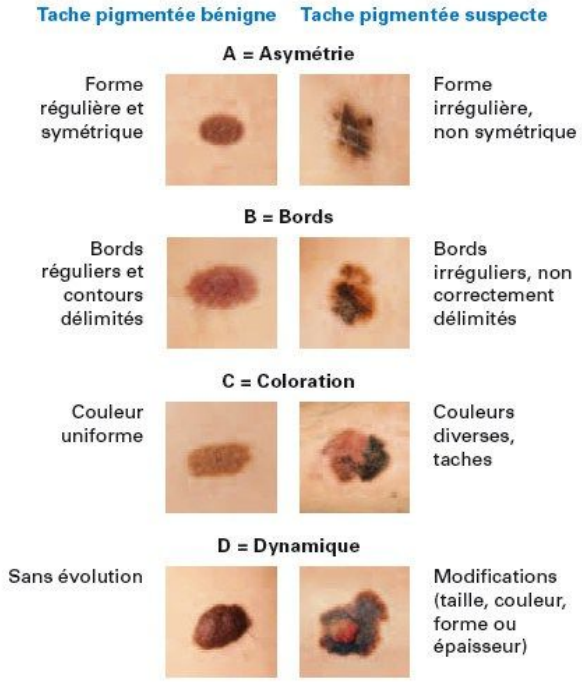


Figure 7 : La règle ABCDE pour identifier un mélanome

Source : Centre de dermatologie de Cornavin (http://www.dermatologiegeneve.ch/?lang=en)

Site anatomique

Le site anatomique du mélanome varie selon le sexe. Chez les hommes, la plupart des mélanomes sont localisés au niveau du tronc, notamment dans le dos, tandis que chez les femmes, la plupart des mélanomes sont localisés sur les membres inférieurs (22). Les proportions de mélanomes localisés au niveau de la tête et du cou et des extrémités supérieures sont similaires dans les deux sexes. Cette distribution de localisation a été retrouvée dans la plupart des populations de peau blanche caucasienne comme l'Europe, les États-Unis et l'Australie (11–14).

Néanmoins, la distribution de la localisation du mélanome varie selon l'âge. La proportion de mélanomes localisés au niveau du tronc et des extrémités inférieures diminue avec l'âge, alors qu'on observe une augmentation des mélanomes localisés dans les régions de la tête et du cou chez les patients plus âgés (27,28). Ainsi, près de 80 % des mélanomes chez les sujets de plus de 80 ans apparaîssent dans les régions de la tête et du cou (27).

Types histologiques

On distingue quatre principaux types histologiques de mélanome.

Le **mélanome à extension superficielle** (MES) est le sous-type histologique le plus fréquent ; il représente environ 70 % des cas. Il est associé à des expositions intermittentes au soleil et est principalement retrouvé sur le dos chez les hommes, ou sur les jambes chez les femmes (29). Le MES

ressemble à une tache pigmentée brunâtre de couleur hétérogène, légèrement épaisse, à bordure irrégulière mais nette, pouvant atteindre parfois plusieurs centimètres. Parfois, le centre de la lésion est le lieu d'une dépigmentation (30).

Le **mélanome nodulaire** (MN), représentant 10 à 15 % des cas, est situé en général sur le tronc et a une croissance rapide (29). Ce mélanome se présente comme un nodule bleuté-noirâtre ou parfois achromique et il peut être le siège d'une ulcération centrale (22).

Le **mélanome sur lentigo malin** (MLM) représente 5 à 10 % des cas et survient sur les sites exposés au soleil de manière chronique essentiellement chez les personnes âgées (29). Le MLM est la lésion qui succède au lentigo malin (LM), qui est assimilé à un mélanome *in situ*. Histologiquement, le MLM est caractérisé par une augmentation de mélanocytes atypiques pouvant former des agglomérats ou rester à l'état isolé (22). Il se présente sous la forme d'une tache brune claire plane et mal délimitée (30).

Enfin, le **mélanome acro-lentigineux**, beaucoup plus rare chez les sujets caucasiens (moins de 5 %), est présent sur les paumes des mains, les plantes des pieds, ou sous les ongles. Il est le mélanome le plus fréquent dans les populations noires et asiatiques. Il se caractérise par une vaste plage pigmentée hétérogène aux bords mal délimités (30).

Facteurs pronostics

Les facteurs histologiques sont très informatifs quant à la progression et au pronostic du mélanome.

L'épaisseur de la tumeur, ou **indice de Breslow**, est le facteur pronostic le plus important du mélanome, et le critère majeur d'un diagnostic précoce. En effet, l'indice de Breslow est inversement associé à la survie du mélanome (31). Cependant, malgré cette forte corrélation inverse, il n'est pas exclu qu'une tumeur fine puisse récidiver ou métastaser. En Europe de l'Ouest comme en Australie et aux États-Unis, on observe une diminution de l'épaisseur des tumeurs au diagnostic depuis les années 1970 (32–37) (**Figure 8**). L'épaisseur de la tumeur au moment du diagnostic semble également dépendre de l'âge, avec des tumeurs de plus en plus épaisses avec l'âge (36).

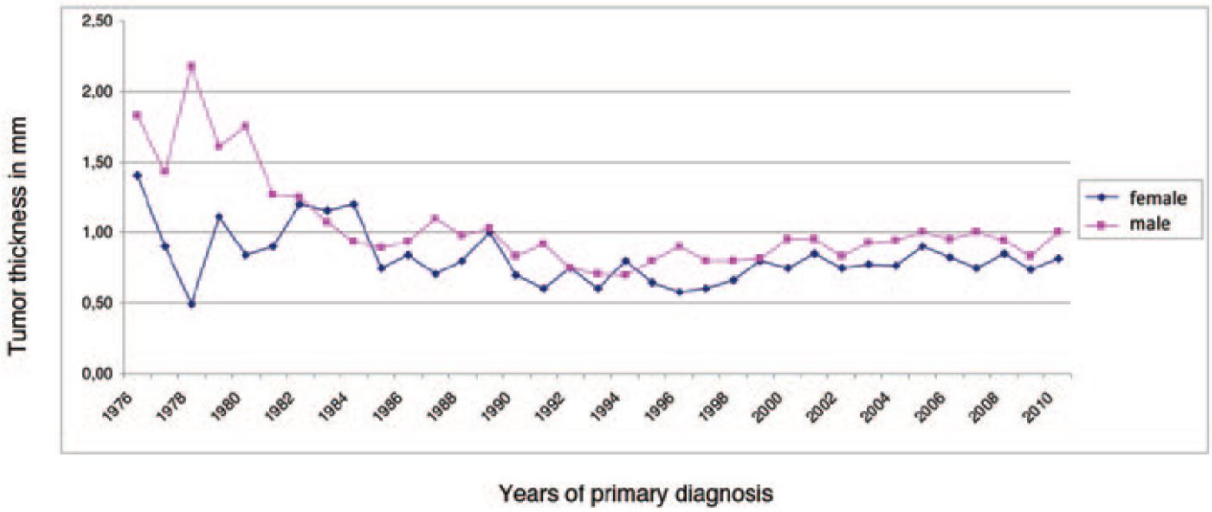


Figure 8 : Evolution de l'épaisseur de la tumeur entre 1976 et 2010 - Registre central du mélanome malin (Central Malignant Melanoma Registry, CMRR) de la Société allemande de dermatologie

Source : Leiter *et al*. 2014 (36)

En 1969, Clark *et al.* ont suggéré une classification des mélanomes allant de I à V selon le degré d'invasion de la tumeur (38). Un **indice de Clark** de I correspond aux tumeurs *in situ*, tandis que les catégories II à V incluent les mélanomes invasifs. L'indice de Clark a également été associé à la survie des patients, bien que moins fortement que l'indice de Breslow.

Un mélanome est ulcéré lorsque l'épithélium est interrompu sur toute son épaisseur. Les couches profondes (derme et hypoderme) de la peau sont atteintes. La présence **d'ulcération** a été fortement associée à un mauvais pronostic et semble également être associée à des tumeurs plus épaisses et à la récurrence du mélanome. (39)

La taille de la tumeur, l'atteinte des ganglions lymphatiques et la présence de métastases sont regroupées dans le système de **classification TNM** (*Tumor, Nodes, Metastasis*) de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (40), qui permet de définir le stade du cancer (0 (*in situ*), I, II, III, IV (présence de métastase à distance)). La lettre T (comme tumeur) renseigne sur la taille de la tumeur, la lettre N (comme *node*, ou en français ganglion) indique si les ganglions lymphatiques ont été envahis et la lettre M (comme métastase) signale la présence ou l'absence de métastases. Les catégories TNM sont spécifiques à la localisation de la tumeur. Les catégories de taille, d'envahissement ganglionnaire et de présence de métastases du mélanome cutané sont présentées dans le Tableau 3, et leurs correspondances avec le stade sont présentées dans le Tableau 4. Il faut également noter que ce système de classification distingue le stade clinique (avant chirurgie, noté cTNM), du stade anatomopathologique déterminé après chirurgie (pTNM). La classification TNM détermine fortement le pronostic vital des patients (Figure 9).

Tableau 3 : Classification TNM du mélanome cutané

Classification	Epaisseur (mm)	Ulcération/mitoses
T		
Tis	Mélanome in situ	NA
T1	≤ 1	A: sans ulcération et mitoses < 1/mm² B: avec ulcération ou mitoses ≥ 1/mm²
T2	1,01-2	A: sans ulcération B: avec ulcération
T3	2,01-4	A: sans ulcération B: avec ulcération
T4	>4	A: sans ulcération B: avec ulcération

N	Nombre de ganglions métastatiques	Charge métastatique ganglionnaire
N0	0	NA
N1	1	A: micrométastase* B: macrométastase**
N2	2-3	A: micrométastase* B: macrométastase** C: métastases en transit ou satellites sans ganglions métastatiques
N3	≥ 4 ganglions lymphatiques métastatiques ou métastases en transit ou satellites avec ganglions lymphatiques métastatiques	

M	Site	LDH sérique
M0	Pas de métastase à distance	NA
M1a	Métastases à distance de la peau, du tissu sous-cutané ou d'un ganglion	Normal
M1b	Métastases pulmonaires	Normal
M1c	• Toute autre métastase viscérale • Toutes métastases à distance	Normal Elevé

NA: non appliquable; LDH: lactate déshydrogénase; TNM: tumor, node, metastase.
* Les micrométastases sont diagnostiquées avec la technique du ganglion sentinelle.
** Les macrométastases sont définies comme ganglions métastatiques cliniquement décelables et confirmés histologiquement.

Source : *American Joint Committee on* Cancer (AJCC) (7ème édition)

Tableau 4 : Correspondance entre classification TNM (7ème édition) et stade UICC

	Classification clinique*				Classification histologique**		
	T	**N**	**M**		**T**	**N**	**M**
0	Tis	N0	M0	**0**	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	**IA**	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	**IB**	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	**IIA**	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0	**IIB**	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0	**IIC**	T4b	N0	M0
III	Tout T	N>N0	M0	**IIIA**	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
				IIIB	T1-4b	N1a	M0
					T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
				IIIC	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
					T1-4b	N2c	M0
					Tout T	N3	M0
IV	Tout T	Tout N	M1	**IV**	Tout T	Tout N	M1

* Défini cliniquement et radiologiquement.
** Défini après la pathologie du ganglion sentinelle ou du curage ganglionnaire.

Source : *American Joint Committee on* Cancer (AJCC) (7ème édition)

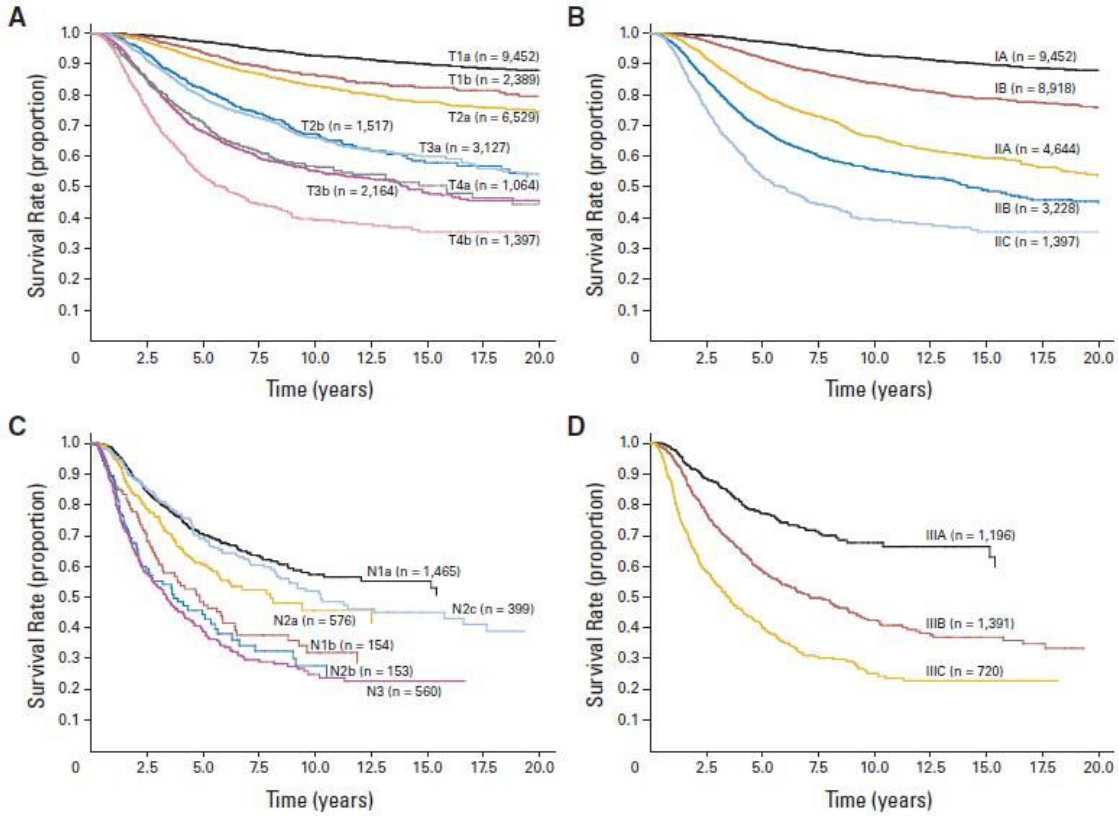


Figure 9 : Courbes de survie de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) comparant (A) les différentes catégories T, (B) les stades I et II, (C) les différentes catégories N et (D) le stade III

Source : *American Joint Committee on* Cancer (AJCC) (7ème édition)

D'autres facteurs sont importants dans la caractérisation et le pronostic des mélanomes. Il a été démontré que l'âge, la localisation sur la tête et le cou, le sexe masculin, un taux mitotique élevé et la vascularité tumorale étaient tous associés à un pronostic de mélanome aggravé. (39)

1.4 Carcinogénèse cutanée

Cette section inclut une description générale du processus de carcinogénèse, suivie par la présentation de la carcinogénèse cutanée induite par les rayonnements UV. Dans cette partie, les différentes radiations émises par le soleil et les divers effets des UV sur la peau seront décrits.

1.4.1 Processus de carcinogénèse

Le fonctionnement de l'organisme humain repose sur l'équilibre entre la production de nouvelles cellules (mitoses[8]) et la mort cellulaire (apoptose[9]). La cancérogenèse[10] correspond à une succession d'étapes, dont une phase de latence, pouvant se compter en dizaines d'années, entre l'exposition à un cancérogène[11] et l'apparition de symptômes cliniques. Ces différentes étapes peuvent se chevaucher dans le temps pour aboutir à l'apparition clinique de la maladie, due à l'accumulation de

[8] Processus de division cellulaire qui permet d'obtenir deux cellules-filles identiques à partir d'une cellule-mère.
[9] Processus normal d'autodestruction cellulaire en réponse à un signal interne (déclenché par le vieillissement ou l'altération de la cellule) programmé génétiquement par l'organisme.
[10] Ensemble de phénomènes qui conduisent à la transformation d'un tissu normal en tissu cancéreux.
[11] Qui peut provoquer le développement d'un cancer.

plusieurs mutations[12] de l'ADN (acide désoxyribonucléique). Ces mutations entraînent l'apparition de cellules qui se multiplient de façon anarchique, car elles échappent aux processus normaux de régulation de la croissance tissulaire, dont l'apoptose.

Au cours de la première étape, dite **phase d'initiation**, une mutation majeure de l'ADN se transmet de façon irréversible de cellule en cellule lors de la division cellulaire et peut persister dans l'organisme pendant de nombreuses années à l'état latent (stade hyperplasique). Lors de la deuxième phase, dite **phase de promotion**, d'autres altérations ont lieu au niveau des cellules de la lignée de la cellule initiée et aboutissent à la prolifération excessive de cellules transformées et différenciées, c'est-à-dire ayant conservé les caractéristiques du tissu d'origine. Si cette prolifération contient des cellules moins différenciées, susceptibles de se transformer en cellules cancéreuses, on parlera de lésion précancéreuse[13]. Lors de la troisième phase, dite **phase de progression**, les cellules précancéreuses acquièrent les caractéristiques d'une cellule cancéreuse en se multipliant de façon anarchique et en perdant, en partie, leur caractère différencié, formant alors une tumeur maligne *in situ*. L'évolution et la perte des processus normaux de la régulation de la croissance cellulaire peuvent entraîner la contamination des tissus voisins - on parle alors de tumeur maligne invasive – puis des tissus plus lointains *via* le passage des cellules cancéreuses dans le sang ou la lymphe – on parle alors de métastases.

Dans certains tissus épithéliaux, comme la peau, ces étapes vont correspondre à des phases successives d'hyperplasie[14] (initiation secondaire à la première mutation), de dysplasie[15] (promotion) et de progression (évolution vers un cancer *in situ* puis invasif) (**Figure 10**).

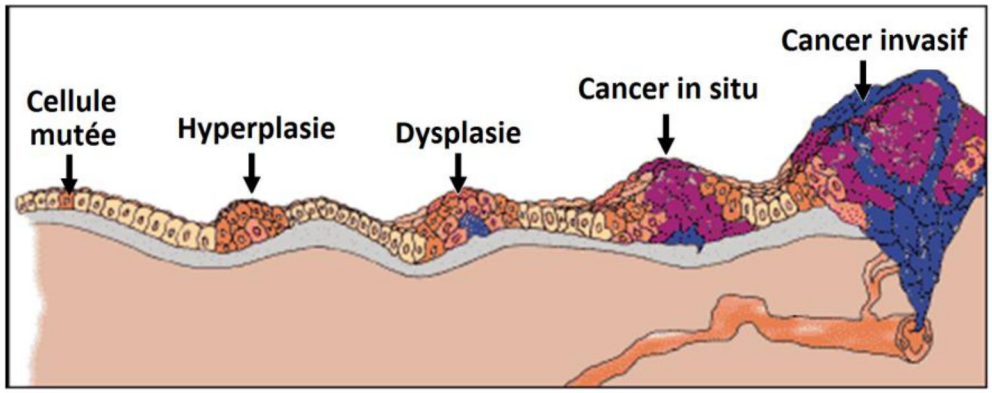


Figure 10 : Représentation de l'évolution d'une tumeur : de la mutation jusqu'au cancer invasif

Source : The biology of cancer, LaMorte WW., Boston University School of Public Health

[12] Apparition brusque, dans tout ou partie des cellules d'un être vivant, d'un changement dans la structure de certains gènes, transmis aux générations suivantes si les gamètes (cellules reproductrices) sont affectés.
[13] Altération d'un tissu ou d'un organe, due à un traumatisme ou à une maladie, qui contient des cellules anormales pouvant un jour donner naissance à une cellule cancéreuse.
[14] Anomalie de développement se caractérisant par une augmentation du nombre de cellules en gardant la même morphologie que les cellules-mères.
[15] Stade précancéreux correspondant à une prolifération de cellules épithéliales anormales et d'apparence variable. Les interactions entre les cellules sont diminuées et l'architecture du tissu désorganisée.

1.4.2 Photocarcinogénèse

Les différentes radiations émises par le soleil

Le soleil émet un rayonnement lumineux intense qui se propage sous forme d'ondes électromagnétiques et qui interragit avec la matière sous la forme de photons. L'énergie du photon est proportionnelle à la fréquence de l'onde électromagnétique et donc inversement proportionnelle à la longueur de l'onde (Figure 11).

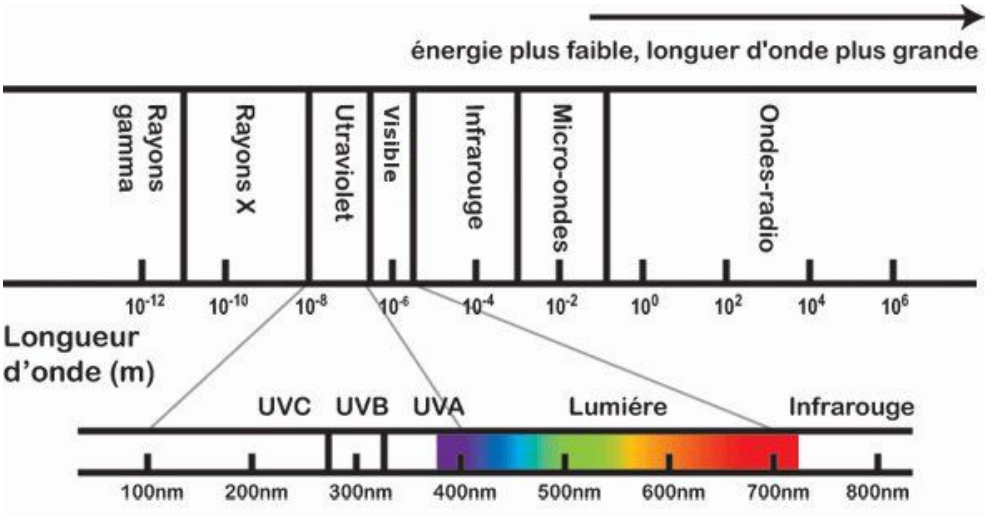


Figure 11 : Spectre électromagnétique

Source : Gouvernement du Canada.
(https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/securite-soleil/qu-est-que-rayonnement-ultraviolet.html)

Les longueurs d'ondes les plus longues, incluant les micro-ondes (10^6-10^9 nm) et les ondes radio (> 10^9 nm), sont peu énergétiques et ne présentent pas de danger sur Terre.

Tandis que les infrarouges, invisibles, transportent la chaleur, la lumière visible (400-750 nm) constitue la majeure partie des rayons émis par le soleil et permet aux humains de distinguer les formes et les couleurs (du violet au rouge).

Les rayonnements ultraviolets (UV), invisibles, de longueurs d'onde de 100 à 400 nm, sont les plus énergétiques. Selon la longueur d'onde, ils peuvent traverser la couche d'ozone et provoquer différents effets sur la santé. Les rayonnements UV sont classés en 3 catégories (41) :

- Les **UVA** (315-400 nm) ne sont pas facilement absorbés par la couche d'ozone et représentent 95 % des UV atteignant la surface de la Terre. Bien que leur énergie soit inférieure à celle des UVB, ils pénètrent dans le derme, sont responsables du vieillissement prématuré de la peau et peuvent jouer un rôle dans l'apparition de certains cancers cutanés, contrairement à ce que l'on pensait aux débuts des recherches dans ce domaine (voir ci-dessous).
- Les **UVB** (280-315 nm) sont en grande partie arrêtés par la couche d'ozone et représentent 5 % des UV atteignant la surface de la Terre. Ils sont responsables de la plupart des coups de soleil, et sont impliqués dans l'apparition des cancers cutanés.

- Les **UVC** (100-280 nm) sont les plus dangereux, mais ils sont totalement absorbés par la couche d'ozone et n'atteignent pas la surface de la Terre.

Enfin, les rayons gamma et X (< 100 nm) sont les plus agressifs. Ces radiations, dites ionisantes ou radioactives, sont heureusement stoppées par l'atmosphère terrestre, sans quoi aucune vie ne serait possible sur Terre.

Effets des UV sur la peau

Le coup de soleil et le bronzage sont les réponses à court terme observées sur la peau lorsqu'elle est exposée aux UV. Tandis que le coup de soleil traduit une inflammation de la peau, le bronzage est en quelque sorte le système de défense de la peau face aux agressions des UV. Lorsqu'elle est exposée aux UV, la peau s'épaissit et fonce ; elle synthétise de la mélanine, produite par les mélanocytes (Chapitre I, partie 1.2, page 30). Toutefois, cette protection naturelle n'est que superficielle et n'est pas efficace pour tous les types de peau. En effet, bien que ces réactions favorisent la protection du tissu cutané, l'exposition répétée et/ou prolongée aux UV peut venir à bout des réponses cellulaires mises en place pour réparer les altérations liées aux UV et éliminer les cellules endommagées. A long terme, ces effets délétères sont à l'origine du photo-vieillissement et de la photocarcinogénèse cutanée (**Figure 12**).

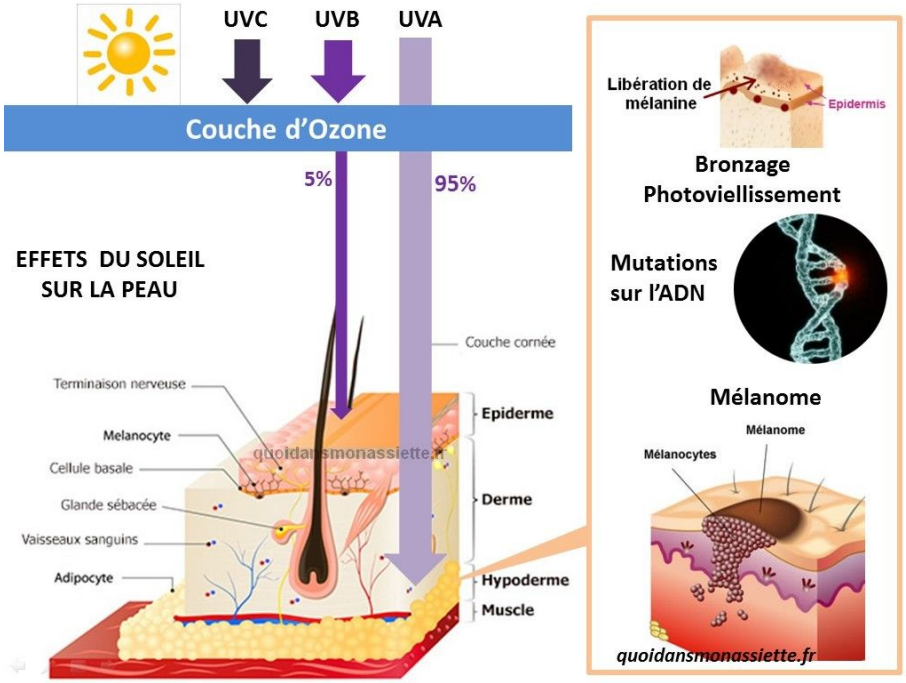


Figure 12 : Effets du soleil sur la peau

Source : Quoi dans mon assiette. (https://quoidansmonassiette.fr/pourquoi-faut-il-se-proteger-soleil-avec-creme-solaire/)

La **photocarcinogénèse cutanée** est le processus de transformation néoplasique progressive des cellules par l'exposition à la lumière naturelle ou artificielle qui aboutit à l'apparition d'un cancer cutané, soit mélanome soit carcinome. Bien que l'on ne connaisse pas avec précision les mécanismes expliquant l'effet cancérogène des UV sur la peau, on possède quelques éléments de réponse, illustrés dans la **Figure 13**.

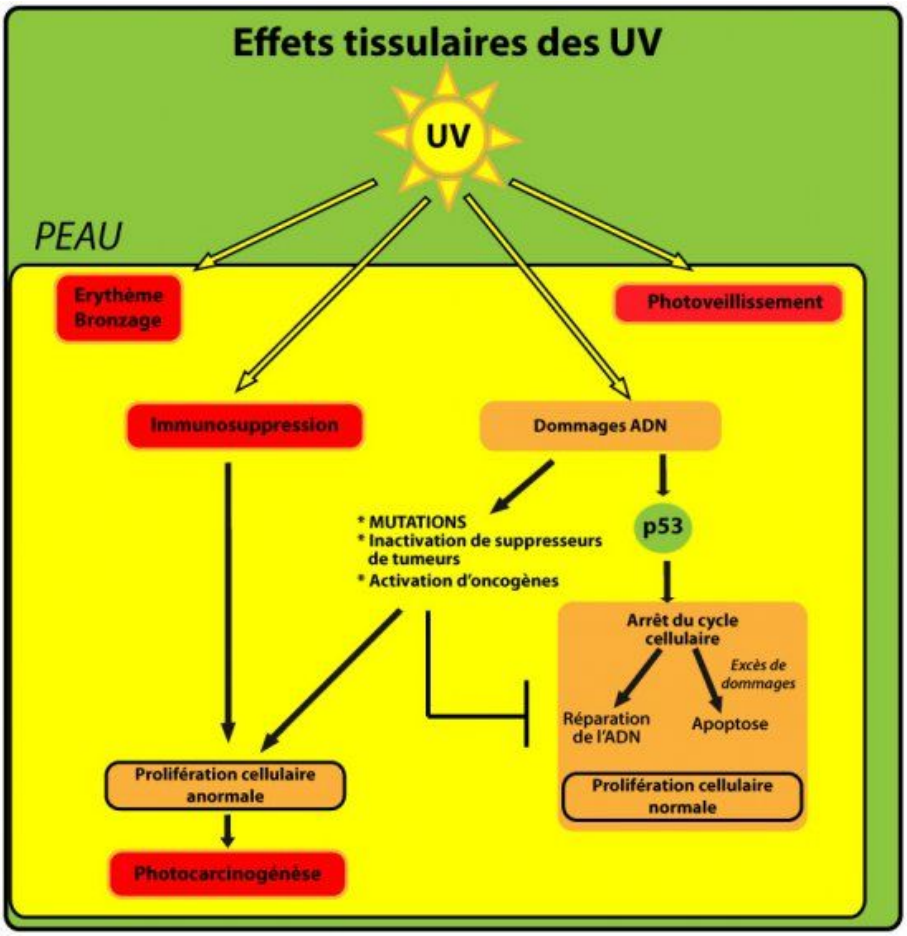


Figure 13 : Effets tissulaires des UV

Source : La biologie de la peau. (http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article74)

Les recherches ont pu montrer que les UV, au moment d'atteindre la peau, pouvaient altérer les cellules de celle-ci en brisant leur ADN, provoquant ainsi une mutation cellulaire à l'origine des cancers cutanés. Cependant, les UVA et UVB agissent *via* des mécanismes différents ; la profondeur de la pénétration des rayons UV dans la peau dépend de leur longueur d'onde, les UVB pénétrant uniquement l'épiderme et les UVA l'épiderme mais également le derme (**Figure 12**). Tandis que la longueur d'onde de la lumière associée aux rayons UVB est absorbée par des bases d'ADN hétérocycliques[16], ce qui permet aux UVB d'affecter directement l'ADN, les rayons UVA n'atteignent pas directement l'ADN.

En effet, la longueur d'onde maximale d'absorbance de l'ADN se situe entre 245 et 290 nm. Ainsi, l'ADN absorbe les UVC et, dans une moindre mesure, les UVB, fournissant l'énergie nécessaire à la liaison covalente de pyrimidines[17] adjacentes. Cette liaison peut se faire de deux manières différentes, amenant la génération des deux principaux types de dommages photo-induits : les dimères cyclobutyliques de pyrimidines (DCP) et les photoproduits de pyrimidine (6-4) pyrimidone (6-4PP) (6,10). Une réparation incorrecte de ces lésions d'ADN conduit à des mutations dans les cellules

[16] Les hétérocycles forment une classe de composés organiques comportant un cycle constitué d'atomes d'au moins deux éléments différents. Un très grand nombre de substances naturelles sont des hétérocycles, dont les bases azotées composants de l'ADN (Adénine, Guanine, Cytosine et Thymine).
[17] Molécule azotée hétérocyclique aromatique voisine de la pyridine et comportant deux atomes d'azote.

épidermiques qui peuvent initier la carcinogénèse. Les lésions induites par les UVB génèrent des mutations génétiques typiques, telles que les transitions C → T (environ 70 % des mutations) et CC → TT (environ 10 %), appelées « mutations signatures des UVB » (6,10,42).

Les UV peuvent aussi indirectement induire des dommages à l'ADN. En effet, les UVB longs et les UVA ne sont que très faiblement, voire nullement, absorbés par l'ADN. En revanche, des études récentes suggèrent que ceux-ci induisent des dommages à l'ADN par des mécanismes indirects, médiés par la formation de radicaux libres qui altèrent les membranes et les noyaux des cellules (27–30). Ainsi, bien que les UVB et les UVA exercent leurs effets mutagènes par des mécanismes différents, ils aboutissent à la formation d'une mutation similaire, pouvant induire une carcinogénèse (42,47,48).

L'exposition de la peau aux rayonnements UV peut également conduire à une accumulation de mutations de certaines protéines à effet suppresseur de tumeur, comme la protéine p53, dans les noyaux cellulaires de la peau. Cette accumulation peut indiquer une manifestation précoce de tumorogénèse (47) (**Figure 14**). Ces suppresseurs de tumeur jouent plusieurs rôles importants dans la prévention de la photocarcinogénèse, dont la stimulation de l'apoptose[18], l'arrêt du cycle cellulaire et l'amélioration de la réparation des dommages induits à l'ADN par les UV (36). Alors que la protéine p53 contribue à la réparation et l'élimination des dommages induits par les UV, elle peut être elle-même sujette à des mutations provoquées par les UV. Le rayonnement UV a donc un double effet cancérogène car il induit des mutations de l'ADN et affecte également les effets protecteurs des suppresseurs de tumeur, comme p53 (47).

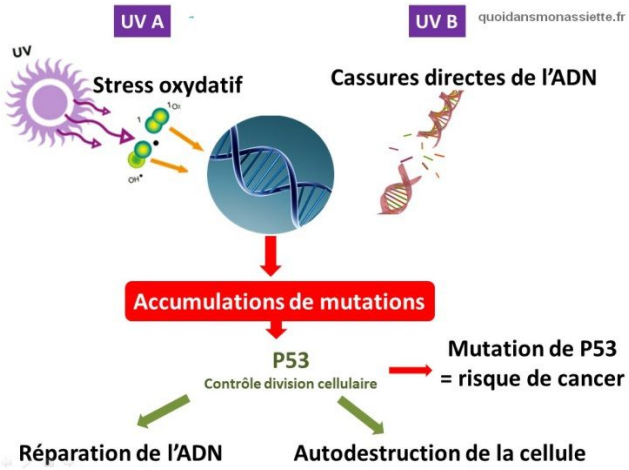


Figure 14 : Mécanismes biologiques des effets des UV sur la peau

Source : Quoi dans mon assiette.
(https://quoidansmonassiette.fr/pourquoi-faut-il-se-proteger-soleil-avec-creme-solaire/)

Les mutations du gène suppresseur de tumeur *TP53* sont impliquées dans la genèse d'une grande variété de cancers dont les carcinomes cutanés et les mélanomes (47,49). En effet, ces mutations seraient présentes dans 50 à 90 % des CSC et environ 55 % des CBC et semblent spécifiquement mutés par les rayonnements UV (36,49). D'autres gènes ont été examinés pour des mutations

[18] L'apoptose (ou mort cellulaire programmée) est le processus par lequel des cellules déclenchent leur auto-destruction en réponse à un signal.

somatiques[19] en relation avec le risque de mélanome. Parmi ceux ayant été étudiés de manière approfondie, on distingue *BRAF*, *PTEN* et *NRAS* (6,42,48,50). Ces résultats ont permis de fournir des preuves génétiques d'un effet causal majeur des UV sur le risque de cancers cutanés.

En plus des effets mutagènes, il a également été suggéré que les rayonnements UV pouvaient faciliter la carcinogénèse par immunosuppression. Alors que le mécanisme pathologique exact responsable de l'immunosuppression demeure inconnu, plusieurs facteurs ont été étudiés. Il a été montré que les rayonnements UV détériorent la fonction de la cellule présentatrice d'antigène[20], génèrent des cytokines[21] et prostaglandines[22] immunosuppressives, et promeuvent la migration des cellules de Langerhans épidermiques immatures vers les ganglions lymphatiques. (47)

En conclusion, les effets des rayonnements UV sur la peau sont multiples et complexes. Tandis que les recherches en cours permettront de mieux comprendre les mécanismes biologiques impliqués dans la photocarcinogénèse, nos connaissances actuelles sont que les UV produisent des dommages au niveau de l'ADN, des mutations génétiques, une immunosuppression, un stress oxydatif et des réponses inflammatoires, qui jouent tous un rôle central dans le photo-vieillissement de la peau et la genèse des cancers cutanés (42–44,48).

[19] Les mutations somatiques ne sont pas transmises à la descendance.

[20] Macromolécule naturelle ou synthétique qui, reconnue par des anticorps ou des cellules du système immunitaire d'un organisme, est capable de déclencher chez celui-ci une réponse immunitaire.

[21] Substances solubles de signalisation cellulaire synthétisées par les cellules du système immunitaire ou par d'autres cellules ou tissus, agissant à distance sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction.

[22] Substance dérivée des acides gras, ayant une structure biochimique commune appelée prostanoïde, naturellement produite par l'organisme et servant de médiateur dans un très grand nombre de phénomènes physiologiques et pathologiques.

2 Épidémiologie des cancers cutanés

Les cancers de la peau sont les cancers les plus fréquents chez les caucasiens et leur incidence a considérablement augmenté ces dernières décennies (36,51,52), au niveau mondial comme en France. Les statistiques majoritairement décrites dans ce chapitre sont les taux d'incidence et de mortalité des carcinomes cutanés et des mélanomes dans le monde et en France, ainsi que leur évolution au cours du temps.

2.1 Dans le monde

2.1.1 Carcinomes cutanés

Taux d'incidence

Les carcinomes cutanés représentent la forme la plus courante de cancer de la peau, et leur traitement entraîne des coûts financiers importants pour les systèmes de santé partout dans le monde (36). Selon des chiffres datant de 2011, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recense chaque année 2 à 3 millions de carcinomes cutanés dans le monde (53).

Le risque de développer un carcinome cutané au cours de sa vie a été estimé entre 28 et 33 % pour le CBC et entre 7 et 11 % pour le CSC pour un sujet né en 1994 (54). Néanmoins, l'incidence des carcinomes cutanés varie considérablement selon la zone géographique, les taux les plus élevés étant observés en Australie (> 1000 pour 100 000 personnes-années pour les CBC) et les taux les plus faibles en Afrique (< 1 pour 100 000 personnes-années pour les CBC) (55). En Europe, une étude allemande a rapporté des taux d'incidence de 129,3 pour 100 000 habitants chez les hommes et de 90,8 chez les femmes (56).

Parmi les carcinomes cutanés, le **CBC** est le plus répandu chez les personnes à peau claire au niveau mondial. Il est 4 fois plus fréquent que le CSC et apparaît plus fréquemment chez les hommes que chez les femmes (36). L'incidence du CBC a été estimée à 80,8 pour 100 000 chez les hommes et 63,3 pour 100 000 chez les femmes en Allemagne en 2004 (57). Ces taux sont 10 fois plus élevés aux États-Unis (58) et 20 fois plus élevés en Australie (59).

Le **CSC**, qui apparaît surtout chez les sujets âgés, est environ 2 fois plus fréquent chez les hommes que chez les femmes. Il a été estimé que 80 % des CSC apparaîssaient chez des sujets âgés de plus de 60 ans (58). L'incidence du CSC a été estimée à 18,2 pour 100 000 habitants chez les hommes et 8,5 pour 100 000 habitants chez les femmes en Allemagne en 2004 (57). De nouveau, les États-Unis et l'Australie montrent des taux beaucoup plus élevés.

Evolution de l'incidence

L'incidence des carcinomes cutanés est en constante augmentation (36). La tendance générale observée dans de nombreux pays suggère une augmentation d'incidence de 3 à 8 % par an (43).

En Europe, toutes les études montrent que les taux de CBC ont augmenté à un rythme similaire au cours des quatre dernières décennies, augmentant en moyenne de 20 pour 100 000 personnes-années tous les 15 ans, soit une augmentation de 5,5 % par an (**Figure 15**). Il semblerait également que l'augmentation de l'incidence soit plus marquée chez les femmes (60).

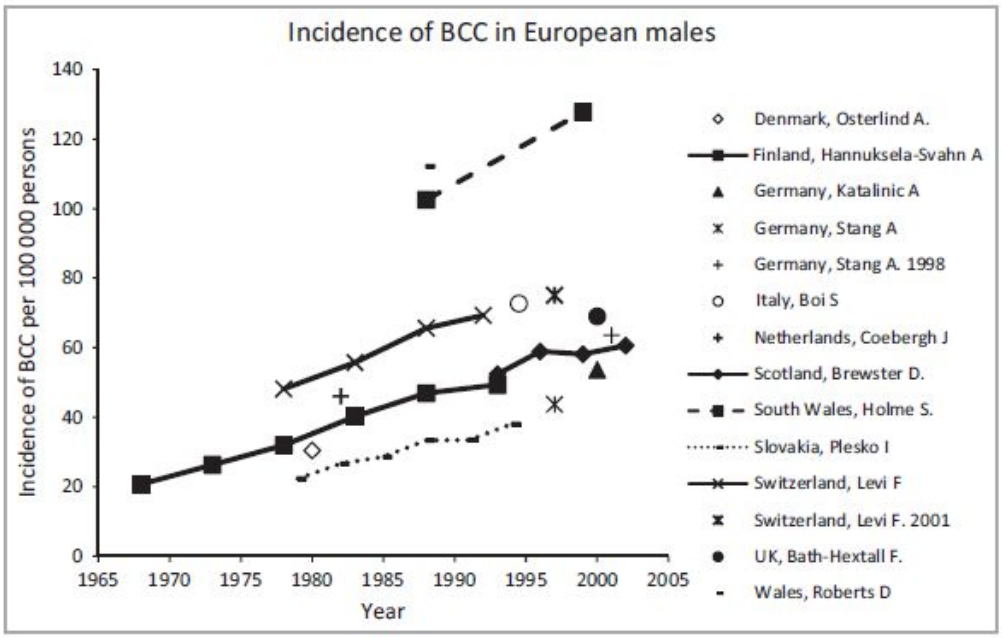


Figure 15 : L'incidence du carcinome basocellulaire (CBC) chez les hommes européens au cours du temps (taux d'incidence standardisés sur la population mondiale)

Source : Lomas *et al.* 2012 (55)

En ce qui concerne l'incidence des CSC en Europe, les études suggèrent également une augmentation, dont l'amplitude varie selon les pays. Alors que l'Angleterre rapporte les taux d'incidence les plus élevés, la Suisse a affiché la hausse la plus rapide (passant de 14 pour 100 000 habitants en 1978 à 29 pour 100 000 en 1997) (**Figure 16**).

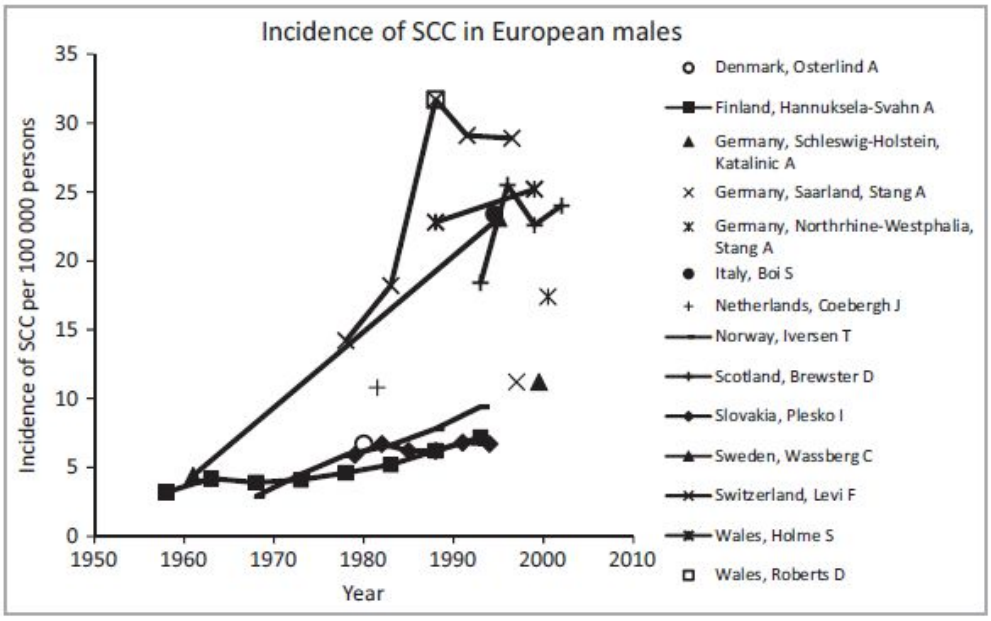


Figure 16 : L'incidence du carcinome spinocellulaire (CSC) chez les hommes européens au fil du temps (taux d'incidence standardisés sur la population mondiale)

Source : Lomas *et al.* 2012 (55)

Les taux d'incidence croissants des carcinomes cutanés sont probablement attribuables à plusieurs facteurs envionnementaux (Chapitre I, partie 3.2, page 60) : une exposition accrue aux rayonnements UV, les activités extérieures, les changements de style vestimentaire, l'augmentation de la longévité, ou encore l'appauvrissement de la couche d'ozone (36).

Taux de mortalité

Comparée à l'incidence, la mortalité liée aux carcinomes cutanés est assez faible. Le taux de mortalité ajusté sur l'âge aux États-Unis était de 0,69 pour 100 000 habitants/an entre 1969 et 2000 ; celui-ci étant 2 fois plus important chez les hommes par rapport aux femmes (61). Les taux de mortalité liés aux CBC et CSC semblent avoir diminué ces dernières décennies, aux États-Unis, en Australie et également en Europe (54,61,62).

2.1.2 Mélanome

Taux d'incidence et de mortalité

L'OMS a estimé à 250 178 (130 800 chez les hommes et 119 378 chez les femmes) le nombre de **nouveaux cas** de mélanome cutané diagnostiqués en 2015 dans le monde, soit 1,6 % de l'ensemble des cancers, tous sexes confondus, dont près de 41 % survenant en Europe (63). Le mélanome touche principalement les populations de peau blanche et son incidence varie considérablement en fonction de la situation géographique (**Figure 17**).

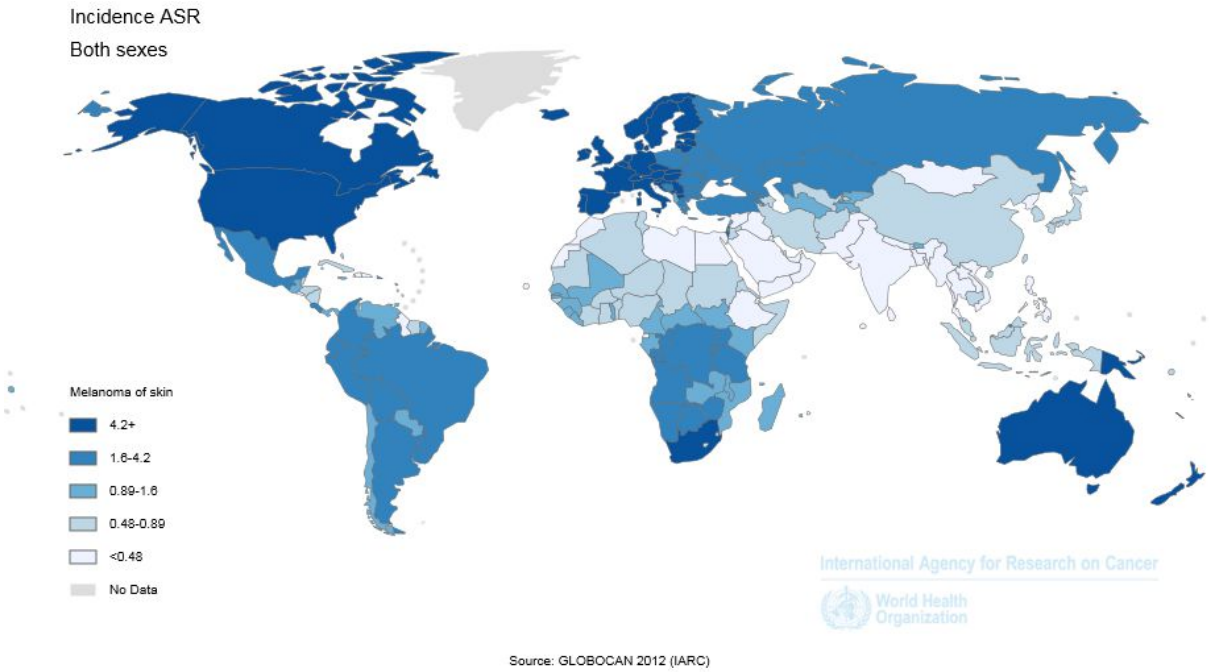


Figure 17 : Taux d'incidence du mélanome dans le monde

Source : Globocan 2012, Section of Cancer Information (63)

Les taux les plus élevés sont observés en Australie et en Nouvelle-Zélande, avec 30 à 60 nouveaux cas pour 100 000 habitants/an (64), suivis par l'Amérique du Nord et l'Europe. En Europe, les taux d'incidence les plus faibles sont observés dans le sud de l'Europe (Albanie, Bosnie-Herzégovine, Grèce, Chypre) et en Europe de l'Est (Moldavie, Roumanie, Bulgarie), les taux étant inférieurs à

5 pour 100 000 habitants. Les taux d'incidence les plus élevés sont observés dans les pays du nord de l'Europe (Norvège, Suède, Danemark), mais également en Suisse, aux Pays-Bas et en Slovénie (taux supérieurs à 15 pour 100 000 habitants) (26,65,66). Les raisons de ce gradient Nord-Sud sont multiples et incluent, notamment, une différence du type de peau, plus foncée dans les populations méditerranéennes, une différence du type et niveau d'activités récréationnelles, mais aussi un manque de diagnostic précoce et un signalement incomplet du mélanome en Europe de l'Est et du Sud (67). Le mélanome est nettement moins fréquent chez les individus à peau plus foncée, en particulier dans les populations asiatiques et africaines.

L'incidence mondiale du mélanome est légèrement plus élevée chez les hommes que chez les femmes. En 2002, les taux d'incidence normalisés selon l'âge étaient de 2,8 et de 2,6 pour 100 000 habitants/an chez les hommes et les femmes, respectivement, et les femmes avaient une meilleure survie de la maladie avec un taux de mortalité de 0,6 pour 100 000 habitants/an, contre 0,8 pour 100 000 habitants/an chez les hommes (68). Contrairement à l'Australie et aux États-Unis, l'incidence du mélanome est légèrement plus importante chez les femmes que chez les hommes en Europe (53–55).

Dans le monde, la **mortalité** par mélanome est estimée à 60 098 (34 143 chez l'homme et 25 955 chez la femme) décès en 2015, soit 0,7 % de la mortalité par cancer, tous sexes confondus, dont 38 % de ces décès survenant en Europe (63). La survie de ce cancer est supérieure chez les femmes au niveau mondial. Les taux de mortalité les plus élevés sont observés en Australie, en Amérique du Nord et en Europe (**Figure 18**). En Europe, la mortalité suit le même gradient Nord-Sud que l'incidence (**Figure 18**), avec un taux de mortalité standardisé à la population mondiale évoluant entre 0,6 (Albanie) et 4,7 (Norvège) pour 100 000 habitants chez les hommes et entre 0,3 (Malte) et 3,1 (Slovénie) pour 100 000 habitants chez les femmes.

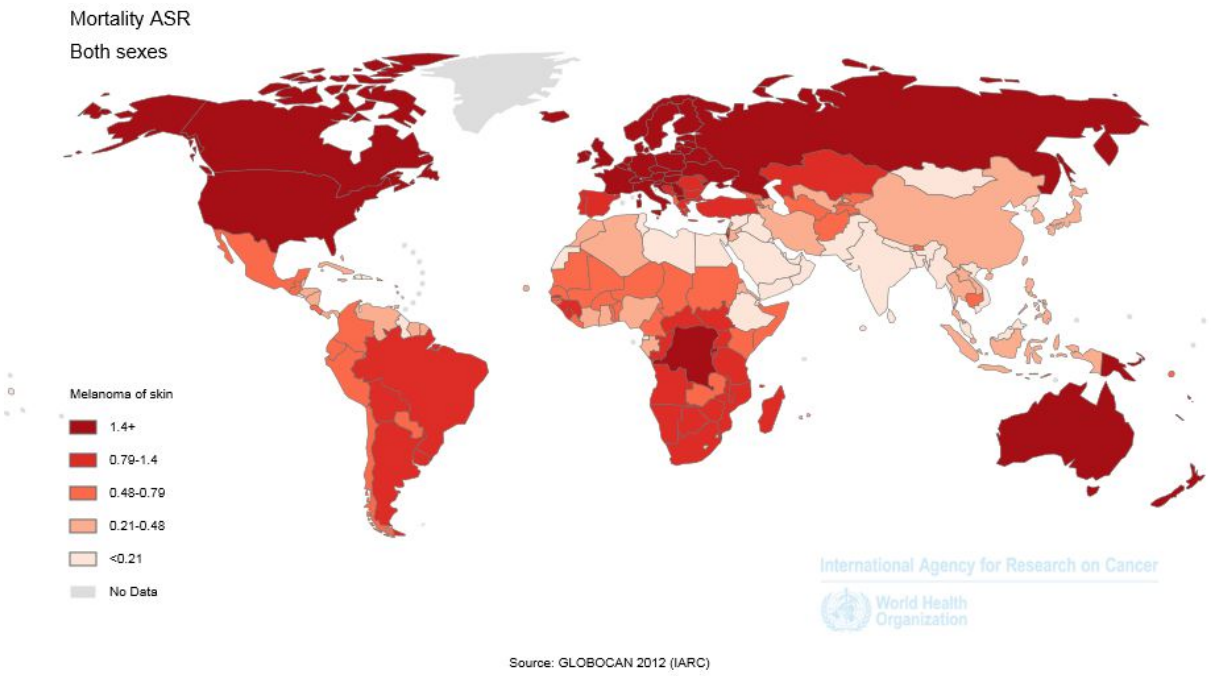


Figure 18 : Taux de mortalité du mélanome dans le monde

Source : Globocan 2012, Section of Cancer Information (63)

Les taux normalisés selon l'âge différant considérablement d'un pays européen à l'autre, les taux d'incidence et de mortalité des cohortes d'âge plus élevé dans les pays occidentaux pourraient être sous-estimés.

Evolution de l'incidence

L'incidence du mélanome a fortement augmenté ces dernières décennies au niveau mondial (56–59). L'augmentation annuelle varie selon les populations et est estimée entre 3 et 7 %, suggérant un doublement des taux d'incidence tous les 10 à 20 ans depuis 1945 (76). Le mélanome cutané est ainsi le cancer dont l'incidence a augmenté le plus rapidement dans les populations de peau blanche. En Europe, les pays scandinaves ont connu les plus fortes augmentations de l'incidence (77), suivi de l'Europe centrale et l'Europe du Sud (26,66).

Ces évolutions pourraient refléter soit un effet période, soit un effet cohorte. Un effet période reflète des modifications de l'exposition à un facteur de risque potentiel qui se produisent à des périodes particulières et qui ont une influence sur l'ensemble de la population, tous âges combinés. En revanche, un effet cohorte se produit lorsqu'une génération entière d'individus a la même exposition à un facteur de risque et que cette cohorte porte le même risque de la maladie. La plupart des études ont montré que les évolutions de l'incidence du mélanome reflètent un effet de la cohorte de naissance plutôt qu'un effet période (78–80), ce qui suggère une augmentation de l'exposition aux facteurs de risque potentiels pour la maladie avec les générations successives.

Ainsi, les changements de comportement liés à l'exposition solaire et aux activités de plein air au cours des 50 dernières années sont un facteur important pouvant expliquer l'incidence croissante du mélanome, bien qu'elle ait également été attribuée à l'apparition d'une nouvelle source d'expositions aux UV : les lampes UV (Chapitre I, partie 3.2.2, page 63). L'amélioration des moyens de

dépistage, qui résulterait en une augmentation des mélanomes diagnostiqués avec un indice de Breslow et un potentiel métastatique faibles est également une hypothèse (Chapitre I, partie 1.3.2, page 36), mais ne peut néanmoins expliquer à elle seule l'augmentation de l'incidence du mélanome (81).

Stabilisation de la mortalité

Les taux de mortalité du mélanome ont augmenté jusque dans les années 1980 dans plusieurs pays d'Europe (67), ainsi qu'en Amérique du Nord, en Australie et en Nouvelle-Zélande (82), atteignant un pic en 1988-1990. Depuis, ils semblent augmenter moins rapidement et montrent une stabilisation aux États-Unis, en Australie et dans les pays européens (67,83). Ces observations peuvent être expliquées par le succès des stratégies de prévention et par le dépistage précoce des lésions suspectées, qui conduisent à une diminution de l'épaisseur de la tumeur au moment du diagnostic et à un meilleur pronostic (25,65,83–85).

2.2 En France

La France ne dispose pas de registre national pour mesurer l'incidence du cancer sur l'ensemble du territoire. L'observation et la surveillance des cancers sont réalisées grâce à un travail de partenariat entre le réseau des registres des cancers Francim (France cancer incidence et mortalité), le service de biostatistiques des Hospices Civils de Lyon (HCL), Santé Publique France et l'Institut National du Cancer (INCa). La base de données commune aux 25 registres français regroupe des informations décrivant l'ensemble des données d'incidence et de survie collectées par les registres depuis leur création et couvre 20 à 25 % de la population française selon les types de cancers (86).

2.2.1 Carcinomes cutanés

La déclaration des nouveaux cas de CBC et CSC auprès des registres de cancers n'étant pas obligatoire en France, l'incidence des carcinomes cutanés est difficile à estimer de façon précise. Néanmoins, en France, deux registres départementaux des cancers ont systématiquement enregistré les carcinomes cutanés, respectivement depuis 1983 (Doubs) et 1991 (Haut-Rhin) (87).

Les données du registre du Doubs montrent une augmentation importante de l'incidence des deux types de carcinomes cutanés, une plus grande fréquence à âge égal chez les hommes (plus marquée pour les CSC) et une prédominance d'un facteur 3 à 6 (plus marquée chez les femmes) des CBC sur les CSC (**Tableau 5**).

Tableau 5 : Évolution de l'incidence des carcinomes basocellulaires et spinocellulaires selon le sexe entre 1983 et 2002 (données du registre des cancers du Doubs, taux standardisés sur la population mondiale/100 000 ha/an)

Période	*Carcinomes basocellulaires*		*Carcinomes spinocellulaires*	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
1983/1987	45,79	46,03	18,46	6,26
1988/1992	66,55	54,70	23,67	10,20
1993/1997	85,28	70,92	29,93	13,71
1998/2002	107,32	92,85	31,47	16,87

Source : Guillot B. Dépistage et cancers cutanés. Springer Science & Business Media; 2008. 79 p.

Les données du Haut-Rhin confirment la prédominance masculine et les tendances évolutives observées dans le Doubs, avec une augmentation de l'incidence, standardisée sur la population mondiale, de 15,8 à 22,3 cas pour 100 000 habitants chez les hommes et de 7,5 à 8,4 cas pour 100 000 habitants chez les femmes entre 1988 et 1999 (88). Ces données montrent également que l'incidence des CBC croît de manière linéaire après l'âge de 40 ans et qu'au-delà de 85 ans, l'incidence annuelle est de 863 cas pour 100 000 habitants chez les hommes et de 550 cas pour 100 000 habitants chez les femmes. D'autre part, une étude prospective en Champagne-Ardenne estime l'incidence annuelle brute du CSC à 30 cas pour 100 000 habitants (89).

2.2.2 Mélanome

Projection nationale d'incidence et de mortalité en 2015

Avec 14 325 **nouveaux cas** de mélanomes projetés en 2015, dont 51 % survenant chez les femmes, le mélanome cutané représente 3,7 % de l'ensemble des cancers incidents en France. Chez les hommes, le mélanome cutané se situe au 8ème rang des cancers incidents masculins, avec 7 083 nouveaux cas estimés, soit 3,4 % de l'ensemble des cancers incidents masculins. Chez les femmes, il se situe au 6ème rang, avec 7 242 cas estimés, soit 4,2 % des cancers incidents féminins. Le taux d'incidence (standardisé selon la population mondiale) est estimé à 13,6 pour 100 000 personnes-années chez les hommes et 13,5 pour 100 000 chez les femmes. Cette légère différence pourrait être expliquée par une vigilance accrue des femmes, démontrant la nécessité de poursuivre les efforts de dépistage et de prévention du cancer cutané, notamment chez les hommes. La survenue de ce cancer est globalement tardive : l'âge médian au diagnostic en 2012 est estimé à 64 ans chez l'homme et à 61 ans chez la femme. (86,90)

Avec 1 773 **décès** en 2015, dont 58 % survenant chez les hommes, le mélanome cutané représente 1,2 % de l'ensemble des décès par cancer en France. Chez les hommes, le mélanome cutané se situe au 10ème rang des décès par cancer masculins, avec 1 033 décès estimés, soit 1,2 % de l'ensemble des décès par cancer masculin. Chez les femmes, il se situe au 13ème rang, avec 740 décès estimés, soit 1,1 % de la mortalité par cancer féminin. Les taux de mortalité (standardisés selon la population mondiale) sont estimés à 1,7 pour 100 000 chez les hommes et à 0,9 pour 100 000 chez les femmes, soit un rapport homme/femme de 1,88. L'âge médian au décès en 2012 est de 69 ans chez les hommes et de 74 ans chez les femmes. (86,90)

Tendances nationales d'incidence et de mortalité entre 1980 et 2012

La France ne fait pas exception concernant l'augmentation d'**incidence** des mélanomes. Dans les deux sexes, l'incidence de ce cancer est en forte augmentation depuis 1980 avec toutefois un léger ralentissement de cette croissance après 2005. En effet, chez les hommes, le taux d'incidence standardisé augmente de 4,7 % par an entre 1980 et 2012 (passant de 2,5 à 10,8 cas pour 100 000 personnes-années) et, chez les femmes, de 3,2 % par an (4,0 en 1980 contre 11,0 en 2012). Cette augmentation est moins importante entre 2005 et 2012 (2,9 % et 1,7 % par an, respectivement, chez les hommes et chez les femmes) (86) (**Figure 19**).

L'évolution de la **mortalité** chez les hommes est assez semblable à celle de l'incidence, avec un ralentissement de l'augmentation entre 2005 et 2012. Chez les femmes, après une augmentation, on constate une diminution de 1,8 % par an de la mortalité sur cette dernière période (86) (**Figure 19**).

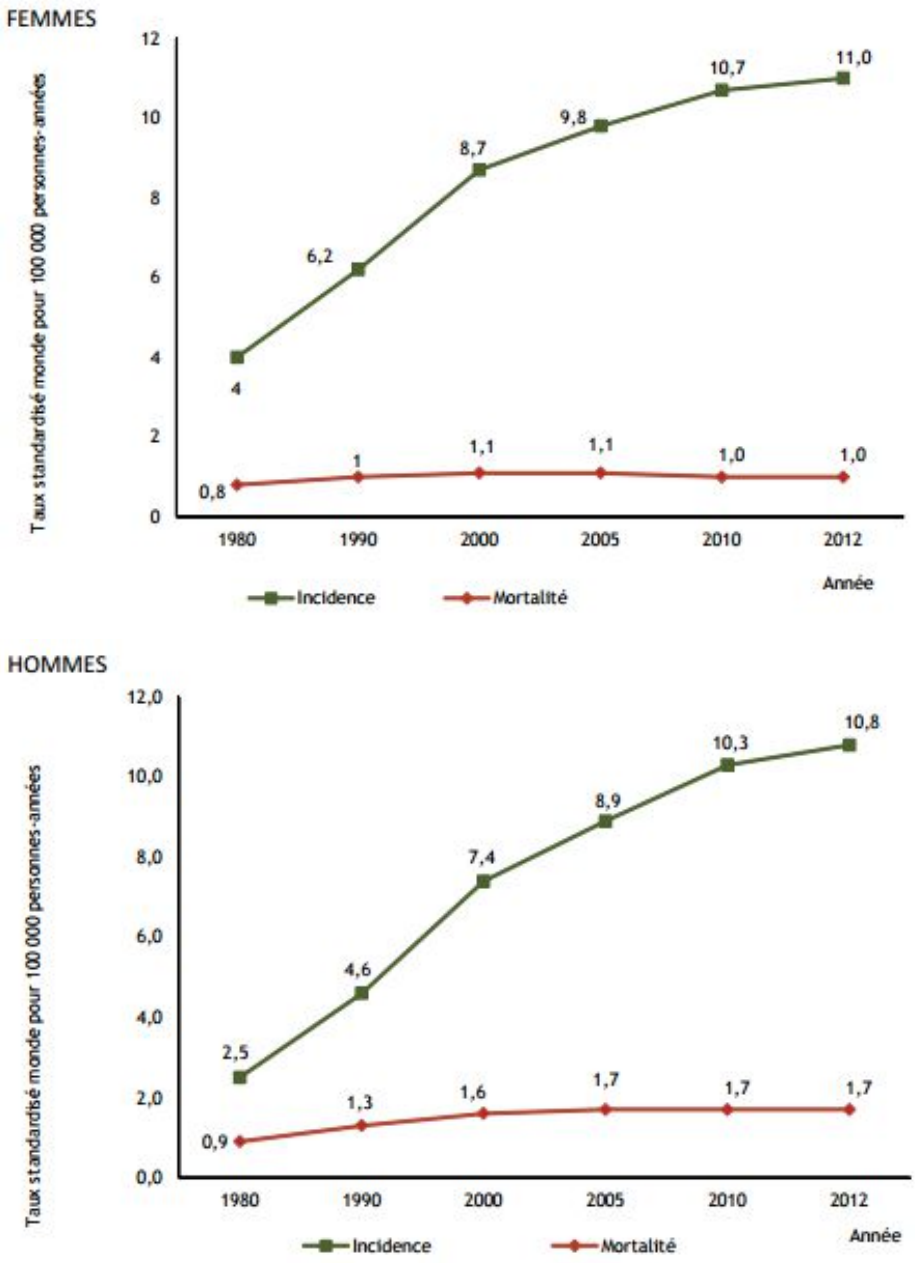


Figure 19 : Evolution des taux d'incidence et de mortalité (standardisés sur la population mondiale) du mélanome cutané de 1980 à 2012 selon le sexe

Source : Les cancers en France - Edition 2015 - Institut National Du Cancer (http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-Edition-2015)

Survie nette à 5 et 10 ans en France métropolitaine

Pour le mélanome, la survie nette[23] à 5 ans (sur la période 2005-2010) est de 91 % (93 % chez les femmes et 88 % chez les hommes). La survie nette à 10 ans (sur la période 1989-2010) est de 84 % (85 % chez les femmes et 81 % chez les hommes). Par ailleurs, la survie à 5 ans diminue avec l'âge au diagnostic passant de 95 % chez les 15-45 ans à 79 % chez les 75 ans et plus. À 10 ans, la survie

[23] Représente la survie qui serait observée si la seule cause de décès possible était la maladie étudiée.

diminue de 89 % chez les plus jeunes à 66 % chez les plus âgés. La survie à 5 ans s'améliore au cours du temps, passant de 83 % pour les cas diagnostiqués en 1989-1993 à 92 % pour les cas diagnostiqués en 2005-2010. (91)

Le risque de **récidive** du mélanome après le traitement est influencé par de multiples facteurs, dont la localisation, la taille et les paramètres histologiques de la tumeur, l'âge, le sexe et l'état immunitaire du patient (92). Cependant, il est largement déterminé par le nombre de cancers cutanés antérieurs. C'est pourquoi un suivi particulier des patients est nécessaire.

3 Facteurs de risque connus

Les facteurs de risque établis des cancers cutanés incluent des facteurs de susceptibilité individuelle (pigmentation cutanée, couleur des yeux et des cheveux, grains de beauté, taches de rousseur, antécédents personnels et familiaux de cancers cutanés) et des facteurs environnementaux (exposition aux rayonnements UV). Bien que l'association avec ces facteurs de risque soit établie, il existe encore des incertitudes quant à la façon dont ils interagissent pour contribuer au développement du cancer cutané (93). En effet, il est souvent difficile de séparer les interrelations existant entre les coups de soleil, l'exposition solaire, la capacité de la peau à bronzer et les autres facteurs phénotypiques. Ainsi, la pratique clinique nécessite de bien connaître l'histoire personnelle du patient, ainsi que son histoire familiale et ses comportements d'exposition solaire. Les facteurs de risque les plus connus sont décrits dans les chapitres suivants.

3.1 Facteurs phénotypiques et antécédents familiaux

Les **caractéristiques pigmentaires** jouent un rôle important dans l'apparition des cancers cutanés. Dans la littérature, il a été clairement démontré qu'un phénotype clair (yeux clairs, cheveux clairs, peau claire, faible capacité de la peau à bronzer et présence de taches de rousseur) est associé à un risque plus élevé des trois types de cancers cutanés (17,43). Une méta-analyse a estimé que les personnes présentant ces caractéristiques avaient 1,5 à 2 fois plus de risque de développer un mélanome (Tableau 6), tandis que le risque de carcinomes cutanés semble majoritairement influencé par la sensibilité de la peau au soleil et la couleur des cheveux (94).

Tableau 6 : RR (IC 95 %) de l'association entre certains facteurs phénotypiques et le risque de mélanome, méta-analyse à partir d'études publiées (Gandini *et al.* 2005)

Risk factors	Categories	RR and 95% CI	Heterogeneity Chi-square *P*-value
Family history:	Yes *vs.* No	1.74 (1.41, 2.14)	0.368
Actinic damage indicators:	Pre-malignant and skin-cancer lesions *vs.* No	4.28 (2.80, 6.55)	< 0.001
	Other indicators *vs.* No	2.02 (1.24, 3.29)	<0.001
Density of freckles	High *vs.* Low	2.10 (1.80, 2.45)	<0.001
Phototype	I *vs.* IV	2.09 (1.67, 2.58)	0.002
	II *vs.* IV	1.84 (1.43, 2.36)	<0.001
	III *vs.* IV	1.77 (1.23, 2.56)	<0.001
Eye colour	Blue *vs.* Dark	1.47 (1.28, 1.69)	<0.001
	Green *vs.* Dark	1.61 (1.06, 2.45)	<0.001
	Hazel *vs.* Dark	1.52 (1.26, 1.83)	0.499
Hair colour	Red *vs.* Dark	3.64 (2.56, 5.37)	<0.001
	Blond *vs.* Dark	1.96 (1.41, 2.74)	<0.001
	Light brown *vs.* Dark	1.62 (1.11, 2.34)	<0.001
Skin colour	Light *vs.* Dark	2.06 (1.68, 2.52)	<0.001

Source : Gandini S *et al.* 2005 (95)

Un **nævus**, ou grain de beauté, est une tumeur cutanée bénigne qui résulte de la prolifération des mélanocytes épidermiques. Le naevus survient plus fréquemment chez les personnes de peau blanche que chez les personnes de peau noire, et peut être congénital ou acquis plus tard dans la vie. Bien que la plupart des nævi soient inoffensifs, leur nombre est étroitement lié au risque de cancers cutanés, et en particulier de mélanome. En effet, le fait d'avoir au moins 6 nævi sur le bras gauche augmenterait de 42 à 48 % le risque de développer un carcinome cutané (96). Et selon les résultats d'une méta-analyse, on observe une relation dose-réponse selon le nombre de nævi, avec un risque

de mélanome 5 fois supérieur chez les personnes ayant plus de 81 nævi par rapport à celles en ayant moins de 15 (97). Le mélanome semble également apparaître plus fréquemment chez les personnes présentant des grains de beauté atypiques, ou nævi dysplasiques ; le risque de mélanome est 6 fois supérieur chez les personnes présentant 5 nævi dysplasiques par rapport à celles n'en ayant aucun (97). Par ailleurs, les individus porteurs de ce trouble héréditaire présentent souvent un grand nombre de nævi disséminés sur tout le corps. Lorsque ce type de nævus dysplasique atteint plusieurs personnes d'une même famille, le risque de développer un mélanome est particulièrement accru (98).

Les **kératoses actiniques**, ou kératoses solaires, touchent principalement les sujets à peau claire et constituent un marqueur du risque de cancers cutanés liés au soleil. Ces lésions précancéreuses de la peau se développent généralement sur des régions fréquemment exposées au soleil et sont fréquentes chez les sujets âgés (99). Si elles ne sont pas traitées, ces lésions peuvent se développer en cancer cutané, en particulier de type CSC (92) : il a été estimé que 25 à 60 % des CSC se développaient à partir de ce type de lésions (92,100) (Chapitre I, partie 1.3.1, page 33).

Environ 50 % des personnes ayant des **antécédents personnels de carcinome cutané** développeront un autre carcinome cutané dans les 5 ans (101) et les cas de cancers cutanés multiples chez une même personne sont fréquents (59). Ceci peut être expliqué par des facteurs de risque similaires, comme l'exposition solaire et les caractéristiques pigmentaires. Les personnes ayant des antécédents personnels de carcinome cutané ont également presque 3 fois plus de risque d'être atteintes d'un mélanome. Il ne semble pas y avoir de différence selon qu'il s'agisse d'un antécédent de CBC ou CSC (102). A noter qu'un antécédent personnel de mélanome augmente le risque de développer un autre mélanome primitif, bien que ces cas demeurent rares.

Les **antécédents familiaux** de cancers cutanés ont été significativement associés à une augmentation de risque de cancers cutanés (17). Dans plusieurs études, les antécédents familiaux de cancers cutanés se sont révélés être un prédicteur indépendant de CBC et de CSC, avec une augmentation de risque variant de 2 à 17 selon les études (96,103–107). Aussi, une personne a presque 2 fois plus de risque de développer un mélanome si elle possède un parent atteint de mélanome (**Tableau 6**) (95), et on estime que 8 à 10 % des cas de mélanome ont des antécédents familiaux de mélanome chez un parent au 1er degré (père, mère, frère, sœur ou enfant) (93). Cela peut être expliqué par la similitude des habitudes d'exposition solaire et des caractéristiques pigmentaires au sein d'une même famille ou par des facteurs génétiques similaires (108).

En effet, l'hérédité constitue un facteur non négligeable dans l'apparition des cancers cutanés. Il est estimé que 10 % des cas de mélanome résultent d'une prédisposition héréditaire (109). Il est utile de distinguer les mutations génétiques germinales[24] selon leur pénétrance, c'est-à-dire la probabilité avec laquelle le trait que porte le gène soit transmis à la génération suivante pendant la méiose[25]. Deux gènes de forte pénétrance prédisposant au mélanome ont été identifiés à ce jour, *CDKN2A* et *CDK4*, mais de nombreux autres biomarqueurs à risque, dont la pénétrance est moindre, ont également été caractérisés (6,48,110) (**Figure 20**). Parmi les gènes de faible pénétrance, le gène le

[24] Lorsque l'ADN d'une cellule germinale est modifié et qu'il en résulte une mutation, celle-ci sera transmise par les gamètes et apparaîtra dans la descendance : la mutation est alors héréditaire.
[25] Processus de double division cellulaire qui prend place dans les cellules (diploïdes) de la lignée germinale pour former les gamètes (haploïdes).

mieux étudié est le gène codant pour le récepteur de type 1 à la mélanocortine (*MC1R*) (5). Cependant, bien que de plus en plus de gènes aient été associés à un risque accru de mélanome, plus de recherches sont nécessaires pour mieux comprendre comment ces gènes influent sur le risque de mélanome.

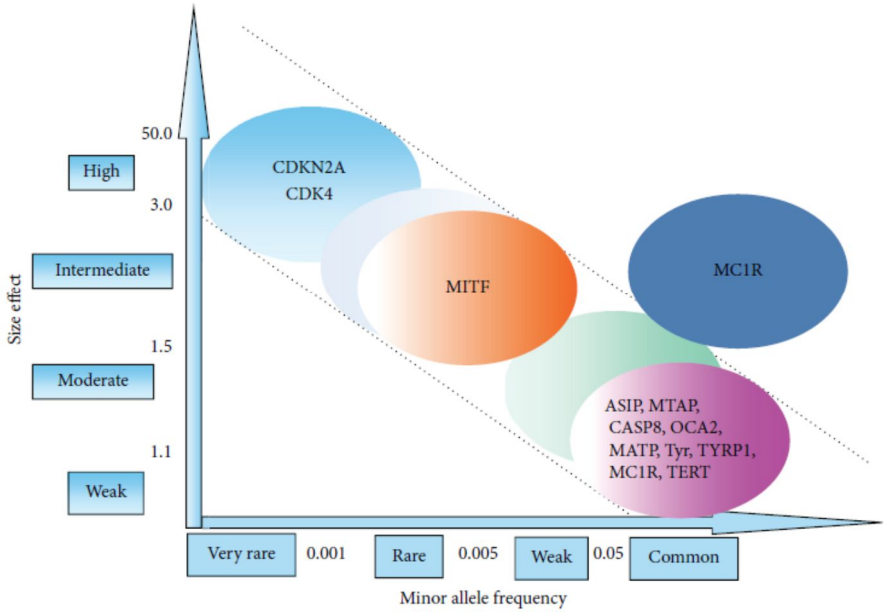


Figure 20 : Mutations génétiques germinales du mélanome

Source : Bertolotto 2013 (6)

L'exposition solaire n'a pas le même impact sur tous les individus, certaines personnes étant plus sensibles aux rayonnements UV. Pour définir les personnes à risque, Fitzpatrick a créé en 1973 une classification des types de peau, basée essentiellement sur la réaction de la peau après une exposition au soleil importante. Le phototype I regroupe les personnes qui « brûlent mais ne bronzent pas », le phototype II celles qui « brûlent toujours et bronzent avec difficulté », le phototype III celles qui « brûlent mais bronzent bien », le phototype IV celles qui « bronzent sans jamais brûler », le phototype V regroupe les asiatiques de peau mate et les méditerranéens et le phototype VI les noirs d'Afrique et d'Amérique, les aborigènes australiens et les indiens du sud de l'Inde. Ainsi, plus le phototype est faible, plus le sujet est sensible aux effets du soleil et plus il devra se protéger (111).

3.2 Facteurs environnementaux

Le chapitre suivant décrit les relations entre l'exposition aux rayonnements UV naturels ou artificiels et le risque de cancer cutané.

3.2.1 Exposition aux rayonnements ultraviolets

L'exposition aux rayonnements UV a été identifiée comme étant le principal facteur de risque environnemental de mélanome et de carcinomes cutanés (17,44,72,108,112–115). En 1992, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé l'exposition solaire dans le Groupe 1

des carcinogènes potentiels, concluant à un niveau de preuve suffisant de l'effet carcinogène de l'irradiation solaire chez les humains (112).

Hormis les preuves génétiques de l'effet des UV sur le risque de cancers cutanés (Chapitre I, partie 1.4.2, page 43), de nombreuses études écologiques et analytiques ont permis de mettre en évidence le rôle majeur des UV sur l'apparition de cancers cutanés.

Etudes écologiques

Les organismes vivants sur Terre ont évolué pendant des millions d'années, les rayonnements UV jouant un rôle déterminant dans le développement de différentes pigmentations de la peau chez les humains (116). Le contraste entre la protection nécessaire contre les rayonnements UV excessifs mais garantissant une production de vitamine D suffisante explique que les populations habitant à de faibles latitudes, où l'exposition aux rayonnements UV est intense, ont acquis une pigmentation de peau plus foncée pour se protéger des effets délétères des rayonnements UV, tandis que celles ayant migré vers des latitudes plus élevées ont développé une peau claire pour maximiser la production de vitamine D à partir de rayonnements UV ambiants beaucoup plus faibles (41). Ainsi, les **différences ethniques** dans l'incidence du cancer cutané observées dans le monde entier (117) suggèrent fortement un rôle de l'exposition solaire dans l'étiologie des cancers cutanés.

Une autre preuve du rôle de l'exposition solaire dans l'étiologie des cancers cutanés est la **variation géographique** de l'incidence observée. En effet, les études précédentes ont généralement décrit une relation inverse entre les taux d'incidence et de mortalité et la latitude (22), sauf en Europe où une tendance opposée est observée (Chapitre I, partie 2.1.2, page 50), probablement expliquée par le type de peau plus foncé dans les populations méditerranéennes. Étant donné que les niveaux de rayonnements UV sont inversement corrélés avec la latitude, ces observations suggèrent fortement une association positive entre l'exposition aux rayonnements UV du soleil et le risque de cancer cutané.

Par ailleurs, suite aux importantes migrations humaines ayant eu lieu au cours des derniers siècles, notre pigmentation n'est plus nécessairement adaptée à l'environnement dans lequel nous vivons (41). Alors que l'incidence des cancers cutanés est très faible dans les populations à peau foncée, la migration de ces personnes vers des zones de haute latitude a augmenté l'incidence du rachitisme et de l'ostéomalacie (118). De même, de nombreuses **études de migrants** ont montré que chez les populations de peau claire qui ont migré vers de faibles latitudes, l'incidence des cancers cutanés a augmenté rapidement (41), fournissant des preuves supplémentaires de l'influence de l'exposition solaire dans l'étiologie des cancers cutanés. Parmi les migrants, l'âge à l'arrivée ainsi que la durée de résidence dans le pays d'accueil étaient des déterminants importants de l'augmentation du risque de cancers cutanés, principalement de mélanome (119). L'âge à l'arrivée étant le plus fortement associé au risque, la théorie d'une « période critique » d'exposition aux rayonnements UV a été proposée pour le mélanome (119).

Etudes analytiques

Les études analytiques ont largement exploré le lien entre l'exposition solaire et le risque de cancer cutané au cours des 60 dernières années, principalement par des études cas-témoin. Dans le but de mieux comprendre les effets complexes de l'exposition solaire sur le risque de cancers cutanés, les

études épidémiologiques distinguent généralement différents types d'exposition solaire : l'exposition dite **intermittente**, ou **récréationnelle**, lors d'activités de loisirs en extérieur pendant les saisons chaudes ; l'exposition dite **chronique**, ou **résidentielle**, liée à une latitude plus basse du lieu de résidence ; et l'exposition dite **professionnelle**, liée au travail en extérieur.

Les données épidémiologiques disponibles à ce jour suggèrent que l'association entre l'exposition solaire et le risque de cancers cutanés diffère selon le profil d'exposition et le type de cancer cutané (Chapitre IV, sous-objectif 1). En effet, tandis que le mélanome et le CBC sont associés à des profils d'exposition au soleil similaires, c'est-à-dire à l'exposition dans l'enfance et à une exposition excessive au soleil à l'âge adulte, en particulier en termes de nombre de coups de soleil (36,73,108), le risque de CSC a été associé à une exposition cumulée tout au long de la vie et à l'exposition professionnelle au soleil (36,43).

Coups de soleil

Le coup de soleil est une réponse inflammatoire de la peau qui se produit en réaction à une exposition aiguë et inhabituelle au soleil, et apparaît comme une rougeur de la peau avec des douleurs et parfois des cloques (120). Les coups de soleil ont été fortement associés au risque de cancers cutanés dans les études précédentes, avec un risque augmenté selon le nombre et la sévérité de ceux-ci (108,121). Cette association positive a été trouvée non seulement pour les coups de soleil à l'âge adulte, mais également pour ceux ayant eu lieu dans l'enfance, l'adolescence ou tout au long de la vie (122,123). Bien que cette association constitue un argument supplémentaire en faveur de l'influence de l'exposition aux UV sur le risque de cancers cutanés, on ignore encore si les coups de soleil sont un facteur de risque indépendant de cancer cutané ou simplement un indicateur d'exposition prolongée au soleil (108).

Fraction des cancers cutanés attribuable à l'exposition solaire

Selon une revue de la littérature de 2008, les études écologiques suggèrent une fraction attribuable à l'exposition solaire d'environ 90 % pour les mélanomes et les CBC et d'environ 70 % pour les CSC, tandis que les études épidémiologiques ne montrent pas une association aussi forte (20 à 30 % pour les mélanomes et les CBC et 35 % pour les CSC), à cause de l'imprécision dans la mesure de l'exposition à un niveau individuel (124). En effet, l'omniprésence de l'exposition solaire la rend difficilement mesurable et quantifiable dans les études épidémiologiques, et les doses UV individuelles varient considérablement selon les comportements culturels et sociaux, les préférences vestimentaires et les caractéristiques pigmentaires (125). De plus, les doses d'irradiation dépendent de plusieurs facteurs environnementaux : l'heure de la journée, la latitude, l'altitude, les conditions climatiques ou encore la réflexion des rayonnements sur l'eau ou les surfaces claires. Néanmoins, il est probable que les fractions attribuables calculées jusqu'à présent soient surestimées dans les études écologiques étant donné qu'elles ne tiennent pas compte de ces facteurs de confusion. Plus récemment, la fraction des mélanomes attribuable à l'exposition aux UV a été estimée à 86 % en Angleterre (126) et à 63 % en Australie (127).

Ainsi, bien que l'influence de l'exposition aux UV sur le risque de cancer cutané ait été bien établie dans les études écologiques, les études épidémiologiques ne parviennent généralement pas à démontrer des associations aussi fortes (124). L'influence de l'exposition aux UV sur le risque de cancer cutané est donc complexe, et elle peut différer selon le type de cancer.

3.2.2 Utilisation de lampes UV

Développées dans les années 1970, les cabines de bronzages, ou lampes UV, ont vu leur utilisation se généraliser dans les années 1990. Ces cabines émettent un rayonnement UV qui permet d'obtenir un teint hâlé, lequel apparaît après quelques expositions et s'intensifie avec des expositions supplémentaires.

Caractéristiques du rayonnement des lampes UV

Les lampes UV émettent à la fois des UVA et des UVB ; cependant, la proportion de ceux-ci dans le spectre émis par les lampes UV a largement évolué au cours du temps. Par exemple, les appareils disponibles avant les années 1980 émettaient des niveaux beaucoup plus élevés d'UVB par rapport au rayonnement UV solaire (128). A la fin des années 1980, les propriétés carcinogènes des UVB ont été mieux documentées, les études montrant que les UVB causaient des mutations de l'ADN des cellules cutanées qui pouvaient induire le développement d'un cancer et que ces rayonnements avaient une responsabilité majeure dans l'apparition des coups de soleil (128,129). On pensait alors que les radiations UVB étaient la seule partie du spectre solaire responsable de la carcinogénèse cutanée et que le bronzage aux UVA était plus sûr. Ces découvertes ont été suivies par l'introduction d'appareils émettant principalement des UVA (130), la proportion d'UVB variant de 0,5 à 4 % (129), tandis que le spectre solaire se compose d'environ 90-95 % d'UVA et 5-10 % d'UVB (131). Ainsi, durant les années 1990-2000, l'utilisation des lampes UV a largement gagné en popularité, avec l'idée qu'elles permettaient d'obtenir un bronzage plus sûr s'il était obtenu dans un salon de bronzage.

Cette croyance sur les UVA s'est modifiée suite aux publications du CIRC classant l'ensemble du spectre des UV naturels et artificiels dans le groupe 2A des carcinogènes (c'est-à-dire probablement carcinogène) en 1992 (112), puis dans le groupe 1 en juillet 2009, au même niveau que le tabac, l'alcool et le rayonnement solaire (132). Cependant, cette découverte a entrainé peu de changements dans la composition du spectre UV émis par les lampes UV. Ainsi, étant donné que la proportion d'UVB est moindre dans les lampes UV par rapport au spectre solaire, il est possible d'être exposé à des niveaux élevés d'UVA sans brûlure notable. Par conséquent, les personnes qui utilisent des lampes UV peuvent être soumises à des niveaux plus élevés d'UVA endommageant l'ADN sans indices visuels pour indiquer le risque (15). De plus, à bronzage égal, les mécanismes de photo-protection, en particulier l'épaississement de la peau qui correspond à un mécanisme de défense en réaction aux UVB, sont activés plus faiblement que lors d'une exposition solaire. On ne peut donc en aucun cas parler d'effet préparateur de la peau par les UV artificiels aux expositions solaires ultérieures.

Lampes UV et cancers cutanés

L'association entre l'utilisation de lampes UV et le risque de cancers cutanés, en particulier de mélanome, a été largement investiguée. Les utilisateurs de lampes UV ayant plus tendance à s'exposer au soleil (133–135), le lien entre l'utilisation de lampes UV et le développement de ces cancers est difficile à établir. Néanmoins, les études suggèrent fortement que l'utilisation de lampes UV augmente indépendamment le risque de cancers cutanés : une méta-analyse du groupe de travail du CIRC publiée en 2006 indique une augmentation du risque de mélanome de 75 % lorsque la première exposition a eu lieu avant l'âge de 35 ans (RR = 1,75, IC 95% = 1,35-2,26) (129). Plus récemment, deux méta-analyses ont montré que l'utilisation de lampes UV était associée à une augmentation significative des risques de mélanome (128), CBC et CSC (136). Ces méta-analyses, ainsi que de nombreuses autres études, confirment que l'association est plus marquée lors d'expositions à un âge jeune, tant pour le risque de mélanome (128,129,135,137) que de carcinomes cutanés (92,135,138,139).

Ainsi, en plus de l'exposition aux rayonnements UV naturels du soleil, l'exposition aux rayonnements UV artificiels provenant des cabines de bronzage constitue également un facteur de risque important de cancers cutanés (17).

Plusieurs études se sont également intéressées à la fraction des cancers cutanés attribuable à l'utilisation de lampes UV. En Italie, cette proportion a été estimée à 3,8 % (140). Celle-ci était plus élevée chez les femmes (4,2 % *vs*. 3,1 % chez les hommes) et chez les jeunes (17 %). Plus globalement, en Europe, 5,4 % des mélanomes seraient attribuables à l'utilisation de lampes UV (6,9 % chez les femmes et 3,7 % chez les hommes) (128). Néanmoins, cette proportion reste faible en France (3,8 % chez les femmes et 1,4 % chez les hommes) (128). Aux États-Unis, la fraction attribuable à l'utilisation de lampes UV a été estimée à 3,7 % pour les CBC et à 8,2 % pour les CSC, ce qui représente plus de 170 000 cas de carcinomes cutanés attribuables à l'utilisation de lampes UV chaque année (136).

3.2.3 Vitamine D et exposition aux UV naturels et artificiels

Lors de l'exposition solaire, l'irradiation de la peau par les rayonnements UV, principalement les UVB, provoque la photolyse d'un constituant présent dans les membranes cellulaires, le 7-déhydrocholestérol (provitamine D3), le transformant en pré-vitamine D3 dans le derme et l'épiderme (120). Cette vitamine liposoluble, dont la structure dérive du cholestérol, a la particularité d'être une pro-hormone, nécessaire à l'absorption digestive du calcium et à la minéralisation osseuse ; par conséquent, une exposition solaire très faible peut se traduire par une carence en vitamine D3, pouvant entraîner des maladies telles que le rachitisme, l'ostéoporose ou l'ostéomalacie (**Figure 21**).

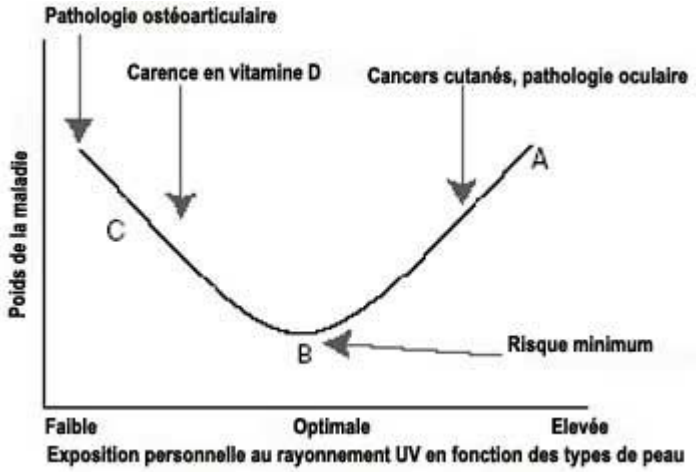


Figure 21 : Relations entre l'exposition aux UV et la charge de morbidité

Source : OMS – Effets du rayonnement UV sur la santé (141)

Aussi, la vitamine D jouerait un rôle préventif sur la survenue de lymphomes, de la sclérose en plaques, des maladies cardio-vasculaires et de certains cancers (prostate, poumon) (142–144). Ainsi, il a été mis en avant, sans preuve, que l'usage des lampes UV permettrait d'augmenter le taux sanguin de vitamine D (145) et de diminuer le risque de cancer ; cela a conduit à la promotion de l'usage de lampes UV et à l'apparition de campagnes promotionnelles vantant les effets bénéfiques du bronzage artificiel sur la santé. De même, de plus en plus de chercheurs se sont inquiétés de ce qu'une protection face aux UV puisse amener à des carences en vitamine D dans la population (Chapitre I, partie 4.3.3, page 70). Cependant, les résultats des études sont mitigés en ce qui concerne l'association entre les niveaux de vitamine D et la prévention du cancer, certaines études suggérant au contraire que la vitamine D peut augmenter le risque de cancer (146–148).

De plus, ces préoccupations semblent injustifiées comparées au risque, notamment de cancer cutané, lié à l'exposition solaire. En effet, l'incitation à un tel usage du bronzage artificiel s'est révélée particulièrement délétère en termes de cancers cutanés (149). D'autre part, bien que le 7-déhydrocholestérol soit transformé en vitamine D3 sous l'action des UVB, une exposition prolongée au soleil n'est pas associée à une production excessive de vitamine D, qui atteint rapidement un plateau (120). En effet, plusieurs études semblent indiquer que la quantité d'UV nécessaire à une synthèse de vitamine D en quantité suffisante est très faible. Selon Greer *et al.* (150), chez un enfant caucasien habillé, une exposition des mains et du visage une demi-heure à deux heures par semaine est suffisante pour une synthèse adéquate de vitamine D. Selon Berwick et Kesler (151), il suffit pour un sujet de phototype clair que les parties du corps normalement découvertes soient exposées cinq minutes, deux à trois fois par semaine, ou dix minutes pour un phototype foncé. Selon Holick (152), l'exposition des mains, du visage, des bras et des jambes deux à trois fois par semaine est suffisante pour satisfaire les besoins en vitamine D de l'organisme et stocker dans les graisses une réserve pour les périodes peu ensoleillées de l'année. A noter que la production de vitamine D est d'autant plus faible que la peau est pigmentée, c'est-à-dire riche en mélanine (120).

4 Comportements liés à l'exposition solaire

4.1 Evolution des comportements d'exposition solaire

Autrefois, la mode incitait à garder un teint clair, en particulier dans les classes sociales élevées. Les personnes protégeaient leur peau du soleil, en utilisant par exemple des ombrelles ou de larges chapeaux. Le bronzage était alors l'apanage de ceux qui n'avaient pas les moyens de se protéger du soleil. Ce n'est qu'à la fin du 19ème siècle, avec le courant hygiéniste, que la tendance s'est inversée. En 1903, Finsen obtient le prix Nobel de médecine pour ses travaux sur la photothérapie utilisant le rayonnement UV contre la tuberculose cutanée. On fait le lien entre l'exposition aux rayonnements UV de faible longueur d'onde et une protection contre le rachitisme. Des traitements sont alors développés et des « bains de lumière » et de mer sont prescrits aux personnes anémiées et rachitiques (153). Les chercheurs mettent également en évidence les bienfaits du soleil pour la synthèse de la vitamine D. Ainsi, l'exposition au rayonnement UV solaire et artificiel est de plus en plus utilisée comme prophylaxie et photothérapie, et les bains de soleil deviennent fréquents (153), bien que la mode ne soit toujours pas d'avoir la peau bronzée à cette époque.

Dès les années 1920, la population commence à s'exposer de plus en plus fréquemment au soleil pour des activités récréatives telles que des activités sportives en plein air (154). Les bains de soleil deviennent populaires et un bronzage devient le signe d'une bonne santé car il reflète une exposition au soleil et au « grand air » (154). Peu à peu, le teint halé n'est plus considéré comme le reflet de journées de travail passées en extérieur. Pour les femmes, être bronzée, c'est être libre et émancipée. Le bronzage est à la mode et les magazines l'encouragent pour améliorer la santé et l'apparence. Ensuite, avec l'arrivée des congés payés avec le Front Populaire en 1936 et le développement des routes et des chemins de fer, l'exode estival peut commencer.

C'est seulement à partir des années 1930 que les propriétés carcinogènes des rayons UV sont reconnues. En 1932, les services de santé publique des États-Unis commencent à encourager une attention particulière vis-à-vis de la surexposition au soleil et déconseillent l'exposition aux heures les plus ensoleillées de la journée en été. Et ce n'est que dans les années 1940 et 1950 que l'on mène les premières études épidémiologiques sur le rôle de l'exposition solaire dans l'étiologie des cancers cutanés (155). Aujourd'hui, bien que les messages de prévention sur la dangerosité des rayonnements UV du soleil soient généralement bien assimilés, la population continue à s'exposer et le bronzage est encore souvent perçu comme un signe de bonne santé et de beauté (155).

4.2 Lampes UV

L'engouement de la population occidentale pour le soleil depuis les années 1980 a conduit à l'essor de l'activité commerciale du bronzage par UV artificiels. Ainsi, à la fin des années 1990, plus de 60 % des femmes et 50 % des hommes d'Europe du Nord âgés de 18 à 50 ans ont déclaré avoir déjà utilisé des lampes UV (156). Ce marché est moins développé en France mais semble néanmoins s'inscrire dans une dynamique de croissance avec des perspectives d'expansion importantes. Un recensement réalisé par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) en 2010 estime à environ 18 000 le nombre d'appareils UV répertoriés sur le territoire national (157).

4.2.1 Caractéristiques socio-démographiques des utilisateurs de lampes UV

Dans le cadre du Baromètre Cancer 2010, 13,4 % des français ont déclaré avoir déjà utilisé des lampes UV au moins une fois au cours de leur vie. Cette pratique concerne surtout les femmes (19 % *vs.* 7 % des hommes) et la tranche d'âge 26-54 ans (**Figure 22**). L'évolution selon l'âge semble similaire chez les hommes et chez les femmes.

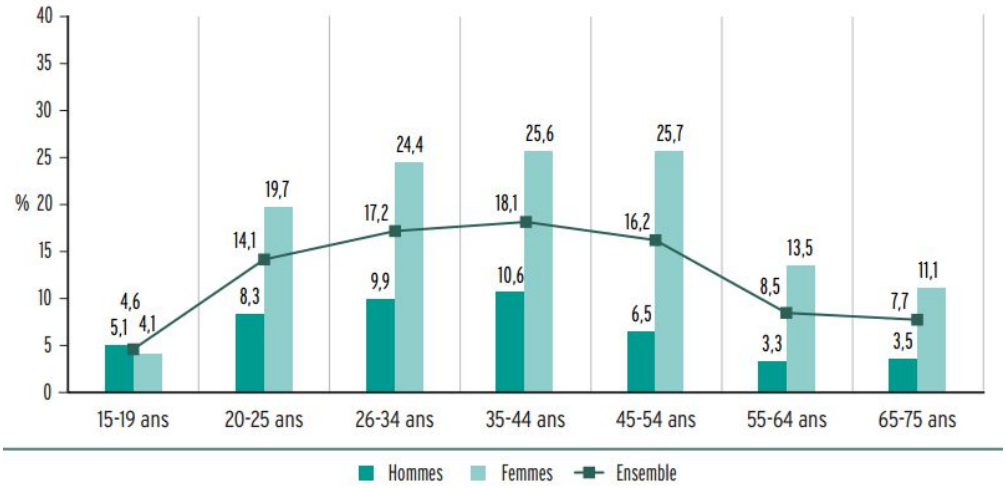


Figure 22 : Pratique d'utilisation des lampes UV au cours de la vie parmi les 15-75 ans selon le sexe et l'âge (en pourcentage)

Source : Léon C., Benmarhnia T., Tordjman I., Gaillot de Saintignon J., Beck F., 2012, « L'exposition aux ultraviolets artificiels en France », Bulletin épidémiologique hebdomadaire, no 18-19, « Le bronzage artificiel : une menace bien réelle, mais évitable, pour la santé publique », p. 210-213.

L'utilisation de lampes UV est souvent associée au niveau social des individus. En effet, le pourcentage de personnes ayant utilisé des lampes UV au cours de leur vie croît avec le revenu par unité de consommation, et ce de façon plus marquée chez les femmes que chez les hommes (158). Aussi, les personnes ayant un niveau de diplôme inférieur au bac sont, en proportion, moins nombreuses que les autres à avoir utilisé des lampes UV au cours de leur vie (9,9 % *vs*. 18,3 %, respectivement), cette différence étant également moins marquée chez les hommes.

4.2.2 Croyances liées aux lampes UV

Les motivations les plus communément citées par les utilisateurs de lampes UV sont l'obtention d'un « bronzage sûr » et une préparation de la peau avant l'exposition au soleil (159). En 2001, dans le cadre d'une enquête transversale sur le comportement des Français vis-à-vis de l'exposition aux rayonnements UV naturels et artificiels (134), l'esthétisme et la préparation à l'exposition des vacances sont les deux principales motivations invoquées pour l'utilisation de lampes UV. De plus, les résultats de l'étude indiquent que, bien qu'ils aient plus tendance à utiliser de la crème solaire, les utilisateurs de lampes UV se protègent moins après les séances, par exemple en portant des T-shirts ou en se mettant à l'ombre, car ils se sentent protégés par leur bronzage. Plus récemment, les données du Baromètre Cancer 2010 indiquent que près d'un quart des 15-75 ans interrogés déclarent, à tort, qu'utiliser des lampes UV avant les vacances permet de préparer sa peau pour la protéger des coups de soleil (158). Par ailleurs, la notion d'addiction au bronzage a été récemment décrite dans la littérature et est soutenue par des études révélant un taux sanguin de β-

endorphines[26] augmenté chez les participants après exposition aux UV artifciels (16,160). Ces résultats sont préoccupants dans la mesure où ces pratiques peuvent influencer les habitudes d'exposition au soleil et entraîner une surexposition aux rayonnements UV solaires.

Au vu des résultats d'études menées auprès des utilisateurs de lampes UV, il semble que leur utilisation soit fortement liée à l'exposition solaire. En effet, les comportements qui visent à rechercher l'une de ces expositions reflètent souvent le désir de bronzer et l'utilisation de lampes UV s'accompagne souvent de bains de soleil (134). Il est donc intéressant de s'interroger sur d'éventuelles pratiques d'exposition au soleil des utilisateurs de lampes UV. Or, bien que de nombreuses études aient exploré les croyances et pratiques associées à l'utilisation de lampes UV, les connaissances sur les comportements de santé des utilisateurs de lampes UV sont incomplètes à ce jour.

4.3 Protection solaire

Il existe différentes stratégies pour protéger la peau des dommages causés par les UV. Les plus simples consistent à éviter l'exposition au soleil et à porter des vêtements couvrants ainsi qu'à appliquer de la crème solaire, généralement recommandée pendant les périodes d'exposition intense, c'est-à-dire pendant les vacances ou les séjours en haute altitude. Une étude a en effet montré qu'une diminution de l'exposition durant l'enfance et l'adolescence par des moyens de protection solaire diminuerait de 78 % le risque de carcinomes cutanés (161).

Selon les résultats du Baromètre Cancer 2010, les moyens de protection solaire les plus utilisés en France sont les lunettes de soleil (41,7 %), devant le port d'un t-shirt (38,2 %), l'évitement des heures les plus ensoleillées (31,9 %), le port d'un chapeau ou d'une casquette (23,8 %), l'ombre d'un parasol (21,4 %) et l'application de crème solaire renouvelée toutes les heures (14,8 %) (**Figure 23**). L'usage de ces moyens de protection est donc loin d'être systématique et le moyen de protection systématique le plus souvent rapporté, le port de lunettes de soleil, ne protège pas la peau. De plus, malgré les campagnes de prévention menées depuis plusieurs années, ces différentes pratiques de protection ne semblent pas avoir évolué depuis 2005. Par ailleurs, une personne sur 10 pense, à tort, que « mettre de la crème solaire une seule fois permet de s'exposer au soleil toute la journée » (162).

[26] Hormones sécrétées par des glandes cérébrales, l'hypophyse et l'hypothalamus, et présentes dans de nombreux organes dont le cerveau et la moëlle épinière. Elles agissent comme un neurotransmetteur sur les récepteurs opiacés.

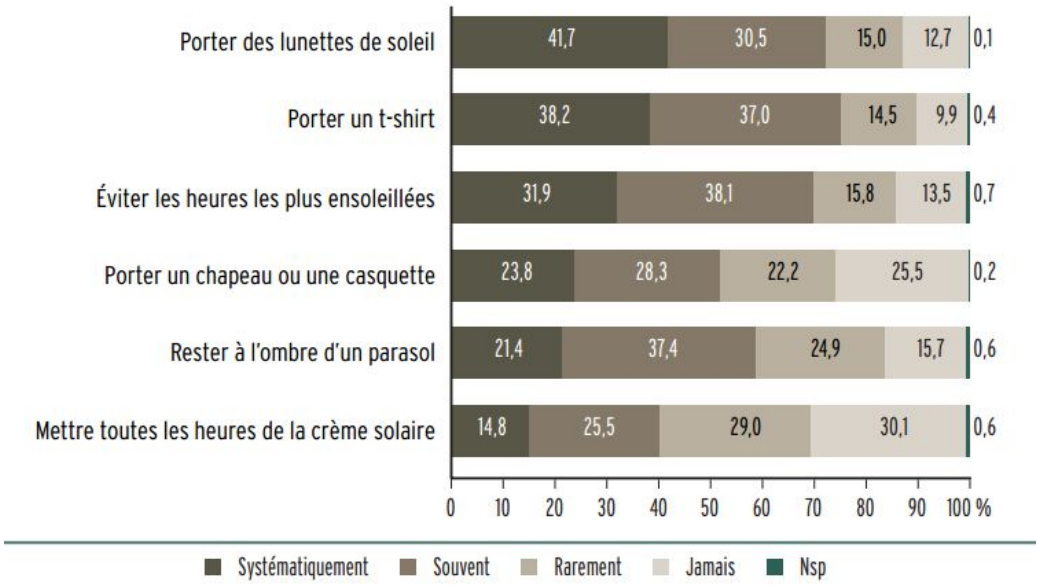


Figure 23 : Méthodes utilisées pour se protéger lors d'une journée ensoleillée d'été (en pourcentage)

Source : Peretti-Watel P., Beck F., 2011, « Soleil et cancer : connaissances, croyances et pratiques de protection », in Beck F., Gautier A. (dir.), Baromètre Cancer 2010, INPES, p. 71-99.

4.3.1 Efficacité des crèmes solaires

En plus de l'efficacité des crèmes solaires pour éviter les coups de soleil, plusieurs études ont montré que les crèmes solaires pouvaient prévenir les dommages photo-induits à l'ADN (163), le vieillissement cutané, l'immunosuppression et la survenue des kératoses actiniques (164).

Néanmoins, les crèmes solaires ont souvent suscité des doutes quant à leur efficacité et des craintes quant à leurs dangers potentiels. En effet, en pratique, il apparaît que les crèmes solaires ne sont pas utilisées de manière adéquate et souvent, une application topique[27] est insuffisante pour obtenir une protection optimale (165,166).

4.3.2 Conditions d'usage garantissant l'efficacité des crèmes solaires

L'Indice de Protection Solaire (IPS) d'une crème solaire, ou *Sun Protection Factor* (SPF) en anglais, est une mesure d'efficacité de celle-ci contre les coups de soleil induits par les UVB, définie par Schulze (167) en 1956 de la manière suivante : l'IPS est le rapport entre la dose érythémale minimale (DEM)[28] sur une peau protégée par un produit de protection solaire et la DEM sur la même peau non protégée. Ainsi, un IPS de 2 signifie que le temps d'exposition requis pour induire un érythème est deux fois plus important lorsque la peau est protégée que lorsqu'elle ne l'est pas.

Parmi les conditions de bon usage garantissant l'efficacité des produits de protection solaire émises par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), figure la quantité de produit appliquée. Celle-ci doit normalement se rapprocher de 2 mg/cm², quantité

[27] Médicament/produit qui agit uniquement à l'endroit où il est appliqué, sur la peau ou sur une muqueuse.
[28] La DEM est la plus petite quantité de lumière capable de déclencher après 24h, un coup de soleil à bords nets à l'endroit de l'exposition. Exprimée en mJ/cm2 ou J/cm2, la DEM permet de déterminer chez un individu, le risque d'érythème et la photosensibilité.

permettant de définir l'IPS étiqueté (164). En effet, celui-ci se réduit de manière exponentielle en cas de diminution de cette quantité appliquée. Or, une étude randomisée menée en Europe a montré que l'épaisseur moyenne de crème appliquée était de 0,39 mg/cm², sans différence notable selon le sexe, la pigmentation, le lieu ou l'IPS (168). La régularité des applications est également un facteur fondamental dans la prévention des effets chroniques du soleil. De même, une connaissance des qualités photoprotectrices du produit peut améliorer la quantité appliquée (169). Cependant, elle peut aussi avoir des effets pervers car les sujets qui pensent avoir une peau résistante au soleil (et qui souhaitent bronzer) s'orientent vers des produits avec un IPS plus faible. Ainsi, l'éducation au bon usage des crèmes solaires reste assez décevante, comme l'indiquent Reich *et al.* dans une étude récente (170) : le groupe éduqué certes appliquait plus de produit que le groupe contrôle, mais la quantité appliquée restait trop faible dans les deux groupes (43 % et 34 % de la quantité idéale). De même, une étude menée en France durant l'été 2006 montre que, si les Français ont conscience des risques liés à une exposition au soleil, leur comportement de protection observé sur les plages (crèmes solaires, chapeaux, vêtements, parasol...) n'est pas en phase avec ce qu'ils déclarent (171).

Par ailleurs, plusieurs études ont montré que l'utilisation de crème solaire était associée à une exposition prolongée au soleil, surtout lorsque celle-ci se fait dans le but de bronzer (172). En effet, l'utilisation de crème solaire n'est pas associée à une augmentation de l'exposition solaire lors d'expositions non-intentionnelles (par exemple chez des ouvriers travaillant à l'extérieur), tandis qu'elle l'est lorsque l'exposition est intentionnelle (par exemple chez des vacanciers à la plage) (173). Or, cette augmentation de la durée d'exposition induite par l'utilisation de crème solaire pourrait résulter en une augmentation de l'effet carcinogène (Chapitre IV, sous-objectifs 1 et 2).

4.3.3 Dangers potentiels des crèmes solaires

L'application répétée de filtres chimiques sur de grandes surfaces corporelles pourrait conduire à des effets systémiques délétères. Les filtres solaires sont connus pour être à l'origine de dermites allergiques, d'irritation et de photosensibilisation (174,175), mais ceux-ci ont été progressivement supprimés de la composition des crèmes solaires. Bien que le passage transcutané dépende d'une série de facteurs (filtre utilisé, surface d'application, état de la peau, âge de l'individu), les études tendent à confirmer l'existence d'une pénétration transcutanée et révèlent un potentiel perturbateur endocrinien de certaines substances chimiques entrant dans la composition des crèmes solaires (164). En l'état actuel des connaissances, seuls certains filtres ont à ce jour révélé un potentiel de perturbation endocrinienne et l'ANSM a déjà pris des mesures, permettant notamment de limiter l'absorption de filtres chimiques par voie transcutanée mais aussi la contamination de la biosphère et donc de la chaîne alimentaire.

Des mesures ont été prises par l'ANSM concernant notamment l'utilisation de nanoparticules (dont le dioxyde de titane (TiO2) et l'oxyde de zinc (ZnO)) en tant que filtres UV dans les produits cosmétiques, étant donné les suspicions d'un risque potentiel des nanoparticules résultant de leur capacité à modifier le système immunitaire, de leur capacité à former des complexes avec les protéines et surtout de leur capacité à créer sous irradiation des radicaux libres qui pourraient être à l'origine de lésions de l'ADN (164).

Des réticences ont également été émises envers les crèmes solaires car elles pourraient réduire la synthèse cutanée de vitamine D (145,176). Cependant, selon une revue de la littérature (177), il est très peu probable que les taux de vitamine D soient affectés par l'utilisation de crème solaire. En

effet, dans une étude australienne, Kimlin *et al.* (178) ont observé des taux de vitamine D plus élevés chez les sujets jeunes qui utilisaient le plus régulièrement de la crème solaire, probablement parce qu'ils s'exposaient plus au soleil, alors qu'à l'inverse, la protection vestimentaire diminuait les taux de vitamine D. Ainsi, il n'apparaît pas de motif à redouter que l'usage de crème solaire par les sujets sains puisse avoir un effet négatif sur la synthèse de vitamine D.

En conclusion, les études montrent que l'utilisation de crème solaire dans la population n'est pas adaptée aux recommandations d'utilisation, en termes d'IPS utilisé, de quantité de produit appliquée et de fréquence d'application. Ces éléments sont importants à prendre en compte étant donné qu'ils garantissent l'efficacité du produit pour protéger la peau des effets chroniques de l'exposition aux UV. Il semble également que l'utilisation de crème solaire incite à des expositions prolongées au soleil, pouvant favoriser la carcinogénèse cutanée et l'apparition de cancers cutanés. Il est donc important de comprendre dans quel cadre les crèmes solaires sont utilisées et notamment les comportements d'exposition solaire associés afin de mieux cibler les campagnes de prévention promouvant les comportements de protection solaire et l'utilisation adéquate de crème solaire.

5 Compléments alimentaires en antioxydants

5.1 Antioxydants et cancers cutanés

Au niveau de la cellule, il existe un équilibre naturel entre les composés oxydants et antioxydants, nommé « réaction redox », qui consiste en un échange d'électrons entre éléments chimiques. Au niveau de la peau, certaines agressions extérieures, comme la pollution, la fumée de tabac et l'exposition aux rayonnements UV, peuvent induire un stress oxydatif (179) en engendrant la libération de radicaux libres, des molécules chimiques instables. Il a été montré que ces radicaux libres endommageaient l'ADN, la membrane lipidique et la structure des protéines, et qu'ils pouvaient également induire un vieillissement prématuré de la peau et une carcinogénèse cutanée (180–183). C'est à partir de ces observations qu'il a été proposé que les antioxydants alimentaires pouvaient avoir un effet préventif ou thérapeutique vis-à-vis des cancers cutanés.

En effet, les antioxydants ayant la capacité de neutraliser les radicaux libres, ils représentent des candidats potentiels pour la chimioprévention des cancers cutanés. Au niveau expérimental, il a été proposé que la consommation alimentaire et complémentaire d'antioxydants pouvait réduire les lésions oxydatives causées par les rayonnements UV et avoir un effet bénéfique sur la carcinogénèse cutanée (184). Parmi ceux-ci, un effet protecteur du bêta-carotène contre les manifestations aiguës et chroniques du photovieillissement de la peau a été suggéré dans des études expérimentales (185).

5.2 Antioxydants alimentaires et cancers cutanés

L'alimentation méditerranéenne, riche en antioxydants, a été associée à une diminution du risque de tous cancers (123), et il a été proposé que la consommation d'antioxydants puisse réduire les lésions oxydatives causées par des agressions environnementales à la cellule (186). Plus spécifiquement, plusieurs études ont suggéré que les antioxydants provenant de l'alimentation pourraient empêcher les effets néfastes de l'exposition aux UV et prévenir les coups de soleil en raison de leurs propriétés photo-protectrices (181). C'est pourquoi, depuis une vingtaine d'années, de nombreuses études d'observation et essais randomisés ont cherché à mieux définir le rôle des antioxydants dans la prévention des cancers cutanés.

Parmi les facteurs nutritionnels antioxydants étudiés dans la littérature, un rôle photo-protecteur ou de chimio-prévention des cancers cutanés a été suggéré pour certains nutriments tels que les vitamines A (rétinol), C (acide ascorbique), E (tocophérol), les caroténoïdes, le sélénium, les polyphénols[29] et le zinc (187–189), ou encore certains aliments, tels que les fruits et légumes riches en vitamines et polyphénols (190–192). Cependant, plusieurs études n'ont pas montré d'association entre ces facteurs nutritionnels et le risque de cancers cutanés (193,194), et parmi les précédentes investigations, très peu d'études prospectives sont disponibles.

[29] Famille de molécules organiques largement présente dans le règne végétal. Les polyphénols sont caractérisés par la présence d'au moins deux groupes phénoliques associés en structures plus ou moins complexes, généralement de haut poids moléculaire.

5.3 Compléments alimentaires en antioxydants et cancers cutanés

Les compléments alimentaires ont été utilisés depuis de nombreuses années dans une optique de santé, en particulier pour réduire la prévalence d'apports nutritionnels inadéquats et pour limiter l'effet délétère de certaines expositions (habitudes alimentaires, tabagisme). Selon l'Etude Individuelle Nationale de Consommation Alimentaire 2 (INCA 2) (2006-2007) de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES), 20 % de la population adulte française a utilisé au moins un complément alimentaire au cours de l'année précédente et 11 % au cours des 7 jours de l'étude (195). Parmi les femmes âgées de 55 à 79 ans, ces proportions atteignaient 27 % et 20 %, respectivement.

Dans l'ensemble, les preuves concernant la supplémentation en antioxydants par rapport au risque de cancer cutané sont limitées et contradictoires. Certaines études ont suggéré des associations inverses (190,194,196). Néanmoins, la plupart des études cliniques (197–203) n'ont pas montré d'association et trois méta-analyses suggèrent que la supplémentation en antioxydants n'est pas associée au risque de cancer cutané (204–206), et ce quel que soit le type de cancer cutané étudié. D'autres études, en revanche, suggèrent des risques accrus de cancer cutané (207,208). En France, l'étude SU.VI.MAX (207) a montré que l'apport complémentaire en bêta-carotène, vitamines C et E, gluconate de zinc et sélénium pendant huit ans augmentait le risque de cancers cutanés, particulièrement de mélanome, chez les femmes uniquement, et cette augmentation de risque disparaîssait cinq ans après l'arrêt de l'apport, renforçant ainsi le lien entre prise d'antioxydants et survenue de cancers cutanés (209). Par ailleurs, certaines études ont montré un risque accru de cancer du poumon chez des sujets supplémentés en bêta-carotène (210,211) et une mortalité plus importante (212) parmi les utilisateurs de compléments en antioxydants.

Il existe donc une inquiétude croissante quant aux potentiels effets délétères des compléments alimentaires. Même si elle n'atteint pas les mêmes proportions qu'aux États-Unis, où la population est exposée à une prise très importante de compléments alimentaires, la consommation de compléments augmente régulièrement en France. De plus, les femmes, qui prennent plus souvent des compléments alimentaires que les hommes dans la plupart des pays (213), y compris la France (214), seraient plus sensibles que les hommes aux effets néfastes de doses élevées de certains micronutriments (215).

Limites des précédentes études

L'état actuel des connaissances ne permet pas d'émettre de conclusion claire en ce qui concerne un éventuel rôle protecteur des antioxydants vis-à-vis du risque de cancer cutané. Il existe même quelques arguments en faveur d'un effet délétère de combinaisons de micronutriments sur le risque de ce cancer. En raison de ces éléments contradictoires, il est difficile de proposer des études randomisées de prévention nutritionnelle des cancers cutanés, et il reste donc une place importante pour des études d'observation aussi peu biaisées que possibles, permettant notamment de prendre en compte les principaux facteurs de confusion potentiels.

En effet, la recherche d'associations entre la consommation d'antioxydants et le risque de cancer cutané a été principalement menée par le biais d'études cas-témoin, et peu d'études prospectives ont exploré cette relation. De plus, peu d'études de cohorte ont la capacité d'ajuster les analyses sur l'exposition solaire. Or, ce dernier point est essentiel étant donné le rôle potentiellement confondant

de l'exposition solaire dans l'étude des relations entre les comportements nutritionnels et le risque de cancer cutané.

5.4 Compléments solaires

Définition

Commercialisés dans les années 1990, les compléments alimentaires « solaires », nommés ci-après compléments solaires, sont des compléments alimentaires utilisés en « préparation de la peau pour le bronzage ». S'il existe différents types de compléments solaires, leur composition reste, le plus souvent, assez proche : caroténoïdes (tels que bêta-carotène, lycopène, lutéïne et zéaxanthine), sélénium, vitamine C, vitamine E et flavonoïdes. Bien qu'à l'origine les compléments solaires contenaient majoritairement du bêta-carotène, leur composition a évolué et ceux commercialisés aujourd'hui en contiennent des quantités variables.

Etant données les concentrations élevées de caroténoïdes et autres nutriments antioxydants contenues dans les compléments solaires (180,216), les laboratoires pharmaceutiques ont suggéré qu'ils pouvaient réduire les dommages cutanés photo-induits, comme les coups de soleil et les allergies solaires. Cependant, les effets à long terme sur la santé de la consommation de ces compléments sont actuellement inconnus.

Prévalence de consommation

Selon le rapport 2015 du Syndicat National des Fabricants en Produits Diététiques, Naturels et Compléments Alimentaires (Synadiet), les compléments solaires représentaient 2 % des compléments alimentaires vendus en pharmacie en 2015, 8 % des ventes en parapharmacie et 3 % en supermarchés ou hypermarchés. La pharmacie reste le premier circuit de vente avec 52 % des achats consommateurs (217). Cependant, bien que la consommation de compléments solaires n'ait fait qu'augmenter depuis leur apparition dans les années 1990, il n'existe actuellement pas de données permettant d'évaluer la prévalence de leur utilisation.

Alors que les États-Unis ont une proportion plus élevée de consommation de compléments alimentaires (en 2003-2006, près de 50 % de la population a utilisé des compléments au cours du mois précédent) (218), il semblerait que le marché des compléments alimentaires français se différencie nettement par une approche plus ciblée que celle du marché américain, c'est-à-dire par une consommation de compléments spécifiques selon un organe-cible ou un but recherché.

Compléments solaires *vs*. pilules bronzantes

Les compléments solaires ne doivent pas être confondus avec les pilules bronzantes (*tanning pills* en anglais), dont le but recherché est la coloration de la peau. Les pilules bronzantes ont uniquement un but esthétique, tandis que les compléments solaires ont à la fois un objectif « santé » (éviter les allergies solaires telles que la lucite estivale et se protéger partiellement contre les dangers du soleil) et esthétique (obtenir un bronzage uniforme, rapide et durable). Cette méthode de bronzage est largement utilisée aux États-Unis et dans une moindre mesure dans les pays d'Europe, où la consommation de compléments solaires prédomine.

À l'origine, les pilules bronzantes aux États-Unis contenaient majoritairement de la canthaxanthine, un colorant alimentaire qui donne une couleur orangée à la peau, autorisé en faible quantité dans l'alimentation mais pas dans un but cosmétique (dû à leurs nombreux effets secondaires) (219) ; les pilules bronzantes contenant ce colorant ont depuis été interdites sur le marché par *la Food and Drug Administration* (FDA, agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux). Les pilules bronzantes aux États-Unis étaient également composées de tyrosine, autre composé non disponible en France et maintenant interdit aux États-Unis (220). À hautes doses, ces composés vont se loger dans les adipocytes et leur couleur orangée va transparaître à travers la peau. Celle-ci change de couleur, sans pour autant que la personne ne s'expose au soleil. Le principe est ainsi très différent de celui des compléments solaires, dont la composition riche en antioxydants a pour but de diminuer les effets négatifs des UV lorsque la peau est exposée (réaction d'inflammation, coup de soleil) et de la protéger contre le vieillissement, bien que l'effet potentiellement bénéfique sur la carcinogénèse cutanée n'ait jamais été démontré à ce jour. Depuis, leur composition a évolué, et elle semble se rapprocher de celle des compléments solaires classiques (micronutriments antioxydants, bien souvent des caroténoïdes).

Bêta-carotène

Le bêta-carotène est un pigment qui appartient à la famille des carotènes. On le trouve naturellement dans de nombreux végétaux, comme les carottes, le melon, les poivrons ou les abricots. De fortes doses de compléments alimentaires en bêta-carotène (à partir de 30 mg/jour) ou une consommation très importante d'aliments riches en bêta-carotène entraînent une coloration jaune/orangée de la peau, appelée « caroténodermie ». Le bêta-carotène, également appelé provitamine A, est un précurseur de la vitamine A qui joue un rôle d'antioxydant, c'est-à-dire qu'il aide à lutter contre la production excessive de radicaux libres responsables du vieillissement de la peau et de la carcinogénèse cutanée (221). Ainsi, il a été suggéré que la prise de compléments alimentaires en bêta-carotène (ou une alimentation riche en bêta-carotène) puisse accélérer la coloration de la peau et donc le bronzage, tout en protégeant la peau des effets néfastes des rayons UV. C'est pourquoi il entre dans la composition de la majorité des compléments solaires, mais également dans celle des pilules bronzantes.

Cependant, les études épidémiologiques ou d'intervention ne fournissent aucune preuve évidente selon laquelle les caroténoïdes, et en particulier le bêta-carotène, contribuent à prévenir tout type de cancer cutané chez les humains (206,222). En effet, peu d'études prospectives ont étudié l'association entre la consommation de bêta-carotène et le risque de cancers cutanés et les études épidémiologiques disponibles à ce jour montrent des résultats contradictoires. Une étude cas-témoin indique une réduction significative du risque de mélanome (190) et une autre confirme son rôle bénéfique éventuel (223). Cependant, d'autres études n'ont trouvé aucune association (192,194,224–226) et une étude a même observé un risque accru de mélanome chez les hommes ayant un taux plasmatique élevé d'alpha et bêta-carotènes (208). De plus, des études expérimentales ont montré que ce nutriment pouvait devenir pro-oxydant sur la peau soumise aux rayonnements UV (181,227). Il est donc essentiel de mieux comprendre l'effet du bêta-carotène sur le risque de cancer cutané.

5.4.1 Déterminants de l'utilisation de compléments solaires

Les compléments solaires sont largement utilisés dans notre population afin de « préparer la peau » au soleil (voir ci-dessus) (217). Cependant, malgré leurs propriétés antioxydantes suggérées, leur effet à long terme sur la santé, et sur le risque de cancer cutané, demeure inconnu.

Les déterminants de la consommation de compléments alimentaires ont été largement étudiés dans la littérature, suggérant que les utilisateurs étaient plus susceptibles d'être des femmes, des personnes âgées, qu'ils avaient un niveau d'études supérieur et des comportements plus sains en ce qui concerne les habitudes alimentaires, l'activité physique, l'indice de masse corporelle (IMC) ou le tabagisme (213,214,228–230).

Cependant, en raison du contexte spécifique dans lequel les compléments solaires sont utilisés, le profil des utilisateurs de compléments solaires pourrait différer de ce profil global. En effet, les compléments solaires sont généralement pris dans un contexte d'exposition solaire, et pourraient être associés à des profils similaires des utilisateurs de crème solaire ou de lampes UV, c'est-à-dire à des comportements à risque vis-à-vis de l'exposition solaire. Néanmoins, les facteurs associés à l'utilisation de compléments solaires n'ont jamais été étudiés jusqu'à présent.

6 Résumé

En résumé, les cancers cutanés sont les cancers les plus fréquents dans les populations de peau blanche et, si la mortalité liée à ces cancers demeure relativement faible, leur incidence est en constante augmentation et constitue une préoccupation croissante pour la santé publique.

Les facteurs de risque établis des cancers cutanés incluent des facteurs de susceptibilité individuelle (caractéristiques phénotypiques et antécédents personnels et familiaux de cancers cutanés) et des facteurs environnementaux (exposition aux rayonnements UV naturels ou artificiels). Bien que l'influence de l'exposition aux UV sur le risque de cancer cutané ait été bien établie dans les études écologiques, les études épidémiologiques ne parviennent généralement pas à démontrer des associations aussi fortes. De plus, celles-ci suggèrent que l'association entre l'exposition solaire et le risque de cancers cutanés diffère selon le type d'exposition (résidentielle ou récréationnelle) et le type de cancer cutané (mélanome, CBC ou CSC). L'influence de l'exposition aux UV sur le risque de cancers cutanés est donc complexe ; cependant, très peu d'études ont permis de comparer les profils d'exposition aux UV associés aux trois types de cancers cutanés dans la même population d'étude.

Les comportements liés à l'exposition solaire ont énormément évolué au cours du siècle dernier et le bronzage est aujourd'hui perçu comme un signe de beauté et de bonne santé. Cela a conduit d'une part à une augmentation de l'exposition intentionnelle au soleil et à l'apparition de cabines de bronzage par UV artificiels, et d'autre part au développement de crèmes de protection solaire, recommandées pendant les périodes d'exposition intense. Néanmoins, certaines études ont suggéré que l'utilisation de lampes UV pouvait être liée aux habitudes d'exposition au soleil, tandis que les crèmes solaires ont suscité des doutes quant à leur efficacité et des craintes quant à leurs dangers potentiels. De plus, certaines motivations, croyances et pratiques (liées à la santé ou à l'exposition solaire) associées à ces comportements d'exposition solaire pourraient avoir un impact sur la santé, voire sur les associations avec le risque de cancer cutané. Or, les connaissances sur le profil des utilisateurs de lampes UV et de crème solaire sont incomplètes à ce jour.

Par ailleurs, bien que les antioxydants représentent des candidats potentiels pour la chimioprévention des cancers cutanés, les preuves concernant un éventuel effet bénéfique de la supplémentation en antioxydants sur le risque de ces cancers sont limitées et contradictoires : certaines études ne montrent pas d'association, et d'autres suggèrent au contraire un risque accru de cancers cutanés. Ainsi, l'état actuel des connaissances ne permet pas d'émettre de conclusion claire en ce qui concerne un éventuel rôle protecteur des antioxydants vis-à-vis du risque de cancer cutané.

Enfin, les compléments solaires ont été commercialisés dans les années 1990 et sont largement utilisés en « préparation de la peau pour le bronzage ». Etant données les concentrations élevées de caroténoïdes et autres nutriments antioxydants contenues dans ce type de compléments, il a été suggéré qu'ils pouvaient réduire les dommages cutanés photo-induits. Cependant, leurs effets à long terme sur la santé et sur le risque de cancers cutanés demeurent inconnus. De plus, en raison du contexte spécifique dans lequel ces compléments sont utilisés, il est important de décrire le profil des utilisateurs en termes de comportements d'exposition solaire.

CHAPITRE II : OBJECTIFS

Compte-tenu des connaissances actuellement disponibles, cette thèse vise à répondre à deux objectifs principaux : préciser les liens entre l'exposition solaire et le risque de cancers cutanés, d'une part, et, d'autre part, entre la consommation de compléments alimentaires en antioxydants et le risque de cancers de la peau.

Chacun de ces deux objectifs est divisé en sous-objectifs permettant d'étayer les hypothèses de ce travail :

OBJECTIF 1 : Exposition solaire

Sous-objectif 1 : Étudier les relations entre les différents facteurs d'exposition aux rayonnements UV et le risque des trois types de cancers cutanés dans l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp.

Sous-objectif 2 : Étudier les facteurs associés à l'utilisation de crème solaire et de lampes UV parmi les témoins de l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp.

OBJECTIF 2 : Compléments alimentaires en antioxydants

Sous-objectif 1 : Étudier les associations entre la consommation de compléments solaires et le risque de cancers cutanés dans l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp.

Sous-objectif 2 : Étudier les facteurs associés à la consommation de compléments solaires parmi les témoins de l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp.

Sous-objectif 3 : Étudier les associations entre la consommation de compléments en bêta-carotène et vitamines A, C, D, et E et le risque de cancers cutanés dans la cohorte prospective E3N.

CHAPITRE III : MATÉRIELS ET MÉTHODES

1 La cohorte prospective E3N

1.1 Présentation d'E3N et de ses cohortes associées

L'étude E3N

L'étude française E3N (231,232), Étude Épidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (MGEN), est une enquête de cohorte prospective menée auprès de 98 995 femmes volontaires françaises, âgées de 40 à 65 ans (nées entre 1925 et 1950) et résidant en France métropolitaine au moment de l'inclusion en 1989-1990. L'objectif de la cohorte E3N est d'étudier les associations entre des facteurs hormonaux, reproductifs, alimentaires ou liés au mode de vie et les risques de cancer et d'autres pathologies chroniques chez les femmes.

L'étude a été fondée par Françoise Clavel-Chapelon, directrice de recherche à l'Inserm. La logistique de cette étude, de l'envoi des questionnaires au recueil de l'information, ainsi que son analyse, s'effectue au sein de l'équipe « Générations et Santé » du Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations (CESP, Inserm UMR 1018), implantée à l'institut de cancérologie Gustave Roussy, à Villejuif.

L'étude européenne EPIC

En 1993, E3N est devenue la composante française d'une vaste étude prospective européenne : EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and nutrition*). Soutenue par le programme « Europe contre le Cancer » et pilotée par le CIRC, EPIC est aujourd'hui menée dans dix pays européens, à savoir la France, l'Allemagne, le Danemark, l'Espagne, la Grèce, l'Italie, les Pays-Bas, le Royaume-Uni, la Suède et la Norvège, rassemblant ainsi près de 520 000 hommes et femmes (233,234). L'objectif principal d'EPIC est l'analyse des relations entre l'alimentation, le mode de vie, les facteurs environnementaux et la survenue de cancers ou d'autres pathologies chroniques. La richesse d'EPIC est de regrouper un important panel de la population européenne, permettant de comparer des habitudes alimentaires très différentes.

L'étude E4N

L'étude E4N vise à prolonger l'étude E3N en suivant les membres de la famille des femmes E3N. L'objectif principal de l'étude E4N est d'étudier la santé en relation avec l'environnement et le mode de vie moderne chez des sujets d'une même famille, ayant un terrain génétique et un environnement communs. À terme, E4N rassemblera trois générations : les femmes E3N et les pères de leurs enfants constituent la première génération, leurs enfants, la deuxième, et leurs petits-enfants formeront la troisième génération. Le suivi des trois générations permettra de recueillir des informations sur les facteurs comportementaux et environnementaux à différentes périodes de la vie.

1.2 Recueil des données E3N

Le commencement de l'étude

Une phase pilote initiée en janvier 1989 a été réalisée dans trois départements (le Nord, le Pas-de-Calais et le Tarn-et-Garonne) afin de déterminer le taux de réponse et de tester la compréhension et l'acceptabilité des questions posées. L'étude nationale a été lancée en juin 1990. Sur les 500 000 femmes sollicitées initialement et adhérentes à la MGEN, près de 100 000 ont accepté de participer. Les répondantes et non-répondantes présentaient des caractéristiques similaires en termes d'âge et de région de résidence (235). L'étude a été approuvée par la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL). Chaque femme a signé un accord de participation au moment de son recrutement.

Le suivi des participantes

Depuis 1990, les femmes sont régulièrement suivies par auto-questionnaires, envoyés par courrier sous format papier, tous les 2 à 3 ans environ (**Figure 24**). Suite à un questionnaire initial au moment du recrutement (Q1), dix questionnaires de suivis (Q2 à Q11) ont été envoyés aux participantes de l'étude. Le questionnaire le plus récent a été envoyé en 2014. Alors que les deuxième (Q2), troisième (Q3) et quatrième (Q4) questionnaires ont été adressés aux femmes ayant répondu au questionnaire précédent, les autres questionnaires (Q5 à Q11) ont été envoyés à l'ensemble des participantes. En cas de non-retour d'un questionnaire de suivi, au moins deux relances postales ont été effectuées. Ces questionnaires permettent non seulement de suivre l'état de santé des participantes, mais aussi de recueillir un ensemble d'informations (mises à jour des informations collectées lors de l'inclusion ou nouvelles données) par auto-déclaration.

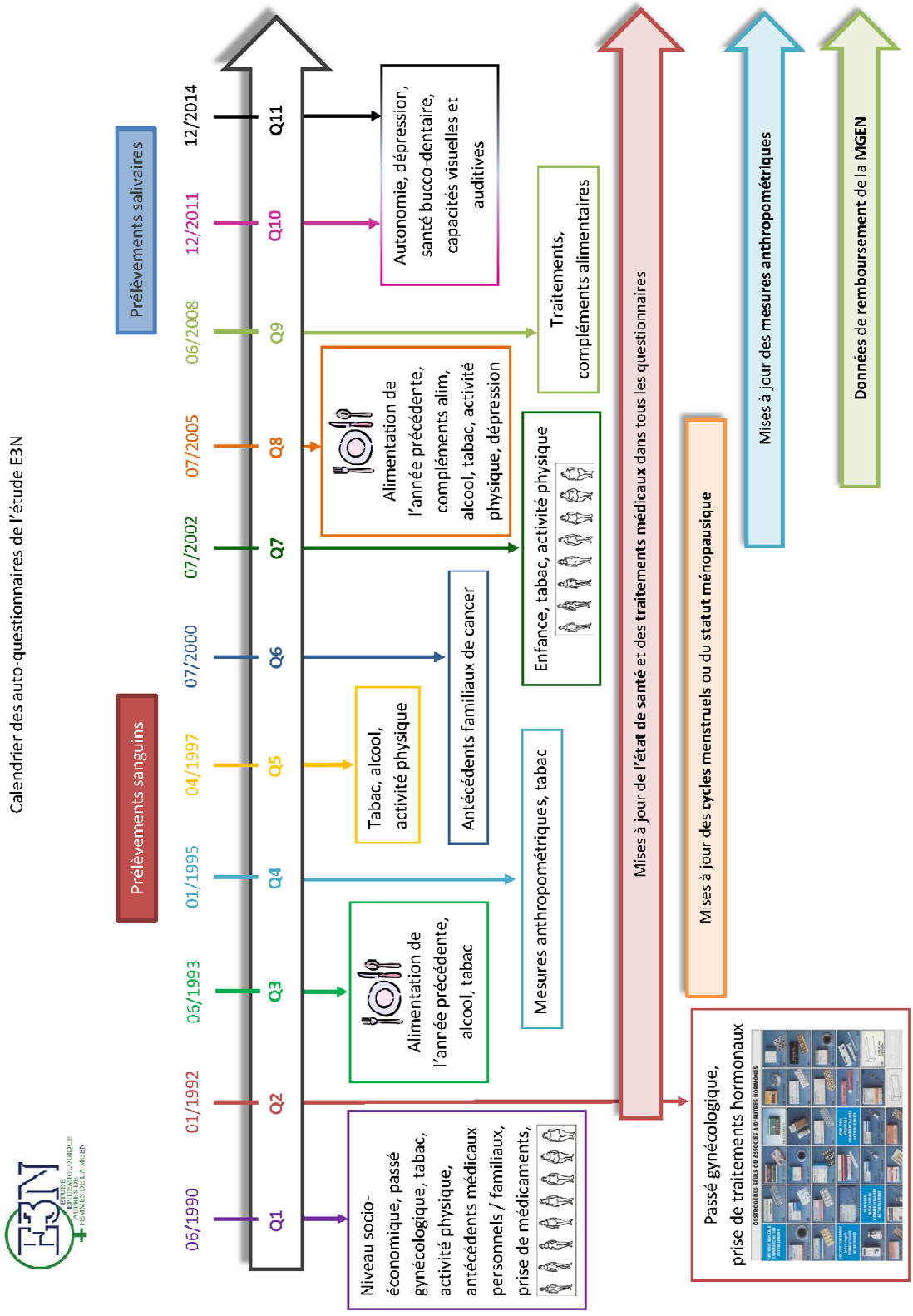


Figure 24 : Chronologie des questionnaires E3N et recueil des différentes données

Les données biologiques

Afin de compléter les données issues des auto-questionnaires, des données biologiques ont été collectées auprès de 25 000 volontaires, entre novembre 1994 et février 1999, et stockées à des fins d'analyses biologiques ultérieures. La création de cette banque de matériel biologique (BMB) a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes (CPP). Pour des raisons matérielles, les femmes invitées à donner leur sang ont été sélectionnées dans des départements métropolitains, choisis selon l'effectif initial de participantes E3N (plus de 1 000 participantes) et de facilité d'organisation. Le taux de participation parmi les femmes invitées était de 37 %, représentant 24 505 prélèvements.

La constitution d'une biothèque d'échantillons de salive a été réalisée entre novembre 2009 et mai 2011, auprès des femmes de la cohorte n'ayant pas fourni de prélèvement sanguin. Cette collection, qui permettra de récupérer l'ADN des femmes participantes, compte 44 775 prélèvements salivaires.

Les données de la MGEN

Tous les trois mois, la MGEN met à disposition de l'équipe E3N des données sur le statut vital des participantes et la mise à jour de leur adresse postale. En complément, depuis le 1er janvier 2004, elle fournit également l'ensemble des fichiers de remboursement des médicaments, permettant d'avoir une indication sur l'achat par les participantes de médicaments remboursés, sans garantie, cependant, qu'elles les aient effectivement consommés.

1.3 Les cas de cancers cutanés

1.3.1 Source d'information des cas

Chaque questionnaire comporte une section consacrée au suivi de l'état de santé de la femme. Celle-ci y déclare, en particulier, le ou les cancers éventuel(s) qu'elle a eu(s) et la date de diagnostic correspondante. Chaque participante est également invitée à communiquer les coordonnées de son ou ses médecin(s) traitant(s) et les comptes rendus histologiques en sa possession. Le cas échéant, un courrier est adressé aux médecins traitants en vue de la confirmation des cancers déclarés et l'obtention du compte rendu histologique correspondant. Ces comptes rendus fournissent des informations précieuses, telles que la date de diagnostic, la localisation de la tumeur, le grade ou le degré d'envahissement. En complément, les décès par cancer sont également pris en considération par liaison à la base CépiDC de l'Inserm, afin d'identifier les cas de cancer non rapportés dans les questionnaires de suivis.

À ce jour, les comptes rendus histologiques ont été obtenus pour 71,3 % des cas incidents de cancer cutanés identifiés entre 1990 et 2008. Entre 1990 et 2011, 776 cas incidents de mélanome, 2530 cas de CBC et 428 cas de CSC ont été confirmés. Le recueil des comptes rendus histologiques pour les cancers déclarés lors du onzième questionnaire (Q11, envoyé en décembre 2014) est actuellement en cours.

1.3.2 Classification des cancers cutanés

Le compte rendu histologique des cancers renseigne sur la localisation et la morphologie des tumeurs, codées à l'aide de trois tables de classification internationale établies par l'OMS et l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC).

Ces tables sont la CIM Dixième Edition de l'OMS (CIM-10) (236), la Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie de l'OMS (CIM-O) (237), et la Classification des Tumeurs Malignes de l'UICC (40) qui établit un groupement par stade (Chapitre I, partie 1.3.2, page 36).

La **CIM-10** permet de coder la localisation exacte du cancer au niveau de la peau (**Tableau 7**). Les mélanomes malins cutanés sont codés « C43 » et les autres tumeurs malignes de la peau « C44 ». À noter que les tumeurs malignes de la vulve, du vagin, de la verge et des organes génitaux de l'homme ne font pas partie de cette catégorie et sont exclus de nos analyses.

Tableau 7 : Classification CIM-10 des mélanomes malins cutanés (C43) et autres tumeurs malignes de la peau (C44)

Code CIM-10	Localisation
C430/C440	Lèvre
C431/C441	Paupière, y compris le canthus[30]
C432/C442	Oreille et conduit auditif externe
C433/C443	Face, parties autres et non précisées
C434/C444	Cuir chevelu et cou
C435/C445	Tronc
C436/C446	Membre supérieur, y compris l'épaule
C437/C447	Membre inférieur, y compris la hanche
C438/C448	Localisations contiguës
C439/C449	Sans précision

Depuis près de 25 ans, la CIM-O constitue l'ouvrage de référence pour coder les diagnostics de néoplasmes dans les registres des tumeurs et du cancer et les laboratoires d'anatomopathologie. La CIM-O, qui en est maintenant à sa troisième révision (CIM-O-3, utilisée depuis 2000), est une double classification avec des systèmes de codage topographique et morphologique. Le code topographique décrit le point d'origine du néoplasme et utilise les mêmes catégories à trois ou quatre caractères que la section sur les tumeurs figurant dans le chapitre II de la codification CIM-10. Le code morphologique décrit les caractéristiques de la tumeur, notamment son type cellulaire et son activité biologique.

Les codes morphologiques comportent le préfixe « M », suivi de cinq chiffres, et sont compris entre M-8000/0 et M-9989/3. Les quatre premiers chiffres représentent le terme histologique précis (type de tumeur ou de cellule) et le cinquième correspond au code de comportement, indiquant si la tumeur est maligne, bénigne, *in situ* ou de caractère malin ou bénin non assuré. Un caractère numérique supplémentaire peut être ajouté au code morphologique et indique le grade histopathologique ou le degré de différenciation (degré de ressemblance entre la tumeur et le tissu dans lequel elle a pris naissance). Les différents groupes histopathologiques de tumeurs malignes

[30] Echancrure située à chaque coin de l'œil, à l'endroit où les deux paupières se rejoignent.

sont présentés dans le **Tableau 8**, les différents types de comportements évolutifs d'une tumeur dans le **Tableau 9**, et les différents grades histopathologiques dans le **Tableau 10**.

Tableau 8 : Groupes histopathologiques des tumeurs selon la CIM-O

Groupes de tumeurs	Code
Carcinomes épidermoïdes	M-805 à M-808, M-812, M-813
Carcinomes basocellulaires	M-809 à M-811
Adénocarcinomes	M-814, M-816, M-819 à M-822, M-826 à M-833, M-835 à M-855, M-857, M-894
Autres carcinomes particuliers	M-803 à M-871, M-815, M-817, M-818, M-823 à M-825, M-834, M-856, M-858 à M-867
Carcinomes non spécifiés	M-801, M-802
Sarcomes* et tumeurs des tissus mous	M-868 à M-871, M-880 à M-892, M-899, M-904, M-912, M-913, M-915 à M-925, M-973, M-954 à M-958
Lymphomes	M-959 à M-972
Leucémies	M-980 à M-994, M-995, M-996, M-998
Sarcome de Kaposi	M-914
Mésothéliome	M-905
Autres types de cancer, spécifiés	M-872 à M-979, M-893, M-895 à M-898, M-900 à M-903, M-906 à M-911, M-926 à M-936, M-938 à M-953, M-973 à M-975, M-976
Types de cancer non spécifiés	M-800, M-997

Tableau 9 : Code de comportement évolutif selon la CIM-O

Comportement de la tumeur	Code
Bénin	/0
Indéterminé si bénin ou malin	/1
Carcinome *in situ*	/2
Malin, siège primitif	/3
Malin, siège métastatique	/4
Malin, incertain si primitif ou métastatique	/9

Tableau 10 : Code pour le grade histopathologique et la différenciation selon la CIM-O

Degré de différenciation	Code	Grade
Bien différencié, différencié	1	I
Moyennement différencié, moyennement bien différencié, ou différenciation intermédiaire	2	II
Peu différencié	3	III
Indifférencié ou anaplasique	4	IV
Grade ou différenciation non déterminé(e), non cité(e) ou inapplicable	9	-

Les CBC sont compris dans un groupe histopathologique à part entière et correspondent aux codes M-809 à M-811. De même, les CSC correspondent aux codes M-805 à M-808, M-812 et M-813. Les mélanomes correspondent aux codes M-872 à M-879.

Le stade de la tumeur est codé selon le **système TNM** déjà décrit (Chapitre I, partie 1.3.2, page 36).

1.4 Le recueil des données d'exposition

Des données sur les caractéristiques socio-économiques, anthropométriques et les comportements liés à la santé ont été recueillies à l'aide des questionnaires auto-administrés de la cohorte E3N.

1.4.1 Les caractéristiques personnelles et familiales

L'**âge** à la réponse aux différents questionnaires a été déterminé à partir de la date de naissance des femmes et de la date de réponse déclarée sur les questionnaires, ou de la date de retour si celle-ci n'était pas spécifiée.

Le **niveau d'études** a été demandé au premier questionnaire de la manière suivante : pas d'études, certificat d'études, brevet d'études professionnelles ou certificat d'aptitude professionnelle, baccalauréat (bac) à deux ans d'études supérieures, trois à quatre années d'études supérieures, cinq années ou plus d'études supérieures.

Le **statut marital** a été demandé au moment de la réponse au premier questionnaire, puis actualisé au questionnaire Q5 (1997) et à tous les questionnaires à partir de Q7 (2002). À ces questionnaires, les femmes précisaient si elles étaient célibataires, mariées ou en couple, divorcées ou séparées, ou veuves.

Le questionnaire Q2 (1992) a permis de récolter des informations sur le **nombre d'enfants** et le **niveau de revenu,** calculé à partir de l'activité professionnelle actuelle déclarée par les femmes en 1992 ou la dernière si elle ne travaille plus.

Les **antécédents familiaux de cancer** ont été collectés au questionnaire d'inclusion en indiquant le nombre de parents atteints parmi les enfants, parents, oncles et tantes, grands-parents, frères et sœurs, et selon les grandes localisations : sein, intestin, poumon, estomac, utérus, ovaire, prostate, testicule, ou autre cancer. Ces informations ont été actualisées en 2000, en incluant une information sur l'âge au diagnostic chez le parent touché le plus précocement.

Le poids a été demandé à chaque questionnaire, tandis que la taille a été demandée aux questionnaires 1, 4, 6, 7 et 8, à partir desquels une taille unique sur l'ensemble du suivi a été créée. A partir de ces informations, l'**indice de masse corporelle** (IMC) a été calculé à chaque questionnaire en divisant le poids (en kilogrammes) par le carré de la taille (en mètres), en utilisant l'information sur le poids la plus proche et la taille standardisée sur l'ensemble des questionnaires.

Les figures schématiques proposées par Sörensen *et al.* (238) ont été utilisées pour estimer la **silhouette corporelle** dans le premier et le septième questionnaire. Les femmes ont été invitées à rapporter le dessin qui reflétait le mieux leur silhouette corporelle actuelle, avec des dessins classés de 1 à 8 correspondant à des silhouettes croissantes, de la plus mince à la plus large.

1.4.2 Les données liées au mode vie

À l'exception du questionnaire Q9 envoyé en 2008, tous les questionnaires incluaient des renseignements sur le **statut tabagique** des femmes au remplissage du questionnaire : fumeuses régulières (au moins une cigarette par jour), fumeuses occasionnelles, anciennes fumeuses régulières, anciennes fumeuses occasionnelles ou non fumeuses (n'ayant jamais fumé). Des

informations complémentaires variables selon les questionnaires ont également été recueillies (type de tabac et fréquence de consommation, durée de consommation, durée depuis l'arrêt, tabagisme passif).

Des données sur l'**activité physique** ont été collectées aux questionnaires d'inclusion, puis en 1993 (Q3), en 1997 (Q5), en 2002 (Q7), en 2005 (Q8) et en 2014 (Q11). Ces données portaient sur la marche (Q1), le nombre d'heures de sport ou d'activité vigoureuse ou modérée (Q1, Q8), les activités liées aux tâches ménagères (Q1, Q8), la pratique d'un sport (Q3, Q8, Q11), ou les activités liées au bricolage, au jardinage ou au vélo (Q3, Q5, Q7, Q8). Ainsi, l'activité physique a été évaluée de manière proche aux questionnaires Q3, Q5 et Q7, mais différemment du questionnaire Q1. Pour chaque type d'activité, une dépense énergétique par rapport à la dépense énergétique au repos, en MET-h (*Metabolic equivalent task* en une heure) a été attribuée en se basant sur les recommandations du *Compendium of Physical Activities* (239). A partir de la fréquence et de la durée de pratique, le nombre de MET-h par semaine a pu être estimé.

Des informations très précises sur les **contraceptifs oraux** (CO) oestro-progestatifs ont été recueillies au questionnaire Q2. Ces informations portaient sur les types d'oestrogènes et de progestatifs utilisés dans les pilules contraceptives, leurs dosages et le nombre de pilules différentes sur un cycle (pilule dite monophasique, biphasique ou triphasique). Afin d'obtenir une information précise, le questionnaire était accompagné d'un dépliant avec des photographies en couleur des différents conditionnements possibles.

La prise de **traitements hormonaux de la ménopause** (THM) a été évaluée très précisément, ici encore à l'aide d'un dépliant en couleur : conditionnement et voie d'administration, date d'initiation et date de fin du traitement. Ces informations ont été recueillies pour la première fois à Q2 et actualisées à chaque questionnaire jusqu'à Q9 (2008).

1.4.3 Les données alimentaires

L'information sur l'alimentation des participantes a été recueillie à deux reprises, à Q3 (1993) et à Q8 (2005), à l'aide d'un questionnaire d'histoire alimentaire. Ce questionnaire a été validé par des rappels de 24 heures, réalisés par deux diététiciennes expérimentées, durant lesquels les participantes ont été questionnées sur leurs consommations alimentaires de la veille (240). Ces questionnaires ont été accompagnés d'un livret de photographies, également validé (241), facilitant les estimations des portions d'aliments ou de certaines boissons.

Le questionnaire alimentaire Q3 a été envoyé à 93 067 participantes et le taux de réponse a été de 80 %, après deux relances postales. Parmi les 78 278 questionnaires retournés, 74 524 ont pu être analysés. L'objectif était de décrire les habitudes alimentaires de l'année précédente, en tenant compte des variations saisonnières et journalières. Le questionnaire comprenait deux parties, l'une quantitative, l'autre qualitative (**Figure 25**).

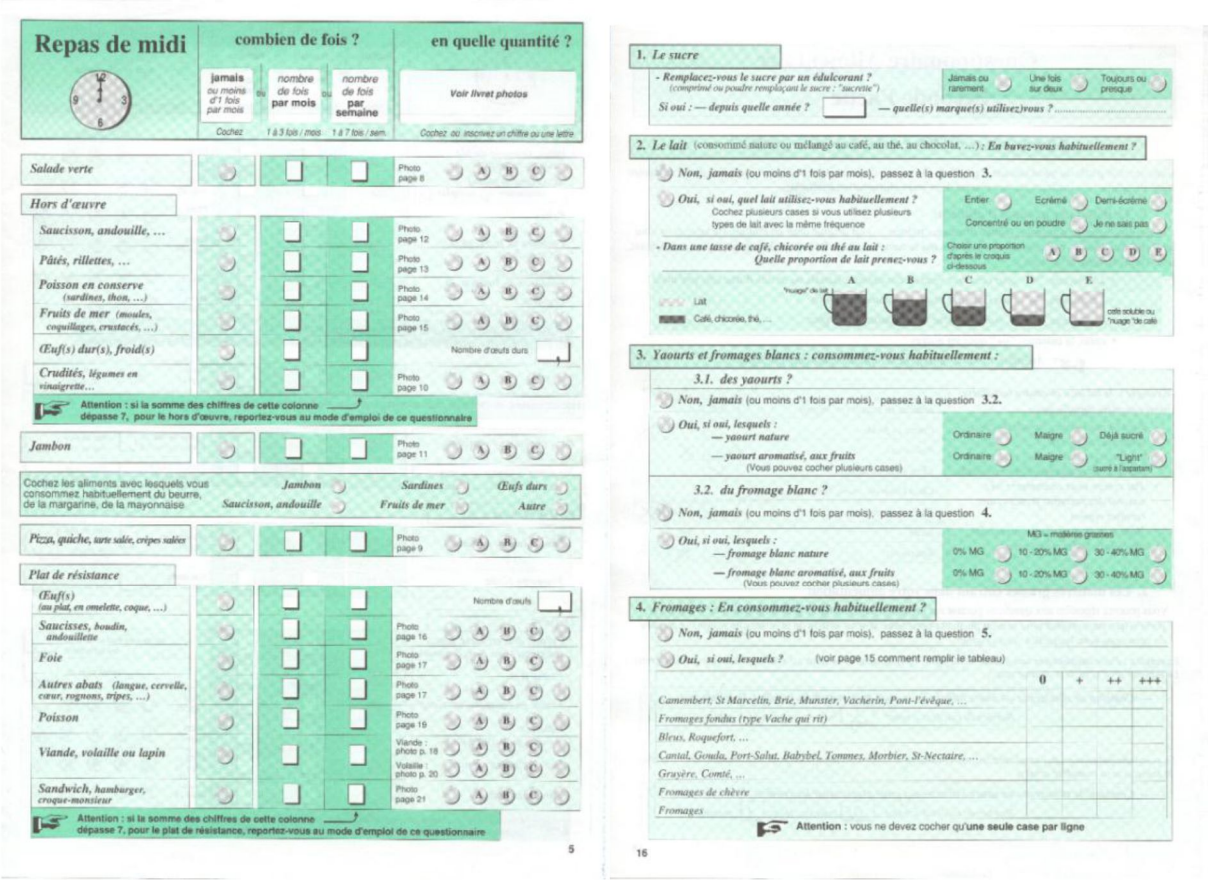


Figure 25 : Exemple de page des parties quantitative (à gauche) et qualitative (à droite) du questionnaire alimentaire Q3 (1993)

La première partie comprenait un questionnaire de fréquence quantitatif, recueillant les fréquences de consommation et les tailles de portions habituellement consommées d'une liste de 66 aliments. Le questionnaire était structuré autour de huit repas journaliers : petit-déjeuner, collation de la matinée, apéritif précédant le déjeuner, repas de midi, collation de l'après-midi, apéritif précédant le dîner, repas du soir, collation suivant le dîner. Pour chaque type d'aliment, la participante devait indiquer la fréquence de consommation parmi onze modalités proposées (jamais ou moins d'une fois par mois, 1 à 3 fois par mois, 1 à 7 fois par semaine) et la quantité consommée, estimée soit en unité standard (nombre d'œufs, nombre de cuillères à café) soit en portions à l'aide du livret de photographies en couleurs.

La seconde partie du questionnaire revêtait un aspect plus qualitatif. Elle visait à préciser l'alimentation du sujet en détaillant, dans chaque groupe alimentaire (tel que fruit, fromage, crudité, yaourt, fromage blanc), les types d'aliments simples que les femmes avaient l'habitude de consommer, leurs fréquences relatives de consommation (jamais, 1 à 3 fois par mois ou 1 à 7 fois par semaine), ainsi que des questions détaillées sur les matières grasses, le sucre et les modes de cuisson utilisés.

Après pondération de la première partie par la seconde partie, le questionnaire a permis d'évaluer la consommation quotidienne moyenne d'un total de 208 types d'aliments et de boissons. L'apport énergétique total journalier (en kilocalories par jour, kcal/jour) a été estimé en tenant compte de la quantité totale d'aliments consommée par jour et de l'apport énergétique de chaque aliment. Les

femmes dont l'apport énergétique total se trouvait dans les percentiles extrêmes supérieurs et inférieurs ont été exclues des analyses portant sur l'alimentation.

La consommation de boissons alcoolisées a été évaluée de façon précise, avec le type d'alcool consommé et la fréquence de consommation, en incluant des photographies dans le livret de portions. Ces informations ont permis d'estimer la quantité d'alcool pur consommée par jour (en grammes d'éthanol par jour, g/jour).

Grâce à une table de composition alimentaire dérivée de la table nationale française du Centre d'information sur la qualité des aliments (CIQUAL), complétée par une adaptation de la base PhenolExplorer (242), les quantités journalières consommées en macronutriments (lipides, protéines, glucides et alcool) et en micronutriments antioxydants (en particulier polyphénols, vitamines, sélénium, calcium et zinc) ont été estimées.

1.4.4 Les compléments alimentaires

Les femmes de la cohorte E3N ont été invitées à déclarer leur consommation de compléments alimentaires (pris au moins trois fois par semaine) de bêta-carotène, calcium, rétinol, vitamines C, D et E, et vitamines du groupe B ou autres vitamines et minéraux en 1995 (Q4) (**Figure 26**). Ces mêmes questions ont été posées à nouveau en 2000 (Q6) et 2002 (Q7) à toutes les femmes de la cohorte.

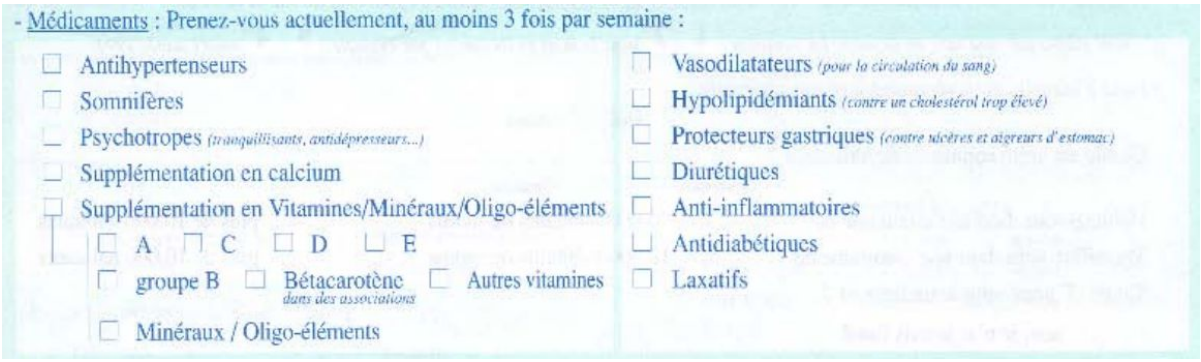


Figure 26 : Question spécifique sur la consommation de compléments alimentaires dans le questionnaire envoyé en 1995

1.4.5 Les facteurs pigmentaires

Les informations sur le phénotype pigmentaire ont été recueillies dans le 1er questionnaire de la cohorte en 1990 et incluaient des informations auto-déclarées sur la couleur naturelle des cheveux (albinos, roux, blond, châtain, brun ou noir), la couleur de la peau (albinos, laiteuse, claire, mate, brune ou noire), le nombre de taches de rousseur (beaucoup, quelques-unes, peu ou aucune), le nombre de nævi (beaucoup, quelques-uns, peu ou aucun), et la sensibilité de la peau au soleil (**Figure 27**). Cette dernière variable a été estimée au moyen de la question: « Si vous vous exposiez pour la première fois de l'été à un soleil intense… », avec les trois modalités de réponse suivantes : « vous n'attraperiez pas ou peu de coups de soleil » (sensibilité faible), « vous attraperiez sûrement des coups de soleil si vous n'utilisiez pas un produit solaire » (sensibilité moyenne) et « vous attraperiez des coups de soleil même si vous utilisiez un produit solaire » (sensibilité élevée).

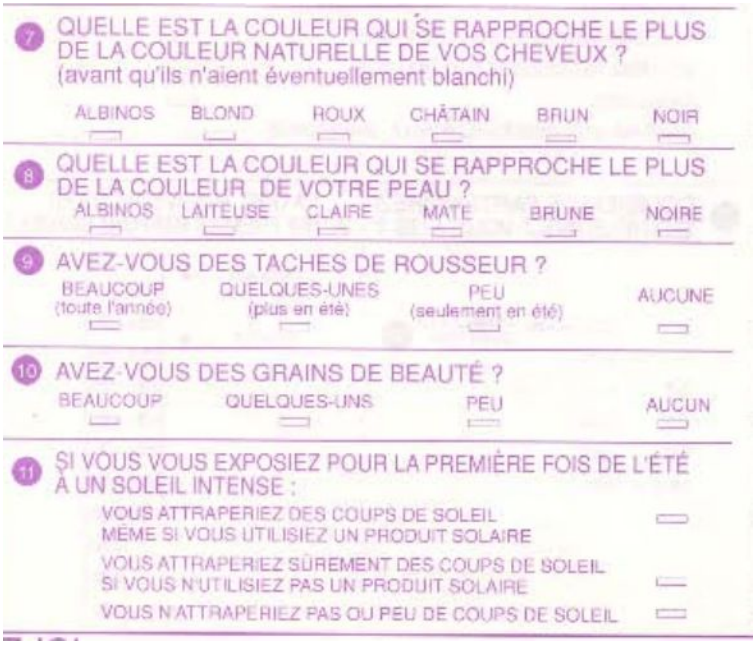


Figure 27 : Questions spécifiques sur les facteurs pigmentaires dans le premier questionnaire de la cohorte

1.4.6 Les données UV

Afin d'intégrer des données sur l'exposition solaire des participantes dans l'enfance et à l'âge adulte, des données sur le niveau de rayonnement UV dans le département de naissance et dans le département de résidence à l'inclusion ont été utilisées. Les doses UV ont été obtenues en fusionnant les données sur les départements de naissance et de résidence à l'inclusion pour chacune des femmes E3N avec une base de données UV élaborée par le *Joint Research Centre* de la Comission européenne. Cette dernière contient les doses UV journalières moyennes en France pour chaque mois de l'année, avec une résolution d'image satellitaire de 0,058°, sur la période entre le 1er janvier 1984 et le 31 août 2003.

Les doses UV ont été estimées avec un algorithme de cartographie très précis (243). En résumé, les doses UV ont été calculées en utilisant le package UVspec de modélisation de transferts de radiations. Les paramètres spécifiés étaient l'angle solaire au zénith, la quantité totale d'ozone, l'épaisseur de l'eau liquide des nuages, la visibilité horizontale à la surface, l'altitude et l'albédo terrestre des UV. Les données satellitaires (Météosat, GOME, TOMS) et non satellitaires (observations à grande échelle, modèles météorologiques et modèles topographiques) ont été exploitées dans l'optique de fournir des valeurs aux facteurs influents. À partir de ces données, des doses journalières moyennées sur l'année pour chaque département français ont été déterminées (**Figure 28**).

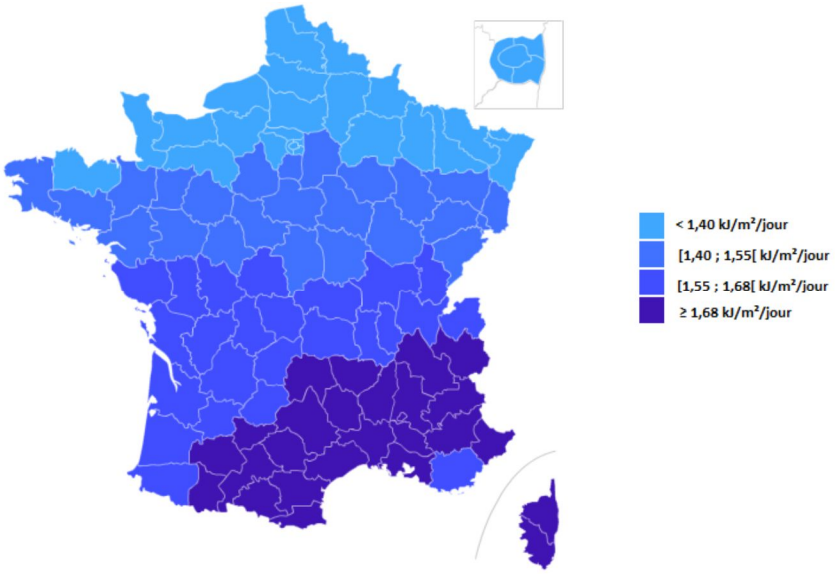


Figure 28 : Dose journalière moyenne de rayonnement solaire perçu par département français dans la cohorte E3N

Sur la base de ces estimations, les doses UV pour la période printemps/été ont pu être calculées pour chacun des départements. Une classification par quartiles des **doses UV journalières moyennes pour la période printemps/été dans le département de naissance et dans le département de résidence à l'inclusion** a été réalisée. Ainsi, nous disposions de données d'exposition solaire résidentielle dans l'enfance et à l'âge adulte pour l'ensemble de la cohorte.

2 L'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp

2.1 Présentation de l'étude

Une étude cas-témoin nichée, définie comme « un type d'étude cas-témoin dont les cas et les témoins sont issus d'une population de cohorte suivie au cours du temps » (244), a été menée dans la cohorte E3N en 2008. Un questionnaire spécifique a été envoyé aux participantes de la cohorte qui avaient déclaré un cancer cutané (cas) ainsi qu'à 3 femmes indemnes de cancer (témoins), afin de recueillir des données détaillées sur leur exposition aux rayonnements UV au cours de leur vie et compléter les données sur leurs facteurs pigmentaires.

2.2 Population d'étude

2.2.1 Sélection des cas

Toutes les femmes ayant été diagnostiquées d'un premier cancer cutané (mélanome, CBC, CSC) primitif[31] incident à Q1 jusqu'au 10 janvier 2008 étaient des cas éligibles à l'inclusion dans l'étude. Un cas de cancer cutané était défini comme le premier diagnostic d'un mélanome, CBC ou CSC incident primaire, quel que soit celui qui est apparu en premier. Dans le cas d'un CBC prévalent à un cas de mélanome ou de CSC, ces derniers ont été conservés comme des cas. Parmi les 424 cas de mélanomes qui ont été inclus dans l'étude E3N-SunExp, 15 femmes avaient eu un CBC incident avant leur mélanome et une femme avait eu un CBC prévalent à Q1 avant son mélanome. Parmi les 196 cas de CSC qui ont été inclus, 23 femmes avaient eu un CBC incident avant leur CSC et 8 femmes avait eu 1 CBC prévalent à Q1 avant leur CSC. La confirmation histologique a été obtenue pour 99 % des cas de mélanomes, 95 % des cas de CBC et 96 % des cas de CSC.

Les femmes ayant été diagnostiquées d'un cancer cutané prévalent à Q1, ou d'un autre cancer, quel qu'il soit, au moment de l'étude, ainsi que les femmes décédées ou ayant des données manquantes pour les critères d'appariement n'étaient pas éligibles en tant que cas pour cette étude.

2.2.2 Sélection des témoins

Toutes les femmes n'ayant pas d'antécédent de cancer à la date de l'envoi du questionnaire étaient éligibles à l'étude en tant que témoins. Parmi celles-ci, les femmes décédées, ayant eu un CBC prévalent, n'ayant pas répondu depuis Q5 et ayant des données manquantes pour les critères d'appariement n'étaient pas éligibles à l'étude.

Pour chaque cas de cancer cutané participant à l'étude cas-témoin nichée, 3 témoins ont été sélectionnés. Ceux-ci ont été appariés au cas selon l'âge, le niveau d'études et le département de naissance. Les témoins ont également été appariés sur le temps de suivi dans la cohorte, selon la méthode *Incidence density sampling* (245), c'est-à-dire que l'on s'est assuré que les témoins étaient bien indemnes de cancer au moment du diagnostic du cas. Le suivi des témoins devait être au moins égal à celui de leur cas apparié, et les témoins ne devaient pas être eux-mêmes un cas, décédés ou perdus de vue au moment du diagnostic du cas.

[31] Siège initial du cancer, par opposition au cancer secondaire représenté par les métastases qui sont l'extension du cancer primitif dans un autre organe.

2.2.3 Envoi et réception des questionnaires

Le 10 janvier 2008, le questionnaire de l'étude E3N-SunExp a été envoyé à 424 cas de mélanome, 1193 cas de CBC, 196 cas de CSC et 5437 témoins. Une relance a été effectuée le 25 mai 2008 (n = 2237).

Au total, 368 cas de mélanome (taux de réponse : 87 %), 1032 cas de CBC (taux : 87 %), 166 cas de CSC (taux : 85 %) et 4210 témoins (taux : 78 %) ont renvoyé le questionnaire avec succès (avec au moins une réponse à une question).

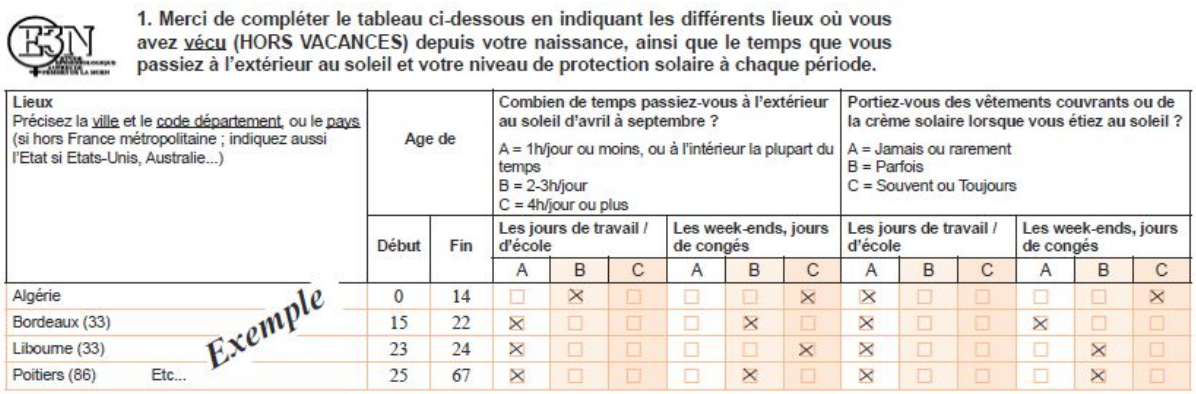
Aucun témoin n'a pu être apparié pour 2 cas de mélanome, 5 cas de CBC et 1 cas de CSC. Après suppression de ces cas ainsi que des témoins sans cas apparié, la base de données d'analyse était constituée de **366 cas de mélanome, 1027 cas de CBC, 165 cas de CSC et 3647 témoins appariés**.

2.3 Recueil des données

2.3.1 Exposition solaire au cours de la vie

Les données sur l'exposition solaire au cours de la vie ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire auto-administré, inspiré d'un questionnaire similaire utilisé dans des études australiennes au *QIMR Berghofer Medical Research Institute* (246).

Lors de l'étude E3N-SunExp, il a été demandé aux participantes de compléter deux calendriers répertoriant leurs lieux de résidence et de vacances tout au long de leur vie (**Figure 29** et **Figure 30**). Pour chaque emplacement de résidence, les femmes ont indiqué la période d'âge durant laquelle elles ont vécu dans chaque lieu, le temps généralement passé à l'extérieur au soleil au printemps/été (1 h/jour ou moins, 2-3 h/jour, ou 4 h/jour ou plus), et leur niveau de protection solaire en utilisant des vêtements couvrants ou de la crème solaire (jamais ou rarement, parfois, souvent ou toujours). Ces questions ont été posées séparément pour les jours de travail/d'école et les week-ends/jours de congé. Les femmes ont ensuite complété un calendrier similaire pour leurs lieux de vacances, où elles ont été invitées à préciser le nombre de semaines qu'elles ont passé dans chaque lieu, ainsi que le temps passé au soleil et leur niveau de protection solaire.



1. Merci de compléter le tableau ci-dessous en indiquant les différents lieux où vous avez vécu (HORS VACANCES) depuis votre naissance, ainsi que le temps que vous passiez à l'extérieur au soleil et votre niveau de protection solaire à chaque période.

Lieux Précisez la ville et le code département, ou le pays (si hors France métropolitaine ; indiquez aussi l'Etat si Etats-Unis, Australie...)	Age de		Combien de temps passiez-vous à l'extérieur au soleil d'avril à septembre ? A = 1h/jour ou moins, ou à l'intérieur la plupart du temps B = 2-3h/jour C = 4h/jour ou plus						Portiez-vous des vêtements couvrants ou de la crème solaire lorsque vous étiez au soleil ? A = Jamais ou rarement B = Parfois C = Souvent ou Toujours					
	Début	Fin	Les jours de travail / d'école			Les week-ends, jours de congés			Les jours de travail / d'école			Les week-ends, jours de congés		
			A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Algérie	0	14	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☐	☒
Bordeaux (33)	15	22	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☒	☐	☐
Libourne (33)	23	24	☒	☐	☐	☐	☐	☒	☒	☐	☐	☐	☒	☐
Poitiers (86) Etc...	25	67	☒	☐	☐	☐	☒	☐	☒	☐	☐	☐	☒	☐

Exemple

Figure 29 : Calendrier des lieux de résidence du questionnaire UV envoyé aux participantes de l'étude E3N-SunExp

2. Merci de compléter le tableau ci-dessous en indiquant les différents lieux où vous avez été en vacances depuis votre naissance, ainsi que le temps que vous passiez à l'extérieur au soleil et votre niveau de protection solaire à chaque période.

Lieux Précisez la ville et le code département, ou le pays (si hors France métropolitaine ; indiquez aussi l'Etat si Etats-Unis, Australie...)	Nombre total de semaines passées dans ce lieu	Age de		Combien de temps passiez-vous à l'extérieur au soleil ? A = 1h/jour ou moins, ou à l'intérieur la plupart du temps B = 2-3h/jour C = 4h/jour ou plus			Portiez-vous des vêtements couvrants ou de la crème solaire lorsque vous étiez au soleil ? A = Jamais ou rarement B = Parfois C = Souvent ou Toujours		
		Début	Fin	A	B	C	A	B	C
Algérie	140	0	14	☐	☐	☒	☐	☐	☒
La Rochelle (17)	27	15	24	☐	☐	☒	☐	☒	☐
Chamonix (74)	14	15	22	☐	☐	☒	☐	☐	☒
Lacanau (33)	6	25	28	☐	☐	☒	☐	☐	☒
Luchon (31)	25	29	54	☐	☒	☐	☒	☐	☐
Tunisie	2	32	32	☐	☒	☐	☐	☐	☒
Montpellier (34) Etc....	50	29	54	☒	☐	☐	☒	☐	☐

Exemple

Figure 30 : Calendrier des lieux de vacances du questionnaire UV envoyé aux participantes de l'étude E3N-SunExp

Toutes ces informations ont permis de calculer deux mesures principales de l'exposition aux rayonnements UV : le nombre d'heures d'exposition solaire et le score UV.

Pour l'ensemble des calculs, les pondérations suivantes ont été effectuées pour chaque catégorie du temps passé au soleil : 0,5, 2,5 et 6 pour « 1 h/jour ou moins », « 2-3 h/jour » et « 4 h/jour ou plus », respectivement. De même, le niveau de protection solaire a été pris en compte dans les calculs en attribuant les poids suivants à chaque catégorie de protection solaire : 0,33, 0,66 et 1 pour « jamais ou rarement », « parfois » et « souvent ou toujours », respectivement.

Pour les calculs, un total de 2,5 jours par semaine était considéré pour les week-ends/jours de congés. Lorsqu'aucun lieu de vacances n'était renseigné, un total de 15 semaines de vacances par an était considéré pour la période de vacances annuelle totale.

Calcul du nombre d'heures d'exposition solaire au cours de la vie

Le nombre d'heures d'exposition solaire a été calculé pour la période d'avril à septembre (période de 6 mois) (voir questionnaire).

Le nombre d'heures d'exposition solaire **récréationnelle** a été calculé en additionnant le nombre de semaines de vacances dans chaque lieu et les week-ends/jours de congés (en pondérant par le nombre d'heure d'exposition par jour et le niveau de protection solaire). La formule correspondante est présentée ci-dessous :

Nombre d'heures d'exposition solaire $_{\text{récréationnelle}}$ = [nombre d'heures d'exposition par jour $_{\text{vacances}}$ * coefficient de protection solaire $_{\text{vacances}}$ * nombre de semaines de vacances à l'âge en question * 7] **+** [nombre d'heures d'exposition par jour $_{\text{week-ends / jours de congés}}$ * coefficient de protection solaire $_{\text{week-ends / jours de congés}}$ * 2,5 * 26]

Le nombre d'heures d'exposition solaire **résidentielle** a été calculé de manière similaire, en soustrayant le nombre de semaines de vacances et les week-ends/jours de congés du calcul. La formule correspondante est présentée ci-dessous :

Nombre d'heures d'exposition solaire $_{\textbf{résidentielle}}$ = [nombre d'heures d'exposition par jour $_{\text{jours de travail / d'école}}$ * coefficient de protection solaire $_{\text{jours de travail / d'école}}$ * [365/2 – (nombre de semaines de vacances à l'âge en question * 7) – (2,5 * 26)]]

Pour obtenir le nombre **total** d'heures d'exposition solaire au cours de la vie, nous avons additionné le nombre d'heures d'exposition solaire récréationelle et résidentielle.

Calcul du score UV

Afin de calculer un score basé sur les doses estimées des différents types de rayonnements UV, nous avons d'abord extrait les données sur la latitude et la longitude de chaque lieu de résidence et de vacances déclarés par les participantes à l'étude à l'aide de bases de données disponibles publiquement : la base de données de géocodage latitude-longitude de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) et le Répertoire Géographique des Comtés (RGC) de l'Institut National de l'Information Géographique et Forestière (IGN).

Nous avons ensuite relié ces informations de géocodage à une base de données internationale contenant des données de radiation UV selon la latitude et la longitude (247), disponible par l'intermédiaire du service web SoDa (*Solar radiation Data*), développé au Centre Observation, Impacts, Energie (O.I.E.) du Département Energétique et Procédés de MINES ParisTech (site internet : www.soda-is.com) (248). Les données UV contenues dans cette base de données a donné lieu à un modèle basé sur un ciel dégagé prenant en compte les modifications nuageuses. Les données utilisées ont porté sur les entrées par défaut proposées par le modèle du service SoDa (247) : contenu de la colonne atmosphérique totale en ozone et vapeur d'eau, facteur de turbidité Linke[32], coefficient Angström[33] pour les aérosols et la couverture nuageuse, réflexion et diffraction (albedo[34]) et l'élévation de la surface du niveau moyen de la mer. Ces variables proviennent de différentes sources couvrant diverses périodes : 1996-2000 pour l'ozone, le facteur de turbidité Linke et la couverture nuageuse ; 1987-1996 pour la vapeur d'eau ; et 1981-1990 pour le coefficient Angström (247,249). Nous avons ainsi obtenu des moyennes mensuelles des sommes quotidiennes (doses quotidiennes) pour les rayonnements UV totaux, les UVA, les UVB et les UV érythémateux en J/m².

Les doses quotidiennes moyennes d'UV pour les périodes printemps/été (avril-septembre) et automne/hiver (octobre-mars) ainsi obtenues pour chaque lieu de résidence et de vacances ont ensuite été utilisées pour calculer un score UV d'exposition pour chaque participante.

Nous avons d'abord calculé un score UV **récréationnel** en additionnant les doses UV dans les lieux de vacances au cours de la vie (pondérées par le nombre d'heures d'exposition par jour, le niveau de protection solaire et la durée des vacances dans chaque lieu) et les doses UV dans les lieux de résidence durant les week-ends/jours de congés pour les périodes printemps/été et automne/hiver (pondérées par le nombre d'heures d'exposition par jour et le niveau de protection solaire). La formule correspondante est présentée ci-dessous :

[32] Teneur d'un fluide en matières qui le troublent. La turbidité Linke est généralement causée par des matières en suspension et des particules colloïdales qui absorbent, diffusent et/ou réfléchissent la lumière.
[33] Nom de l'exposant dans la formule habituellement utilisée pour décrire la dépendance de l'épaisseur optique d'un aérosol avec la longueur d'onde.
[34] Pouvoir réfléchissant d'une surface, c'est-à-dire le rapport de l'énergie lumineuse réfléchie à l'énergie lumineuse incidente.

Score UV $_{\textbf{récréationnel}}$ = [dose UV $_{\text{vacances}}$ (printemps/été) * nombre d'heures d'exposition par jour $_{\text{vacances}}$ * coefficient de protection solaire $_{\text{vacances}}$ * nombre de semaines de vacances à l'âge en question * 7] **+** [dose UV $_{\text{week-ends / jours de congés}}$ (printemps/été) * nombre d'heures d'exposition par jour $_{\text{week-ends / jours de congés}}$ * coefficient de protection solaire $_{\text{week-ends / jours de congés}}$ * 2,5 * 26] **+** [dose UV $_{\text{week-ends / jours de congés}}$ (automne/hiver) * nombre d'heures d'exposition par jour $_{\text{week-ends / jours de congés}}$ * coefficient de protection solaire $_{\text{week-ends / jours de congés}}$ * 2,5 * 26]

Le score UV **résidentiel** a ensuite été calculé pour chaque année d'âge en additionnant les doses UV dans les lieux de résidence durant les jours de travail/d'école pour les périodes printemps/été et automne/hiver (pondérées selon le nombre d'heures d'exposition par jour et le niveau de protection solaire) et en soustrayant le nombre de semaines de vacances et les week-ends/jours de congés du calcul. La formule correspondante est présentée ci-dessous :

Score UV $_{\textbf{résidentiel}}$ = [dose UV $_{\text{jours de travail / d'école}}$ (printemps/été) * nombre d'heures d'exposition par jour $_{\text{jours de travail / d'école}}$ * coefficient de protection solaire $_{\text{jours de travail / d'école}}$ * [365/2 – (nombre de semaines de vacances dans l'âge en question * 7) – (2,5 * 26)]] **+** [dose UV $_{\text{jours de travail / d'école}}$ (automne/hiver) * nombre d'heures d'exposition par jour $_{\text{jours de travail / d'école}}$ * coefficient de protection solaire $_{\text{jours de travail / d'école}}$ * [365/2 – (2,5 * 26)]]

Le score UV **total** pour chaque année d'âge correspond à la somme des scores UV récréationnel et résidentiel.

2.3.2 Comportements liés à l'exposition solaire

Des informations sur le nombre de coups de soleil, l'utilisation de crème solaire, de lampes UV et de compléments solaires ont été récoltées à l'aide du questionnaire de l'étude E3N-SunExp (**Figure 31**).

Les participantes à l'étude E3N-SunExp ont déclaré le nombre de fois où elles ont eu un coup de soleil accompagné de cloques, d'une douleur durant au moins 2 jours ou qui a pelé par la suite avant 15 ans, entre 15 et 25 ans, et depuis l'âge de 25 ans (jamais, 1 fois, 2 à 3 fois, 4 à 5 fois ou 6 fois ou plus). Le questionnaire a également recueilli l'indice de protection solaire (IPS) utilisé habituellement pendant chacune de ces périodes (pas de protection, 8, 8-15, 15-30, > 30 ou écran total) et le renouvellement de l'application de la crème solaire (jamais, parfois ou toujours). Les femmes ont en outre été invitées à signaler si elles avaient déjà utilisé des dispositifs de bronzage, et si oui, à quelle fréquence elles ont utilisé ces appareils en moyenne, combien de sessions elles ont eu au total au cours de leur vie et combien de temps elles ont été exposées en moyenne à chaque session.

Les participantes de l'étude ont également renseigné la couleur de leurs yeux (bleu ou gris, vert, noisette, brun ou noir), la présence de cheveux gris et les réactions de bronzage et de brulure de leur peau lors d'une exposition solaire afin de compléter les informations pigmentaires disponibles à Q1.

Enfin, les participantes ont été invitées à déclarer leur utilisation de compléments solaires avant, pendant ou après une période d'exposition solaire au cours des 10 dernières années (jamais, parfois, souvent ou toujours).

3. Avez-vous eu un coup de soleil accompagné de cloques, d'une douleur durant au moins 2 jours, ou qui a pelé par la suite :

	Jamais	1 fois	2 à 3 fois	4 à 5 fois	≥6 fois	Ne sait pas
Avant l'âge de 15 ans						
Entre 15 et 25 ans						
Depuis vos 25 ans						

4. Quel indice de protection solaire utilisiez-vous habituellement ?

	8	8-15	15-30	>30 ou écran total	Pas de protection	Ne sait pas
Avant l'âge de 15 ans						
Entre 15 et 25 ans						
Depuis vos 25 ans						

5. Renouvelez-vous l'application de la crème pendant l'exposition ?

Jamais Parfois Toujours Ne sait pas

6. Avez-vous déjà utilisé une lampe à bronzer ? Oui Non → Si non, passez à la question 10

7. Si oui, à quelle fréquence avez-vous utilisé cet appareil en moyenne ?

Rarement Moins d'1 fois / mois 1 fois / mois ≥ 2 fois / mois

8. Combien de séances avez-vous effectuées au total ? séances

9. Combien de temps en moyenne restiez-vous exposée à chaque séance ? minutes

10. Quelle est la couleur de vos yeux ?

Bleu ou Gris Vert Noisette Brun ou Noir

11. Avez-vous des cheveux gris, ou blancs (en l'absence de teinture) ?

Oui Non → Si non, passez à la question 13

12. Si oui, quel âge aviez-vous quand vos cheveux ont commencé à devenir gris ou blancs?

ans

13. Si votre peau était exposée à un soleil intense pendant une heure en milieu de journée, pour la première fois de l'été et sans protection solaire ni vêtement couvrant, quelle serait la réaction de votre peau ?

Aucune brûlure
Légère rougeur sans douleur
Rougeur avec douleur
Rougeur avec douleur et cloques (ou allergie solaire)

14. Si vous vous exposiez à un soleil intense pendant plusieurs semaines, votre peau bronzerait (éventuellement après un coup de soleil):

Jamais Légèrement Modérément Beaucoup

15. Si vous avez pris des compléments alimentaires au cours des 10 dernières années, avez-vous consommé des compléments solaires, avant, pendant, ou après une période d'exposition au soleil (ex: Oenobiol Solaire®, Autobronz®...) ?

Jamais Parfois Souvent Toujours

Merci pour votre participation !

4

Figure 31 : Page 4 du questionnaire UV envoyé aux participantes de l'étude E3N-SunExp

3 Analyses statistiques

Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS® (version 9.3, SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA). Le seuil choisi pour déterminer la significativité des tests statistiques effectués était de 0,05.

3.1 Analyses descriptives

Pour décrire les différentes populations, les caractéristiques des femmes ont été établies à l'inclusion des différentes analyses, soit selon le statut cas/non-cas, soit selon les modalités de la variable d'exposition principale (la variable analysée).

Dans les deux cas, les analyses descriptives ont été réalisées en utilisant des statistiques usuelles : moyenne et écart-type pour les variables continues, description des fréquences pour les variables catégorielles.

Pour les variables continues, les comparaisons entre groupes ont été réalisées à l'aide d'analyses de variance (ANOVA, *Analysis of Variance*), permettant de tester l'hypothèse d'égalité des moyennes entre les groupes comparés. Pour les variables catégorielles, les comparaisons entre groupes ont été réalisées à l'aide de tests du χ2, permettant de tester l'hypothèse d'une absence de différence entre les proportions observées dans les groupes comparés.

Dans les volets sur les comportements d'exposition solaire, les groupes exposés/non-exposés ont été comparés pour chaque variable du modèle en utilisant un modèle de régression logistique univariée (voir ci-dessous).

3.2 Mesures d'association

3.2.1 Étude cas-témoin nichée : régression logistique

Définition

La régression logistique est un modèle permettant d'exprimer la relation entre une variable dichotomique d'intérêt (ici le statut cas/témoin) et des variables quantitatives ou qualitatives (ici l'exposition et les variables d'ajustement) (250). Ce modèle, adapté dans le cadre d'une étude cas-témoin, ne prend pas en compte la date de survenue de la maladie (cancer cutané).

Si on note M le statut cas ou témoin, avec M = 1 cas et M = 0 témoin, la probabilité d'être un cas sachant l'exposition aux différentes variables explicatives X s'écrit :

$$P(M = 1|X_1, \dots X_p) = \frac{1}{1 + exp\{-(\alpha + \sum_{i=1}^{p} \beta_i X_i)\}}$$

Où βX représente la combinaison linéaire des variables (constante comprise). Les paramètres β du modèle (les coefficients de la fonction linéaire) sont estimés *via* la méthode du maximum de vraisemblance.

Si on note $Logit\ P = Ln(\frac{p}{1-p})$, alors on peut écrire que $Logit\ P = \alpha + \sum_{i=1}^{p} \beta_i\ X_i$.

Odds ratio

L'utilisation du modèle logistique a l'avantage, grâce à la fonction de lien Logit, d'interpréter facilement les coefficients estimés avec le calcul d'un odds ratio (OR). L'odds ratio représente le rapport des cotes des probabilités d'avoir la maladie pour ceux qui ont une exposition X d'une part et de ceux qui ne l'ont pas d'autre part. Dans le cas d'une variable explicative X à deux niveaux x_0 et x_1, l'odds ratio entre les deux groupes vaut (avec $P_0 = (M = 1|X = x_0)$ et $P_1 = (M = 1|X = x_1)$) :

$$OR = \frac{P_1/(1-P_1)}{P_0/(1-P_0)} = e^{\beta(x_1 - x_0)}$$

Un OR significativement supérieur à 1 (borne inférieure de l'intervalle de confiance supérieure à 1) traduit une association positive entre la variable d'intérêt et l'événement étudié, tandis qu'un OR significativement inférieur à 1 (borne supérieure de l'intervalle de confiance inférieure à 1) traduit une association inverse.

Régression logistique conditionnelle

L'appariement entre les cas et les témoins associés, comme c'est le cas dans l'étude E3N-SunExp, implique d'utiliser une méthode de régression logistique conditionnelle (250). En effet, dans le cadre d'un appariement, on fait l'hypothèse que le paramètre α varie dans chaque strate (correspondant à un cas et ses témoins). Le nombre de paramètres à estimer est donc très important, et l'estimation des β_i par la méthode du maximum de vraisemblance totale ne permet plus d'estimer correctement l'OR correspondant. Pour obtenir une estimation correcte des ORs par l'exponentielle des β_i, il est nécessaire de calculer des vraisemblances conditionnelles pour chaque strate. La vraisemblance totale est ensuite obtenue en multipliant les vraisemblances conditionnelles de chaque strate et son maximum permet d'estimer le paramètre $\hat{\beta}$ dont l'exponentielle est une estimation non biaisée de l'OR.

Dans le travail présenté dans ce manuscrit, l'étude des facteurs associés aux comportements d'exposition solaire (Chapitre IV, sous-objectif 2) et à l'utilisation de compléments solaires (Chapitre V, sous-objectif 2) a porté sur la population de témoins exclusivement et a fait appel à des modèles de régression logistique classique. Les études de l'influence de certains facteurs d'exposition solaire (Chapitre IV, sous-objectif 1) et de l'utilisation de compléments solaires (Chapitre V, sous-objectif 1) sur le risque de cancers cutanés ont utilisé des modèles de régression logistique conditionnelle.

Régression logistique polytomique

La régression logistique adaptée à la modélisation d'une variable dichotomique se généralise au cas d'une variable à plusieurs modalités ou polytomique. Si ces modalités sont ordonnées, on dit que la variable est qualitative ordinale. Ce type de modélisation a été utilisé afin d'évaluer et comparer les facteurs associés à différents types ou seuils d'utilisation de crème solaire (pas de protection ; protection faible ; protection élevée) (Chapitre IV, sous-objectif 2, chapitre 3.1, page 141).

Etude des interactions

Les interactions entre l'exposition et certains facteurs portant sur toute la population d'étude ont été testées en incluant un terme d'interaction dans le modèle (test de Wald). Pour comparer les résultats

selon le type de cancer cutané, un test d'homogénéité des estimations entre les groupes a été utilisé (251).

Lorsque les tests d'interaction étaient statistiquement significatifs, des analyses stratifiées ont été réalisées. Pour les stratifications sur des critères d'appariement, des modèles de régression logistique conditionnelle ont été utilisés. En revanche, pour les stratifications sur les variables ne rentrant pas en compte dans l'appariement, le fait de conserver un modèle de régression logistique conditionnelle aurait entraîné de nombreuses exclusions. En effet, les cas et leurs témoins appariés n'étant pas nécessairement dans la même strate de la variable, il aurait fallu exclure les cas sans témoin et vice versa dans chaque strate. La solution qui a été appliquée dans ce cas est l'utilisation de modèles de régression logistique non conditionnelle, combinée à un ajustement sur les variables d'appariement, à condition que celles-ci comportent un petit nombre de catégories (250).

Biais de sélection

Le biais de sélection est une source importante de biais dans les études de cas-témoin, car les cas sélectionnés peuvent ne pas être représentatifs de la population de tous les cas, et les témoins peuvent ne pas être représentatifs d'autres membres de la population en bonne santé. Dans notre étude, les cas et les témoins ont été échantillonnés dans la même population et devraient donc être plus représentatifs de la population que ceux d'une étude cas-témoin traditionnelle.

Afin de tester ce biais dans notre étude, nous avons comparé les caractéristiques des répondantes et des non-répondantes au questionnaire E3N-SunExp (**Annexe 1**). Comparées aux non-répondantes, les répondantes étaient plus susceptibles d'être des cas que des témoins (27,1 % *vs*. 16,7 %). Elles étaient également plus jeunes et avaient un niveau d'études plus élevé ($p < 0,001$ pour les deux). Cependant, d'autres caractéristiques, telles que les facteurs pigmentaires et les antécédents familiaux de cancers cutanés, étaient similaires entre les deux groupes.

3.2.2 Étude de cohorte : modèle de Cox

Définition

Les analyses de survie présentées dans ce travail ont été réalisées en utilisant des modèles semiparamétriques de Cox. Le modèle de régression de Cox permet de modéliser un phénomène dépendant du temps (le délai jusqu'au cancer) en fonction de covariables (250,252). Ce type de modélisation est classique en épidémiologie dans le cadre des études de cohorte, puisque nous avons la capacité de suivre les individus dans le temps et notamment de mettre à jour les différentes variables au cours du suivi (étude prospective). Ainsi, l'utilisation de ce modèle permet de quantifier la relation entre le facteur d'exposition principal et la survenue d'un événement, en prenant en compte les données censurées. Dans le cas d'un modèle multivarié, le modèle de Cox exprime l'incidence instantanée (ou risque instantané) $h(t)$ de l'événement en fonction du temps t et des valeurs que prennent les différentes covariables X_i (pour un individu de profil $X = (X_1, X_2, \dots X_p)$) selon l'équation suivante :

$$h(t, X_i, \dots X_p) = h_0(t) exp\left(\sum_{i=1}^{p} \beta_i X_i\right) = h_0(t)\exp(\beta X)$$

Dans cette équation, $h_0(t)$ constitue le risque instantané de maladie d'un sujet pour lequel toutes les variables X_i sont égales à 0, c'est à dire le risque instantané « de base ». Il s'agit de la partie « non paramétrée » du modèle. La forme de cette fonction de risque instantané n'étant pas précisée, ce modèle ne permet pas d'estimer un risque absolu en fonction des valeurs des différentes covariables pour un individu.

Hazard ratio

En revanche, le modèle de Cox permet de comparer le risque des individus selon leur exposition aux facteurs correspondant aux variables X_i. En effet, à partir de la fonction de risque instantané, on peut calculer un rapport de risques instantanés (hazard ratio), noté HR(t), entre deux individus A et B de profils respectifs X_a et X_b, qui s'écrit :

$$HR(t) = \frac{h(t, X_a)}{h(t, X_b)} = \frac{h_0(t)\exp(\beta X_a)}{h_0(t)\exp(\beta X_b)} = \exp(\beta(X_a - X_b))$$

Le logarithme du rapport de risques s'exprime donc selon un terme linéaire. L'estimation des coefficients β_i de la partie paramétrée du modèle est l'objectif du modèle de Cox, et se fait par la méthode d'estimation du maximum de vraisemblance, sur la partie de la vraisemblance du modèle qui ne concerne que les coefficients βi. Les intervalles de confiance correspondant à ces coefficients ou aux HR sont ensuite calculés.

Un HR significativement supérieur à 1 traduit une association positive entre la variable d'intérêt et l'événement étudié, tandis qu'un HR significativement inférieur à 1 traduit une association inverse.

Dans le présent travail, ce type de modélisation a été utilisé afin d'étudier les associations entre la consommation de compléments alimentaires riches en antioxydants et le risque de cancers cutanés (Chapitre V, sous-objectif 3).

Variables dépendantes du temps

Dans le modèle multivarié présenté ci-dessus, les variables que l'on mesure sont constantes dans le temps et mesurées à un instant donné. Mais il peut être intéressant d'avoir une mise à jour de certaines variables au cours du suivi et ainsi faire dépendre du temps la valeur de la variable. Si on prend l'exemple de la consommation en compléments alimentaires d'une femme, récoltée à plusieurs reprises au cours de suivi (Q4, Q6, Q7), cette femme devrait pouvoir contribuer aux personnes-années en tant que non-consommatrice jusqu'à la date de consommation, s'il y a lieu, et ensuite contribuer dans la catégorie des femmes consommatrices jusqu'au questionnaire suivant. La variable doit donc changer de valeur au cours du suivi. Si nous considérons uniquement des variables fixes dans le temps, une femme non-consommatrice à l'inclusion qui le devient au cours du suivi serait « mal classée » entre la date de la déclaration de la consommation et sa fin de suivi, car la notion de temporalité ne serait pas prise en compte.

Les modèles utilisés dans ce cas s'écrivent de la manière suivante :

$$h(t, X) = h_0(t)\exp(\beta X) = h_0(t)\exp(\beta_1 X_1 + \cdots + \beta_i X_i + \beta_{i+1} X_{i+1}(t) \ldots + \beta_p X_p(t))$$

avec i variables constantes dans le temps et p-i variables dépendantes du temps. Pour une variable donnée, l'information dépendante du temps a été actualisée de la manière suivante : entre deux

questionnaires i et j (avec j le dernier questionnaire répondu depuis i, j ≥ i+1), la valeur de la variable utilisée entre i et j était celle rapportée au questionnaire i, la valeur rapportée au questionnaire j ne servant qu'à la mise à jour de la valeur de la variable sur la période de suivi postérieure à j.

Hypothèses du modèle

Les modèles de Cox sont basés sur deux hypothèses : la proportionnalité des risques et la log-linéarité des covariables du modèle.

La proportionnalité des risques

L'expression du rapport de risques instantanés HR à l'instant t implique que celui-ci soit constant au cours du temps. Cette hypothèse peut être vérifiée de différentes façons, par exemple, en comparant les courbes de survie des différents groupes comparés de manière visuelle. On peut aussi comparer les courbes $Ln\ [-(S(t))]$ des groupes comparés, avec $S(t)$ la fonction de survie égale à $exp\left\{-\int_0^t h(u)du\right\}$.

Pour un modèle simple avec une variable binaire 1/0, $h_1(t) = \exp(\beta)h_0(t)$, cela implique que $Ln\big(S_1(t)\big) = \exp(\beta)\, Ln(S_0(t))$, et donc finalement que $Ln[-Ln(S_1(t))] = \beta + Ln[-Ln(S_0(t))]$. Les courbes tracées doivent donc être parallèles pour respecter l'hypothèse de proportionnalité des risques.

Une manière complémentaire d'évaluer cette hypothèse est d'introduire une interaction entre le temps et la variable dans le modèle de Cox et de regarder la significativité du paramètre correspondant. Si ce dernier n'atteint pas le seuil de significativité, on peut alors supposer que l'hypothèse de proportionnalité des risques est vérifiée. De plus, il est usuel d'avoir une attitude conservatrice vis-à-vis de la validité du modèle de Cox dans une étude de cohorte de taille si importante, sauf lorsqu'il y a une forte évidence de non proportionnalité. Dans le cas où il existerait une interaction avec le temps, il faut stratifier sur les différentes périodes où l'on peut supposer que l'hypothèse est vérifiée.

La log-linéarité des variables

L'expression du modèle de Cox implique de vérifier l'hypothèse de log-linéarité de l'augmentation du risque instantané quand on passe d'un niveau d'une variable à l'autre. En effet, la log-transformation de l'expression du risque instantané donne :

$$Ln\big[h(t, X_1, X_2, \dots X_p)\big] = Ln[h_0(t)] + \sum_{i=1}^{p} \beta_i X_i = Ln[h_0(t)] + \beta X$$

Pour vérifier cette hypothèse, on peut modéliser le risque associé à la variable concernée en la catégorisant selon les quartiles de distribution de cette variable. En traçant ces risques en fonction de la médiane de chaque quartile, la vérification de l'hypothèse implique l'obtention d'une droite. Le non-respect de cette hypothèse joue un rôle important dans le choix de codage des variables continues, puisqu'il faut alors catégoriser la variable concernée à la fois selon le respect de cette hypothèse, selon les hypothèses biologiques ou médicales liées à la variable, et selon la précision des données et la répartition des individus dans ces catégories.

L'âge comme échelle de temps

Dans un modèle de Cox, la variable correspondant au temps est un délai jusqu'à la survenue de l'événement d'intérêt. Trois paramètres caractérisent cette durée : l'origine, qui correspond au début de l'exposition au risque de survenue de l'événement d'intérêt ; l'entrée, qui correspond au début de l'observation ; et la sortie, qui correspond à la fin de l'observation et/ou de l'exposition au risque.

Dans les études de cohorte, l'entrée et l'origine sont rarement identiques. Pour un grand nombre de maladies, les sujets sont à risque de développer la maladie étudiée dès leur naissance, mais ne sont observés qu'à partir du moment où ils sont recrutés dans l'étude. Dans ce cas, il est souvent préférable d'utiliser l'âge comme échelle de temps, c'est-à-dire de fixer l'origine à la date de naissance de l'individu (âge nul). En effet, l'âge est un déterminant important de l'incidence de la maladie étudiée, plus que la durée de suivi. Cependant, choisir l'âge comme échelle de temps implique de considérer, d'une part, que les individus ne sont pas suivis depuis l'origine (on parle d'entrée retardée dans l'étude) et, d'autre part, que les individus ayant déjà rencontré l'événement (cas « prévalent » à l'inclusion) ne sont pas considérés dans la population d'analyse.

Effet cohorte

Comme évoqué précédemment (Chapitre I, partie 2.1.2, page 50), il existe un fort effet cohorte dans l'incidence du cancer cutané. Par conséquent, les modèles de Cox ont été stratifiés sur la cohorte de naissance, par classes de cinq années : 1925-1930, 1930-1935, 1935-1940, 1940-1945 et 1945-1950. La stratification autorise en effet un risque de base $h_0(t)$ différent pour chaque cohorte de naissance. Elle suppose néanmoins que les associations entre les covariables et le risque de la maladie étudiée soient identiques, quelle que soit la cohorte de naissance (253).

Etude des interactions

Afin d'étudier des différences éventuelles d'associations selon les sous-groupes de femmes, nous avons réalisé des tests d'interaction en incluant un terme d'interaction entre le facteur d'exposition et le facteur d'interaction potentiel et en testant la nullité des coefficients correspondant à ce terme avec un test de Wald. Dans le cas d'une interaction statistiquement significative, des analyses stratifiées ont été menées.

3.3 Modélisation statistique

Stratégie de modélisation

Pour l'estimation du risque de premier cancer cutané dans **l'étude cas-témoin E3N-SunExp**, nous avons mis en place un modèle simple dans un premier temps, prenant en compte uniquement les facteurs d'appariement (régression logistique conditionnelle telle que décrite plus haut). Par la suite, les variables d'ajustement choisies selon l'étude en question ont été incluses dans un modèle plus complet (voir résultats des différentes parties).

Pour **les analyses de survie** (Chapitre V, sous-objectif 3), nous avons d'abord mis en place un modèle ajusté uniquement sur l'âge au diagnostic (en continu). Ensuite, un deuxième modèle a été ajusté sur les principaux facteurs de risque de cancer cutané (facteurs pigmentaires et exposition solaire). Dans

un troisième temps, d'autres variables potentiellement confondantes ont été incorporées dans un modèle complet.

Test de tendance

L'ensemble des p-valeurs présentées dans les tableaux de résultats de ce présent travail est issu de tests de tendance effectués en incluant une variable continue dans les modèles multivariés prenant comme valeur la médiane des différentes catégories testées.

3.4 Données manquantes

La prise en compte des données manquantes pour les variables d'exposition principales a varié selon l'étude. Pour les analyses estimant le risque de cancer cutané dans l'étude E3N-SunExp (Chapitre IV, sous-objectif 1 et Chapitre V, sous-objectif 1), les valeurs manquantes ont été prises en compte *via* la méthode d'imputation multiple. Ainsi, pour toutes les variables, les données manquantes ont été imputées cinq fois en utilisant une méthode de spécification conditionnelle (procédure SAS PROC MI). L'estimation globale a été obtenue en faisant la moyenne des estimations des cinq bases de données imputées et les écarts intra- et inter-imputation ont été pris en compte dans le calcul des intervalles de confiance. Les résultats obtenus ont été comparés à ceux issus d'une imputation simple et d'un modèle complet.

Pour les analyses sur les comportements d'exposition solaire (Chapitre IV, sous-objectif 2 et Chapitre V, sous-objectif 2) et les analyses menée dans l'ensemble de la cohorte E3N (Chapitre V, sous-objectif 3), les femmes présentant des données manquantes pour les variables d'exposition principales ont été exclues des analyses pour cette exposition.

Pour l'imputation simple des variables d'ajustement, lorsqu'une variable présentait moins de 5 % de données manquantes, les données manquantes étaient imputées par le mode pour les variables qualitatives, et par la médiane pour les variables quantitatives. Lorsqu'une variable présentait plus de 5 % de données manquantes, une catégorie manquante a été créée. Le pourcentage de données manquantes pour chaque variable a été systématiquement indiqué, en fonction de la population d'étude considérée dans les différentes parties.

CHAPITRE IV : EXPOSITION SOLAIRE

Sous-objectif 1 : Facteurs d'exposition aux rayonnements UV et risque de cancers cutanés dans l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp

1 Introduction

L'exposition solaire est connue pour être le facteur de risque environnemental le plus important des cancers cutanés (44,72,112,113). Cependant, celle-ci est difficile à quantifier car les doses UV individuelles varient considérablement selon la région géographique, le moment de la journée et la saison, mais aussi selon la pigmentation et les comportements d'exposition solaire (125).

Bien que l'influence de l'exposition aux UV sur le risque de cancer cutané ait été bien établie dans les études écologiques, les études épidémiologiques ne parviennent généralement pas à démontrer des associations robustes (124). Néanmoins, les données épidémiologiques disponibles à ce jour suggèrent que l'association entre l'exposition solaire et le risque de cancers cutanés diffère selon le profil d'exposition et le type de cancer cutané. En effet, le mélanome et le CBC ont été généralement associés à des profils d'exposition solaire similaires, c'est-à-dire à l'exposition dans l'enfance et à une exposition excessive au soleil à l'âge adulte, en particulier en termes de nombre de coups de soleil (36,73,80,108,113,119,121,254). En revanche, le risque de CSC a été associé à une exposition cumulée tout au long de la vie et à l'exposition professionnelle au soleil (36,43,73,104,113,255).

Cependant, les résultats des études précédentes concernant le mélanome sont contradictoires, ce qui pourrait être expliqué par des effets opposés des différentes composantes de l'exposition solaire. Selon les études, l'augmentation du risque de mélanome est le plus souvent due à une exposition récréationelle, c'est-à-dire lors d'activités de loisirs en extérieur durant les saisons chaudes, notamment lorsque cette exposition est liée à des coups de soleil, plutôt qu'à une exposition chronique, liée à une latitude plus basse du lieu de résidence ou au travail en extérieur (125). Cependant, bien que la plupart des études montrent une association positive avec l'exposition récréationnelle, plusieurs études ont suggéré une association inverse avec l'exposition chronique. Une première revue systématique de la littérature menée en 1997 a en effet suggéré une augmentation significative du risque de mélanome associée à une exposition dite « intermittente », c'est-à-dire récréationnelle (OR = 1,71, IC 95% = 1,54-1,90), mais une diminution significative du risque pour les expositions professionnelles prolongées (OR = 0,86, IC 95% = 0,77-0,96) (256). Les auteurs avaient alors avancé l'hypothèse selon laquelle une exposition constante et prolongée aux rayonnements UV pouvait entraîner une adaptation des mécanismes de protection cutanée. Une méta-analyse publiée en 2005 avait également rapporté une association inverse entre exposition solaire chronique et risque de mélanome (108). Cependant, celle-ci était modeste et non statistiquement significative (RR = 0,95, IC 95% = 0,87-1,04), et les mêmes auteurs ont ensuite montré que cette association était restreinte aux sites occasionnellement exposés au soleil (tronc, membres) (93). Par ailleurs, une étude poolée de 15 études cas-témoin a montré une association positive entre l'exposition chronique au soleil et le risque de mélanome (257).

Ainsi, il y a encore des incertitudes au sujet des mécanismes par lesquels le mélanome se développe selon les différents types d'exposition solaire. Cependant, il faut tenir compte de la difficulté à

caractériser spécifiquement le type d'exposition solaire en exposition résidentielle ou récréationnelle. En effet, l'association inverse entre l'exposition solaire résidentielle et le risque de mélanome pourrait être due à un biais de classement de l'exposition, car il est possible que les personnes qui s'exposent de façon intermittente se retrouvent dans la catégorie d'exposition la plus faible (93). De plus, la difficulté à déterminer l'exposition professionnelle, qui varie considérablement d'une étude à l'autre, rend difficile l'interprétation des résultats des revues et méta-analyses.

D'autres études sont donc nécessaires afin de mieux comprendre en quoi diffèrent ou concordent les mécanismes causaux de l'exposition solaire sur les différents types de cancers cutanés. Etant donné l'état actuel des connaissances, il semble qu'il existe des mécanismes différents pour le mélanome, le CBC et le CSC, bien que des similitudes aient été décrites entre le mélanome et le CBC.

Par ailleurs, bien que de nombreuses études aient exploré les associations entre l'exposition aux UV et le risque de cancers cutanés, la plupart des recherches précédentes ont comparé les facteurs de risque entre les études menées séparément pour le mélanome (très nombreuses), le CBC et le CSC. Très peu d'études ont permis une comparaison directe des trois types de cancers cutanés dans une même population d'étude (104,258), et celles-ci n'ont pas inclus de comparaison selon l'âge à l'exposition. Or, ce dernier point semble important à prendre en compte dans les études étant donné que l'enfance et l'adolescence représentent des périodes particulièrement critiques dans le développement d'un mélanome (137).

De plus, dans l'étude des facteurs de risque de cancers cutanés, il est difficile d'étudier séparément les effets des UVA et des UVB. En effet, les différents rayonnements UV sont souvent traités ensembles et l'exposition aux UV est mesurée *via* l'exposition solaire, avec une distinction entre l'exposition récréationnelle ou résidentielle. Cependant, la question se pose de savoir quelle composante du rayonnement solaire est la plus importante dans le développement des cancers cutanés, et en particulier du mélanome. À ce jour, le sujet reste controversé et davantage d'études sont nécessaires afin de mieux comprendre la contribution des UVA et des UVB au risque de cancers cutanés (36).

Enfin, d'autres facteurs liés à l'exposition solaire, tels que les antécédents de coups de soleil et l'utilisation de lampes UV, ont été associés au risque de cancer cutané dans les études précédentes (Chapitre I, partie 3.2, page 60). Néanmoins, bien que l'exposition solaire dans l'enfance et l'adolescence semble plus fortement associée au risque de cancers cutanés (137), peu d'études ont exploré les associations avec les antécédents de coups de soleil survenus à différentes catégories d'âge, et on ignore encore si les coups de soleil sont un facteur de risque indépendant de cancers cutanés ou simplement un indicateur d'exposition prolongée au soleil. En revanche, l'effet délétère de l'utilisation de lampes UV a été clairement démontré dans la littérature et nous avons souhaité confirmer cette relation dans notre population. Par ailleurs, bien que l'utilisation de crème solaire soit largement recommandée afin de protéger la peau des rayonnements UV, les crèmes solaires ont souvent suscité des doutes quant à leur efficacité (Chapitre I, partie 4.3.1, page 69) et les résultats des études d'observation sont contradictoires (259).

Compte tenu des connaissances disponibles, l'objectif de cette étude était d'examiner les relations entre différents facteurs d'exposition solaire et le risque de cancers cutanés dans l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp. Nous avons également cherché à identifier le type de rayonnement UV (UVA, UVB, UV érythémal) associé à chaque type de cancer cutané.

2 Matériel et méthodes

2.1 Population d'étude

Nous avons utilisé les données du questionnaire de l'étude E3N-SunExp. Comme décrit dans le chapitre Matériels et Méthodes (partie 2.2.3, page 94), la base de données d'analyse était constituée de 366 cas de mélanome, 1027 cas de CBC, 165 cas de CSC et 3647 témoins appariés, après suppression des cas et témoins non appariés.

2.2 Mesures d'exposition

La collecte des données sur l'exposition solaire a été décrite précédemment (Chapitre III, partie 2.3, page 94). Les différentes mesures d'exposition considérées dans cette étude étaient les suivantes : le nombre de coups de soleil (avant 15 ans, entre 15 et 25 ans et depuis l'âge de 25 ans) ; l'IPS utilisé habituellement (avant 15 ans, entre 15 et 25 ans et depuis l'âge de 25 ans) ; le renouvellement de l'application de la crème solaire ; l'utilisation de lampes UV au moins une fois au cours de la vie ; le nombre d'heures d'exposition solaire au cours de la vie (total, résidentiel et récréationnel) ; et le score UV (total, résidentiel et récréationnel). Les nombres d'heures d'exposition solaire et les scores UV ont été catégorisés en terciles pour les analyses.

Afin de tester une autre manière de calculer les expositions solaires résidentielles et récréationnelles, des analyses de sensibilité ont été menées en considérant l'exposition solaire durant les week-ends et les jours fériés comme résidentielle, et non récréationnelle. De cette façon, l'exposition récréationnelle incluait uniquement l'exposition lors des vacances. Les résultats étant très similaires à ceux utilisant les mesures d'exposition décrites dans le chapitre Matériels et Méthodes (partie 2.3.1, page 94), où l'exposition récréationnelle inclut l'exposition lors de vacances ainsi que lors des week-ends et jours fériés, seuls ces derniers seront présentés dans ce travail.

2.3 Analyses statistiques

Nous avons utilisé des modèles de **régression logistique conditionnelle** afin de calculer les odds ratios (ORs) et les intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre les différents facteurs d'exposition solaire et le risque de cancers cutanés. Les ORs ont été estimés d'abord dans des modèles univariés (en tenant compte de l'appariement sur l'âge, le département de naissance, le niveau d'études et le temps de suivi dans la cohorte), puis dans des modèles ajustés sur les facteurs phénotypiques (la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux). Il est à noter que les ORs estimant le risque associé au nombre de coups de soleil n'ont pas été ajustés sur la sensibilité de la peau au soleil, étant donné que ce facteur se situe sur le chemin causal de l'association étudiée. Pour l'utilisation de crème solaire après 25 ans et le renouvellement de la crème solaire, des ajustements supplémentaires ont été réalisés sur le nombre de coups de soleil après 25 ans, le nombre d'heures d'exposition solaire récréationnelle et le score UV récréationnel. Un modèle supplémentaire a également été ajusté sur les antécédents familiaux de cancers cutanés ; cependant, étant donné que les résultats étaient identiques, uniquement les deux premiers modèles seront présentés dans ce travail.

Des tests de tendance linéaire ont été effectués en utilisant un score ordinal pour chaque facteur. Des tests d'homogénéité ont également été réalisés pour tester les différences entre les estimations des différents types de cancers cutanés (251).

Nous avons également mené des analyses de stratification **selon l'âge de l'exposition au soleil** (< 25 ans ; ≥ 25 ans), pour les nombres d'heures d'exposition solaire ainsi que pour les scores UV, et des tests d'homogénéité ont été réalisés pour tester les différences d'estimations entre les strates.

Ensuite, des analyses complémentaires sur le score UV ont été effectuées en fonction du **type spécifique de rayonnement UV** (UVA, UVB et UV érythémal).

Afin de tester les corrélations entre les mesures d'exposition solaire (nombre d'heures d'exposition *vs.* score UV), nous avons également réalisé des **tests de corrélation** de Spearman. De ce fait, il y avait une forte corrélation entre le nombre total d'heures d'exposition solaire et le score UV total ($r_{Spearman}$ = 0,86), le nombre d'heures d'exposition solaire résidentielle et le score UV résidentiel (r = 0,84) et le nombre d'heures d'exposition solaire récréationnelle et le score UV récréationnel (r = 0,76).

Pour toutes les variables, les valeurs manquantes ont été prises en compte *via* la méthode d'imputation multiple (Chapitre II, partie 3.4, page 105). Ces résultats ont été comparés avec ceux obtenus avec une imputation simple et un modèle complet, excluant les données manquantes (n = 2408) ; étant donné que les résultats obtenus avec les trois méthodes étaient très similaires, nous ne présenterons que ceux résultant d'imputations multiples.

Fractions attribuables

Un calcul de **fractions attribuables (FAs)** a été réalisé pour estimer la proportion de cas de cancers cutanés attribuable à l'exposition aux UV. Les estimations ponctuelles et les IC à 95 % ont été évalués en utilisant la méthode décrite par Spiegelman *et al*. (260), qui prend en compte la prévalence de l'exposition et le risque de cancer associé à l'exposition et aux facteurs de confusion potentiels. Néanmoins, le design cas-témoin niché pose problème pour le calcul des prévalences des facteurs d'exposition, car les témoins ne sont pas représentatifs des témoins de la cohorte. Ainsi, étant donné que les prévalences ne sont pas issues de la population, nous avons utilisé la dénomination « fraction attribuable » et non pas « fraction de population attribuable », généralement utilisée. Ainsi, les FAs représentent le pourcentage des cas de cancers attribués à un scénario hypothétique dans lequel toutes les femmes seraient dans la catégorie de référence. Une FA positive quantifie le pourcentage de cas de cancers potentiellement évitables, et une FA négative le pourcentage de cas de cancers potentiellement supplémentaires.

3 Résultats

3.1 Caractéristiques de la population d'analyse

Au moment du questionnaire, les participantes de l'étude E3N-SunExp étaient âgées de 57 à 85 ans, avec un âge moyen de 68 ans (SD = 7). Pour les cas, l'intervalle de temps entre le diagnostic et la réponse au questionnaire variait de 3 à 18 ans.

Les femmes ayant rapporté des antécédents familiaux de cancers cutanés étaient plus susceptibles d'avoir un cancer cutané (**Tableau 11**) ; cependant, il y avait peu de différences dans le niveau d'études, le statut tabagique, l'IMC et l'activité physique entre les cas de cancers cutanés et les témoins. Les femmes ayant une grande sensibilité de la peau au soleil étaient également plus susceptibles d'être diagnostiquées d'un cancer cutané, en particulier de mélanome et de CSC, par rapport à celles qui ont une sensibilité plus faible. Les cas de mélanome et de CBC avaient un plus grand nombre de nævi et de taches de rousseur et étaient plus susceptibles que les témoins d'avoir un profil pigmentaire clair : cheveux roux/blonds, peau claire et yeux bleus/gris. Les cas de CSC étaient plus susceptibles que les témoins ou les autres cas d'avoir un nombre élevé de taches de rousseur et une peau claire. Enfin, il y avait peu de différences dans les niveaux d'exposition solaire entre les cas et les témoins.

Tableau 11 : Caractéristiques de la population d'étude selon le statut de cancer cutané, étude E3N-SunExp (N = 5783)

	Mélanome		CBC		CSC		Témoins	
	N	% / Moy (DS)	N	% / Moy (DS)	N	% / Moy (SD)	N	%
Age au diagnostic (années)	366	57 (7)	1027	59 (7)	165	63 (8)	-	-
Niveau d'études (années)								
<12	35	9,6	92	9,0	11	6,7	293	8,1
12-15	194	53,0	511	49,8	84	50,9	1877	51,5
≥15	124	33,9	381	37,1	64	38,8	1328	36,5
Manquant	13	3,6	43	4,2	6	3,6	144	4,0
Statut tabagique								
Non fumeuse	196	53,6	587	57,2	103	62,4	2097	57,6
Ex-fumeuse	142	38,8	393	38,3	47	28,5	1289	35,4
Fumeuse	21	5,7	35	3,4	14	8,5	206	5,7
Manquant	7	1,9	12	1,2	1	0,6	50	1,4
IMC (kg/m²)	341	23,8 (3,7)	958	23,3 (3,4)	148	23,0 (3,2)	3239	23,8 (3,8)
Niveau d'activité physique (METs-h)								
<10	67	18,3	172	16,8	32	19,4	663	18,2
10-19	79	21,6	237	23,1	42	25,5	817	22,4
≥20	199	54,4	574	55,9	88	53,3	1904	52,3
Manquant	21	5,7	44	4,3	3	1,8	258	7,1
Antécédents familiaux de cancers cutanés								
Non	358	97,8	1004	97,8	158	96,8	3605	99,0
Oui	8	2,2	23	2,2	7	4,2	37	1,0

Tableau 11 : Caractéristiques de la population d'étude selon le statut de cancer cutané, étude E3N-SunExp (N = 5783)

	Mélanome		CBC		CSC		Témoins	
	N	% / Moy (DS)	N	% / Moy (DS)	N	% / Moy (SD)	N	%
Sensibilité de la peau au soleil								
Élevée	144	39,3	337	32,8	69	41,8	1022	28,1
Modérée	169	46,2	493	48,0	75	45,5	1677	46,1
Faible	49	13,4	173	16,9	19	11,5	881	24,2
Manquant	4	1,1	24	2,3	2	1,2	62	1,7
Nombre de nævi								
Beaucoup	86	23,5	163	15,9	17	10,3	372	10,2
Quelques-uns	174	47,5	488	47,5	58	35,2	1454	39,9
Peu/Aucun	100	27,3	354	34,5	88	53,3	1756	48,2
Manquant	6	1,6	22	2,1	2	1,2	60	1,7
Nombre de taches de rousseur								
Beaucoup	39	10,7	90	8,8	28	17,0	164	4,5
Quelques-unes	145	39,6	354	34,5	54	32,7	1040	28,6
Peu	78	21,3	228	22,2	36	21,8	929	25,5
Aucune	97	26,5	328	31,9	44	26,7	1405	38,6
Manquant	7	1,9	27	2,6	3	1,8	104	2,9
Couleur des cheveux								
Roux	21	5,7	31	3,0	5	3,0	63	1,7
Blond	60	16,4	114	11,1	11	6,7	353	9,7
Châtain	221	60,4	609	59,3	112	67,9	2139	58,7
Brun/Noir	61	16,7	255	24,8	33	20,0	1026	28,2
Manquant	3	0,8	18	1,8	4	2,4	61	1,7
Couleur de la peau								
Laiteuse/Claire	261	71,3	644	62,7	124	75,2	2074	57,0
Mate/Brune/Noire	100	27,3	361	35,2	37	22,4	1507	41,4
Manquant	5	1,4	22	2,1	4	2,4	61	1,7
Couleur des yeux								
Bleu ou gris	118	32,2	298	29,0	49	29,7	1010	27,7
Vert/Noisette	186	50,8	513	50,0	91	55,2	1734	47,6
Brun ou noir	58	15,9	206	20,1	25	15,2	868	23,8
Manquant	4	1,1	10	1,0	0	0,0	30	0,8
Nombre de coups de soleil								
Avant 15 ans								
Jamais	119	32,5	362	35,3	53	32,1	1720	47,2
1	24	6,6	96	9,4	12	7,3	325	8,9
2-3	54	14,8	151	14,7	29	17,6	444	12,2
4-5	32	8,7	79	7,7	8	4,9	148	4,1
≥6	39	10,7	70	6,8	16	9,7	162	4,5
Ne sait pas	64	17,5	160	15,6	23	13,9	407	11,2
Manquant	34	9,3	109	10,6	24	14,6	436	12,0

Tableau 11 : Caractéristiques de la population d'étude selon le statut de cancer cutané, étude E3N-SunExp (N = 5783)

	Mélanome		CBC		CSC		Témoins	
	N	% / Moy (DS)	N	% / Moy (DS)	N	% / Moy (SD)	N	%
Entre 15-25 ans								
Jamais	75	20,5	236	23,0	33	20,0	1151	31,6
1	73	20,0	176	17,1	34	20,6	686	18,8
2-3	94	25,8	279	27,2	39	23,6	893	24,5
4-5	43	11,8	128	12,5	18	10,9	298	8,2
≥6	54	14,8	100	9,7	15	9,1	221	6,1
Ne sait pas	10	2,7	44	4,3	13	7,9	116	3,2
Manquant	17	4,6	64	6,2	13	7,9	277	7,6
Après 25 ans								
Jamais	142	38,8	379	36,9	53	32,1	1511	41,5
1	47	12,8	161	15,7	20	12,1	565	15,5
2-3	77	21,0	210	20,5	41	24,9	731	20,1
4-5	34	9,3	93	9,1	17	10,3	248	6,8
≥6	40	10,9	89	8,7	11	6,7	207	5,7
Ne sait pas	6	1,6	21	2,0	10	6,1	65	1,8
Manquant	20	5,5	74	7,2	13	7,9	315	8,7
Utilisation de crème solaire et indice de protection solaire (IPS)								
Avant 15 ans								
Pas de protection	217	59,3	678	66,0	104	63,0	2190	60,1
IPS 8	19	5,2	34	3,3	6	3,6	130	3,6
IPS 8-15	10	2,7	18	1,8	5	3,0	89	2,4
IPS >15	2	0,6	14	1,4	6	3,6	84	2,3
Ne sait pas	93	25,4	215	20,9	33	20,0	791	21,7
Manquant	25	6,8	68	6,6	11	6,7	358	9,8
Entre 15-25 ans								
Pas de protection	123	33,6	389	37,9	72	43,6	1317	36,2
IPS 8	57	15,6	142	13,8	16	9,7	488	13,4
IPS 8-15	64	17,5	140	13,6	21	12,7	436	12,0
IPS 15-30	32	8,7	129	12,6	13	7,9	392	10,8
IPS >30	14	3,8	20	2,0	9	5,5	130	3,6
Ne sait pas	53	14,5	153	14,9	25	15,2	580	15,9
Manquant	23	6,3	54	5,3	9	5,5	299	8,2
Après 25 ans								
Pas de protection	35	9,6	120	11,7	19	11,5	560	15,4
IPS 8	26	7,1	68	6,6	10	6,1	299	8,2
IPS 8-15	50	13,7	101	9,8	14	8,5	481	13,2
IPS 15-30	92	25,1	233	22,7	44	26,7	907	24,9
IPS >30	133	36,3	424	41,3	63	38,2	1012	27,8
Ne sait pas	16	4,4	50	4,9	8	4,9	225	6,2
Manquant	14	3,8	31	3,0	7	4,2	158	4,3

Tableau 11 : Caractéristiques de la population d'étude selon le statut de cancer cutané, étude E3N-SunExp (N = 5783)

	Mélanome		CBC		CSC		Témoins	
	N	% / Moy (DS)	N	% / Moy (DS)	N	% / Moy (SD)	N	%
Réapplication de la crème solaire								
Jamais	41	11,2	132	12,9	25	15,2	588	16,1
Parfois	224	61,2	608	59,2	83	50,3	2033	55,8
Toujours	73	20,0	192	18,7	30	18,2	585	16,1
Ne sait pas	5	1,4	9	0,9	3	1,8	50	1,4
Manquant	23	6,3	86	8,4	24	14,6	386	10,6
Utilisation de lampes UV								
Non	322	88,0	907	88,3	146	88,5	3254	89,3
Oui	39	10,7	101	9,8	16	9,7	345	9,5
Manquant	5	1,4	19	1,9	3	1,8	46	1,3
Nombre d'heures d'exposition solaire au cours de la vie								
Total[a]								
Tercile 1	132	36,1	311	30,3	41	24,9	1228	33,7
Tercile 2	126	34,4	363	35,4	69	41,8	1170	32,1
Tercile 3	108	29,5	353	34,4	55	33,3	1244	34,2
Résidentiel[a]								
Tercile 1	141	38,5	347	33,8	45	27,3	1191	32,7
Tercile 2	117	32,0	344	33,5	59	35,8	1197	32,9
Tercile 3	108	29,5	336	32,7	61	37,0	1254	34,4
Récréationnel[a]								
Tercile 1	138	37,7	292	28,4	56	33,9	1217	33,4
Tercile 2	119	32,5	355	34,6	51	30,9	1203	33,0
Tercile 3	109	29,8	380	37,0	58	35,2	1222	33,6
Score UV								
Total[b]								
Tercile 1	126	34,4	303	29,5	41	24,9	1236	33,9
Tercile 2	127	34,7	362	35,3	67	40,6	1165	32,0
Tercile 3	113	30,9	362	35,3	57	34,6	1241	34,1
Résidentiel[b]								
Tercile 1	132	36,1	343	33,4	42	25,5	1208	33,2
Tercile 2	115	31,4	325	31,7	65	39,4	1198	32,9
Tercile 3	119	32,5	359	35,0	58	35,2	1236	33,9
Récréationnel[b]								
Tercile 1	126	34,4	300	29,2	56	33,9	1221	33,5
Tercile 2	116	31,7	335	32,6	49	29,7	1223	33,6
Tercile 3	124	33,9	392	38,2	60	36,4	1198	32,9

[a]Limites des terciles : 16 799,12 et 26 774,13 pour le nombre total d'heures d'exposition solaire ; 4230 et 9947,16 pour le nombre d'heures d'exposition solaire résidentielle ; et 10 156,01 et 16 365,05 pour le nombre d'heures d'exposition solaire récréationnelle.

[b]Limites des terciles : 20 003 924,57 et 33 338 466,05 pour le score UV total ; 4 668 326,93 et 11 121 039,83 pour le score UV résidentiel ; et 10 861 934,69 et 17 783 706,71 pour le score UV récréationnel.

3.2 Associations entre les antécédents de coups de soleil, l'utilisation de crème solaire et de lampes UV et le risque de cancers cutanés

Nous avons observé des relations linéaires positives entre le nombre de coups de soleil avant 15 ans et entre 15 et 25 ans et les risques de mélanome (p_{tend} = 0,007 et 0,002, respectivement) et de CBC (p_{tend} < 0,0001 pour les deux catégories d'âge) (**Tableau 12**). Alors que de fortes associations linéaires positives ont également été observées pour le risque de CSC dans les modèles univariés (p_{tend} = 0,0003 pour les deux catégories d'âge), les associations étaient atténuées après ajustement. Le nombre de coups de soleil après 25 ans était positivement associé aux risques de CBC et de CSC, mais pas de mélanome, bien qu'il n'y avait pas d'hétérogénéité significative entre les différents types de cancers cutanés ($p_{homogénéité}$ = 0,60).

L'utilisation de crème solaire avec un IPS > 15 avant l'âge de 15 ans était inversement associée au risque de CBC (OR = 0,60, IC 95% = 0,34-1,08 ; p_{tend} = 0,02), mais pas de mélanome ou de CSC, bien qu'aucune hétérogénéité n'ait été détectée ($p_{homogénéité}$ = 0,14). L'utilisation de crème solaire entre 15 et 25 ans était inversement associée aux risques de CBC (OR = 0,49, IC 95% = 0,29-0,83 pour IPS > 30 *vs*. pas de protection) et de CSC (OR = 0,41, IC 95% = 0,19-0,91 pour IPS 15-30), bien qu'il n'y ait pas de signe d'une relation linéaire.

En revanche, l'utilisation de crème solaire avec un IPS > 30 après l'âge de 25 ans était associée positivement au risque de tous les types de cancers cutanés, et ce plus fortement pour le CBC (OR = 1,91 pour IPS > 30, p_{tend} < 0,0001) et le mélanome (OR = 1,80 pour IPS > 30, p_{tend} = 0,01) que pour le CSC (p_{tend} = 0,15), bien que ces résultats ne soient pas significativement hétérogènes entre les 3 types de cancers cutanés ($p_{homogénéité}$ = 0,73). Dans une analyse de sensibilité, après un ajustement supplémentaire sur divers facteurs d'exposition solaire récréationnelle (nombre de coups de soleil après 25 ans, nombre d'heures d'exposition solaire récréationnelle et score UV récréationnel), les associations étaient atténuées mais demeuraient statistiquement significatives (**Tableau 13**).

Par rapport aux femmes qui ont déclaré ne jamais réappliquer de la crème solaire pendant l'exposition, celles qui ont déclaré toujours en réappliquer avaient un risque plus élevé de tous les types de cancers cutanés, bien que l'association ne soit maintenue significative après ajustement que pour les CBC (OR = 1,39, p_{tend} = 0,008) et CSC (OR = 2,11, p_{tend} = 0,049). Après ajustement supplémentaire sur des facteurs d'exposition solaire récréationelle, ces associations étaient similaires (**Tableau 13**).

Nous n'avons trouvé aucune association statistiquement significative entre l'utilisation de lampes UV et le risque de cancers cutanés, bien qu'il y avait un risque légèrement accru de CSC (OR = 1,72, IC 95% = 0,83-3,59).

Tableau 12 : OR (IC 95 %) de l'association entre les antécédents de coups de soleil, l'utilisation de crème solaire et de lampes UV et le risque de mélanome, de CBC et de CSC, étude E3N-SunExp (N = 5783)

	Mélanome		CBC		CSC		
	OR bruts (IC à 95%)	OR ajustés[a] (IC à 95%)	OR bruts (IC à 95%)	OR ajustés[a] (IC à 95%)	OR bruts (IC à 95%)	OR ajustés[a] (IC à 95%)	*P* homogénéité
Nombre de coups de soleil							
Avant 15 ans							0,77
Jamais	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	
1	1,13 (0,67-1,90)	1,10 (0,63-1,91)	1,41 (1,07-1,86)	1,26 (0,96-1,67)	1,40 (0,66-2,99)	1,16 (0,53-2,54)	
2-3	1,64 (1,11-2,43)	1,26 (0,82-1,95)	1,65 (1,32-2,06)	1,48 (1,18-1,86)	3,23 (1,66-6,27)	2,64 (1,24-5,65)	
4-5	2,61 (1,48-4,59)	2,10 (1,15-3,84)	2,42 (1,77-3,30)	2,08 (1,51-2,87)	2,39 (0,95-6,01)	2,27 (0,82-6,28)	
≥6	3,87 (2,26-6,63)	2,69 (1,49-4,88)	2,01 (1,40-2,88)	1,70 (1,16-2,48)	3,47 (1,54-7,84)	2,22 (0,87-5,65)	
P_{tend}	<0,0001	0,007	<0,0001	<0,0001	0,0003	0,02	
Entre 15-25 ans							0,97
Jamais	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	
1	1,48 (1,01-2,19)	1,27 (0,83-1,93)	1,26 (1,01-1,58)	1,16 (0,92-1,46)	2,63 (1,47-4,71)	1,98 (1,07-3,68)	
2-3	1,51 (1,04-2,20)	1,25 (0,82-1,89)	1,54 (1,25-1,89)	1,38 (1,12-1,72)	1,89 (1,08-3,30)	1,29 (0,69-2,40)	
4-5	2,08 (1,29-3,34)	1,46 (0,86-2,48)	1,99 (1,52-2,60)	1,70 (1,28-2,24)	3,89 (1,75-8,66)	2,70 (1,15-6,37)	
≥6	3,02 (1,89-4,81)	2,49 (1,49-4,17)	2,35 (1,72-3,22)	1,99 (1,44-2,75)	3,41 (1,50-7,80)	1,91 (0,77-4,75)	
P_{tend}	<0,0001	0,002	<0,0001	<0,0001	0,0003	0,08	
Après 25 ans							0,60
Jamais	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	
1	0,71 (0,48-1,04)	0,69 (0,45-1,05)	1,18 (0,95-1,47)	1,15 (0,92-1,43)	1,27 (0,71-2,30)	1,24 (0,65-2,37)	
2-3	1,10 (0,78-1,54)	1,07 (0,74-1,55)	1,15 (0,94-1,41)	1,08 (0,88-1,32)	1,73 (1,05-2,83)	1,34 (0,76-2,36)	
4-5	1,03 (0,61-1,74)	0,92 (0,51-1,63)	1,48 (1,11-1,99)	1,33 (0,99-1,80)	2,57 (1,17-5,63)	2,53 (1,11-5,76)	
≥6	1,47 (0,93-2,31)	1,39 (0,85-2,29)	1,87 (1,38-2,53)	1,63 (1,19-2,24)	2,31 (1,00-5,35)	1,41 (0,56-3,54)	
P_{tend}	0,13	0,26	0,0001	0,006	0,002	0,07	

Tableau 12 : OR (IC 95 %) de l'association entre les antécédents de coups de soleil, l'utilisation de crème solaire et de lampes UV et le risque de mélanome, de CBC et de CSC, étude E3N-SunExp (N = 5783)

	Mélanome		CBC		CSC		
	OR bruts (IC à 95%)	OR ajustés[a] (IC à 95%)	OR bruts (IC à 95%)	OR ajustés[a] (IC à 95%)	OR bruts (IC à 95%)	OR ajustés[a] (IC à 95%)	*P* homogénéité
Utilisation de crème solaire et indice de protection solaire (IPS)							
Avant 15 ans							0,14
Pas de protection	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	
IPS 8	1,52 (0,83-2,78)	1,28 (0,65-2,51)	0,84 (0,55-1,28)	0,79 (0,52-1,20)	0,79 (0,31-2,01)	0,65 (0,23-1,83)	
IPS 8-15	1,33 (0,61-2,91)	1,27 (0,56-2,86)	0,70 (0,41-1,19)	0,67 (0,39-1,15)	1,77 (0,53-5,92)	1,66 (0,41-6,70)	
IPS >15	0,36 (0,07-1,79)	0,31 (0,06-1,55)	0,58 (0,32-1,02)	0,60 (0,34-1,08)	1,33 (0,48-3,64)	1,48 (0,50-4,36)	
P_{tend}	0,87	0,59	0,02	0,02	0,30	0,33	
Entre 15-25 ans							0,91
Pas de protection	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	
IPS 8	1,40 (0,92-2,13)	1,25 (0,79-1,98)	1,02 (0,81-1,29)	0,94 (0,74-1,20)	0,78 (0,42-1,44)	0,74 (0,38-1,48)	
IPS 8-15	1,56 (1,08-2,25)	1,20 (0,80-1,80)	1,09 (0,86-1,38)	1,02 (0,80-1,30)	1,28 (0,67-2,45)	0,92 (0,43-1,98)	
IPS 15-30	0,90 (0,54-1,48)	0,72 (0,43-1,19)	1,13 (0,88-1,44)	1,02 (0,80-1,32)	0,59 (0,30-1,14)	0,41 (0,19-0,91)	
IPS >30	1,28 (0,66-2,46)	0,98 (0,47-2,01)	0,54 (0,32-0,91)	0,49 (0,29-0,83)	1,63 (0,64-4,19)	1,16 (0,41-3,26)	
P_{tend}	0,38	0,58	0,57	0,18	0,99	0,38	
Après 25 ans							0,73
Pas de protection	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	
IPS 8	1,52 (0,84-2,75)	1,43 (0,75-2,72)	1,08 (0,76-1,54)	1,09 (0,77-1,56)	0,99 (0,40-2,44)	1,12 (0,41-3,04)	
IPS 8-15	1,60 (0,96-2,68)	1,44 (0,82-2,53)	0,95 (0,70-1,29)	0,94 (0,69-1,29)	1,63 (0,70-3,80)	1,69 (0,65-4,36)	
IPS 15-30	1,55 (0,98-2,43)	1,31 (0,79-2,18)	1,19 (0,92-1,55)	1,11 (0,85-1,45)	2,16 (1,13-4,11)	2,42 (1,20-4,88)	
IPS >30	2,09 (1,33-3,26)	1,80 (1,09-2,96)	2,08 (1,63-2,66)	1,91 (1,48-2,46)	1,68 (0,94-3,00)	1,47 (0,76-2,82)	
P_{tend}	0,0007	0,01	<0,0001	<0,0001	0,03	0,15	

Tableau 12 : OR (IC 95 %) de l'association entre les antécédents de coups de soleil, l'utilisation de crème solaire et de lampes UV et le risque de mélanome, de CBC et de CSC, étude E3N-SunExp (N = 5783)

	Mélanome		CBC		CSC		
	OR bruts (IC à 95%)	OR ajustés[a] (IC à 95%)	OR bruts (IC à 95%)	OR ajustés[a] (IC à 95%)	OR bruts (IC à 95%)	OR ajustés[a] (IC à 95%)	*P* homogénéité
Réapplication de la crème solaire							0,60
Jamais	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	
Parfois	1,68 (1,16-2,42)	1,42 (0,95-2,11)	1,36 (1,11-1,67)	1,31 (1,06-1,62)	1,32 (0,80-2,20)	1,30 (0,72-2,34)	
Toujours	1,83 (1,18-2,84)	1,51 (0,94-2,43)	1,49 (1,16-1,92)	1,39 (1,07-1,80)	2,07 (1,11-3,86)	2,11 (1,03-4,34)	
P_{tend}	0,008	0,09	0,001	0,008	0,03	0,049	
Utilisation de lampes UV							0,35
Non	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	
Oui	1,01 (0,67-1,50)	0,92 (0,60-1,42)	1,10 (0,86-1,42)	1,06 (0,82-1,37)	1,45 (0,75-2,80)	1,72 (0,83-3,59)	

[a]Ajusté sur la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.
Population d'étude selon le cancer étudié : n = 1219 pour le mélanome ; n = 3453 pour le CBC ; et n = 528 pour le CSC.

Tableau 13 : OR (IC 95 %) de l'association entre l'utilisation de crème solaire et le risque de mélanome, de CBC et de CSC après ajustements supplémentaires, étude E3N-SunExp (N = 5783)

	Mélanome	CBC	CSC
	OR[a] (IC à 95%)	OR[a] (IC à 95%)	OR[a] (IC à 95%)
Indice de protection solaire (IPS) après 25 ans			
Pas de protection	1,00	1,00	1,00
IPS 8	1,39 (0,72-2,69)	1,04 (0,72-1,49)	0,98 (0,33-2,90)
IPS 8-15	1,46 (0,81-2,64)	0,92 (0,67-1,26)	1,47 (0,52-4,16)
IPS 15-30	1,31 (0,77-2,21)	1,08 (0,83-1,42)	2,40 (1,13-5,10)
IPS >30	1,83 (1,09-3,07)	1,96 (1,51-2,53)	1,45 (0,73-2,87)
P_{tend}	0,02	<0,0001	0,12
Réapplication de la crème solaire			
Jamais	1,00	1,00	1,00
Parfois	1,38 (0,91-2,08)	1,30 (1,06-1,61)	1,22 (0,65-2,29)
Toujours	1,50 (0,92-2,46)	1,43 (1,10-1,85)	2,13 (1,00-4,54)
P_{tend}	0,12	0,004	0,06

[a]Ajusté sur la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur, la couleur des yeux, de la peau et des cheveux, le nombre d'heures d'exposition solaire récréationnelle, le score UV récréationnel et le nombre de coups de soleil après 25 ans.

3.3 Associations entre les différentes mesures d'exposition solaire et le risque de cancers cutanés

Nombre d'heures d'exposition solaire

Le nombre total d'heures d'exposition solaire était positivement associé aux risques de CBC (OR = 1,23 pour le 2ème tercile d'exposition) et de CSC (OR = 1,99 pour le 2ème tercile d'exposition), bien qu'il n'y avait pas de tendance linéaire (Tableau 14). Alors que le nombre d'heures d'exposition solaire résidentielle n'était pas associé au risque de cancers cutanés, le nombre d'heures d'exposition solaire récréationnelle était positivement associé au risque de CBC (p_{tend} = 0,001).

Score UV

Le score UV total était associé au risque de CBC (ORs de 1,26 et 1,27 pour les 2ème et 3ème terciles d'exposition, p_{tend} = 0,01) et de CSC (ORs de 2,45 et 1,69, p_{tend} = 0,09) (Tableau 14). Alors que le score UV résidentiel était associé au risque de CSC uniquement (OR = 1,90 pour le 2ème tercile d'exposition), le score UV récréationnel était fortement associé au risque de CBC (p_{tend} = 0,0001) et dans une moindre mesure au risque de CSC (p_{tend} = 0,07). Cependant, aucune hétérogénéité significative n'a été observée entre les différents types de cancers cutanés pour ces expositions.

Tableau 14 : OR (IC 95 %) de l'association entre le nombre d'heure d'exposition solaire au cours de la vie et le score UV et le risque de mélanome, de CBC et de CSC, étude E3N-SunExp (N = 5783)

	Mélanome		CBC		CSC		
	OR bruts (IC à 95%)	OR ajustés[a] (IC à 95%)	OR bruts (IC à 95%)	OR ajustés[a] (IC à 95%)	OR bruts (IC à 95%)	OR ajustés[a] (IC à 95%)	*P* homogénéité
Nombre d'heures d'exposition solaire au cours de la vie							
Total							0,51
Tercile 1	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	
Tercile 2	1,04 (0,77-1,41)	1,07 (0,77-1,50)	1,19 (0,99-1,43)	1,23 (1,02-1,48)	1,70 (1,06-2,71)	1,99 (1,19-3,33)	
Tercile 3	0,90 (0,66-1,24)	0,98 (0,69-1,39)	1,08 (0,90-1,30)	1,20 (0,99-1,46)	1,10 (0,69-1,77)	1,36 (0,80-2,29)	
P_{tend}	0,52	0,91	0,41	0,06	0,69	0,25	
Résidentiel							0,55
Tercile 1	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	
Tercile 2	0,82 (0,61-1,11)	0,89 (0,64-1,24)	0,98 (0,81-1,17)	1,01 (0,84-1,22)	1,31 (0,81-2,10)	1,42 (0,84-2,40)	
Tercile 3	0,79 (0,58-1,09)	0,92 (0,65-1,31)	0,88 (0,73-1,06)	0,94 (0,78-1,14)	1,11 (0,68-1,80)	1,29 (0,76-2,18)	
P_{tend}	0,15	0,62	0,18	0,54	0,71	0,37	
Récréationnel							0,09
Tercile 1	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	
Tercile 2	0,94 (0,69-1,27)	0,90 (0,64-1,27)	1,26 (1,05-1,51)	1,27 (1,05-1,53)	0,76 (0,47-1,21)	0,87 (0,52-1,47)	
Tercile 3	0,83 (0,61-1,14)	0,88 (0,62-1,24)	1,28 (1,06-1,54)	1,37 (1,13-1,66)	0,88 (0,56-1,38)	1,11 (0,66-1,86)	
P_{tend}	0,25	0,47	0,01	0,001	0,59	0,69	
Score UV							
Total							0,73
Tercile 1	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	
Tercile 2	1,24 (0,91-1,69)	1,27 (0,91-1,78)	1,20 (1,00-1,44)	1,26 (1,04-1,52)	1,87 (1,15-3,04)	2,45 (1,39-4,32)	
Tercile 3	1,10 (0,79-1,52)	1,21 (0,85-1,73)	1,15 (0,96-1,39)	1,27 (1,05-1,55)	1,34 (0,84-2,15)	1,69 (1,00-2,87)	
P_{tend}	0,57	0,27	0,14	0,01	0,30	0,09	

Tableau 14 : OR (IC 95 %) de l'association entre le nombre d'heure d'exposition solaire au cours de la vie et le score UV et le risque de mélanome, de CBC et de CSC, étude E3N-SunExp (N = 5783)

		Mélanome		CBC		CSC		
		OR bruts (IC à 95%)	OR ajustés[a] (IC à 95%)	OR bruts (IC à 95%)	OR ajustés[a] (IC à 95%)	OR bruts (IC à 95%)	OR ajustés[a] (IC à 95%)	*P* homogénéité
Résidentiel								0,62
	Tercile 1	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	
	Tercile 2	0,90 (0,66-1,22)	0,97 (0,69-1,35)	0,96 (0,80-1,15)	0,98 (0,81-1,18)	1,53 (0,95-2,45)	1,90 (1,12-3,23)	
	Tercile 3	0,95 (0,69-1,31)	1,11 (0,78-1,57)	1,03 (0,85-1,23)	1,11 (0,92-1,34)	1,23 (0,76-2,00)	1,47 (0,86-2,52)	
	P_{tend}	0,76	0,56	0,78	0,28	0,43	0,16	
Récréationnel								0,67
	Tercile 1	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	
	Tercile 2	1,18 (0,87-1,61)	1,20 (0,86-1,69)	1,31 (1,08-1,59)	1,32 (1,08-1,61)	0,88 (0,55-1,41)	0,97 (0,57-1,64)	
	Tercile 3	1,17 (0,85-1,61)	1,27 (0,90-1,79)	1,40 (1,16-1,69)	1,47 (1,21-1,79)	1,22 (0,78-1,91)	1,62 (0,96-2,72)	
	P_{tend}	0,34	0,18	0,0005	0,0001	0,38	0,07	

[a]Ajusté sur la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.
Population d'étude selon le cancer étudié : n = 1219 pour le mélanome ; n = 3453 pour le CBC ; et n = 528 pour le CSC.

Prise en compte de la période d'exposition

Les analyses stratifiées selon l'âge au moment de l'exposition (< 25 ou ≥ 25 ans) ont montré des associations plus fortes entre l'exposition solaire totale avant 25 ans (nombre d'heures d'exposition solaire et score UV) et le risque CBC, bien qu'il n'y avait pas d'hétérogénéité statistiquement significative entre les strates (**Tableau 15**).

Prise en compte du type d'UV

Les associations avec les scores UV étaient très similaires lorsque l'on considérait les différents types d'UV (UVA, UVB ou UV érythémal ; **Annexe 2**).

Fractions attribuables

Les FAs ont été estimées séparément pour le nombre de coups de soleil aux différentes catégories d'âges et les mesures d'exposition solaire au cours de la vie (nombres d'heures d'exposition solaire et scores UV), lorsque les associations avec le risque de cancers cutanés étaient statistiquement significatives.

En regroupant les coups de soleil avant 15 ans et entre 15 et 25 ans, nous avons observé que les FAs aux coups de soleil avant 25 ans étaient de 28 % pour le mélanome, 25 % pour le CBC et 35 % pour le CSC. Ceci signifie que, dans notre population d'étude, plus d'un quart des cas de cancers cutanés était attribuable aux coups de soleil avant 25 ans et que ces cas auraient été évités si toutes les femmes n'avaient eu aucun coup de soleil (catégorie de référence). La fraction de CBC attribuable aux coups de soleil après 25 ans était de 10 %.

Ensuite, les FAs au nombre total d'heures d'exposition solaire étaient de 13 % pour le CBC et de 32 % pour le CSC, tandis que la fraction de CBC attribuable au nombre d'heures d'exposition solaire récréationnelle était de 18 %. En ce qui concerne les scores UV, les FAs au score UV total étaient de 14 % pour les CBC et de 43 % pour les CSC, et la fraction de CSC attribuable au score UV résidentiel était de 37 %, tandis que la fraction de CBC attribuable au score UV récréationnel était de 15 %.

Tableau 15 : OR (IC 95 %) de l'association entre l'exposition solaire et le risque de mélanome, de CBC et de CSC selon la période d'exposition, étude E3N-SunExp (N = 5783)

		Mélanome			CBC			CSC		
		Avant 25 ans	Après 25 ans		Avant 25 ans	Après 25 ans		Avant 25 ans	Après 25 ans	
		OR[a] (IC à 95%)	OR[a] (IC à 95%)	*P* homogénéité	OR[a] (IC à 95%)	OR[a] (IC à 95%)	*P* homogénéité	OR[a] (IC à 95%)	OR[a] (IC à 95%)	*P* homogénéité
Nombre d'heures d'exposition solaire au cours de la vie										
Total										
	Tercile 1	1,00	1,00	0,85	1,00	1,00	0,19	1,00	1,00	0,72
	Tercile 2	0,98 (0,71-1,35)	1,03 (0,73-1,44)		1,10 (0,91-1,33)	1,11 (0,92-1,34)		1,55 (0,90-2,65)	2,05 (1,16-3,62)	
	Tercile 3	0,96 (0,69-1,34)	0,82 (0,58-1,17)		1,32 (1,09-1,59)	1,02 (0,84-1,24)		1,53 (0,90-2,62)	1,21 (0,70-2,08)	
	P_{tend}	0,81	0,30		0,005	0,82		0,13	0,70	
Résidentiel										
	Tercile 1	1,00	1,00	0,72	1,00	1,00	0,64	1,00	1,00	0,95
	Tercile 2	0,75 (0,53-1,05)	0,82 (0,58-1,16)		0,99 (0,82-1,19)	0,87 (0,71-1,05)		0,97 (0,58-1,60)	1,43 (0,84-2,45)	
	Tercile 3	0,69 (0,49-0,97)	0,85 (0,60-1,20)		0,98 (0,81-1,18)	0,85 (0,71-1,03)		1,10 (0,64-1,87)	1,26 (0,75-2,13)	
	P_{tend}	0,03	0,35		0,80	0,11		0,74	0,43	
Récréationnel										
	Tercile 1	1,00	1,00	0,41	1,00	1,00	0,11	1,00	1,00	0,95
	Tercile 2	1,15 (0,83-1,61)	1,04 (0,74-1,46)		1,32 (1,09-1,59)	1,09 (0,90-1,31)		1,03 (0,61-1,71)	1,48 (0,88-2,48)	
	Tercile 3	1,16 (0,83-1,64)	0,83 (0,59-1,19)		1,54 (1,27-1,86)	1,16 (0,96-1,40)		1,12 (0,67-1,85)	1,26 (0,75-2,11)	
	P_{tend}	0,39	0,31		<0,0001	0,13		0,67	0,38	
Score UV										
Total										
	Tercile 1	1,00	1,00	0,58	1,00	1,00	0,21	1,00	1,00	0,76
	Tercile 2	1,34 (0,97-1,84)	1,04 (0,74-1,46)		1,12 (0,92-1,36)	1,11 (0,92-1,33)		1,55 (0,90-2,68)	2,19 (1,26-3,80)	
	Tercile 3	1,17 (0,83-1,63)	0,90 (0,63-1,28)		1,38 (1,14-1,68)	1,08 (0,89-1,31)		1,85 (1,06-3,21)	1,45 (0,86-2,47)	
	P_{tend}	0,34	0,59		0,001	0,41		0,03	0,23	

Tableau 15 : OR (IC 95 %) de l'association entre l'exposition solaire et le risque de mélanome, de CBC et de CSC selon la période d'exposition, étude E3N-SunExp (N = 5783)

		Mélanome			CBC			CSC		
		Avant 25 ans	Après 25 ans		Avant 25 ans	Après 25 ans		Avant 25 ans	Après 25 ans	
		OR[a] (IC à 95%)	OR[a] (IC à 95%)	*P* homogénéité	OR[a] (IC à 95%)	OR[a] (IC à 95%)	*P* homogénéité	OR[a] (IC à 95%)	OR[a] (IC à 95%)	*P* homogénéité
Résidentiel										
	Tercile 1	1,00	1,00	0,96	1,00	1,00	0,73	1,00	1,00	0,68
	Tercile 2	0,94 (0,67-1,32)	1,21 (0,86-1,70)		1,02 (0,84-1,23)	0,90 (0,74-1,09)		1,76 (1,03-3,00)	1,66 (0,98-2,81)	
	Tercile 3	1,09 (0,78-1,54)	1,02 (0,72-1,44)		1,13 (0,93-1,37)	1,01 (0,84-1,22)		1,67 (0,96-2,91)	1,19 (0,70-2,04)	
	P_{tend}	0,62	0,94		0,22	0,89		0,08	0,58	
Récréationnel										
	Tercile 1	1,00	1,00	0,53	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,98
	Tercile 2	1,30 (0,91-1,87)	1,14 (0,81-1,60)		1,07 (0,88-1,31)	1,25 (1,03-1,51)		0,85 (0,50-1,44)	1,19 (0,68-2,09)	
	Tercile 3	1,30 (0,91-1,85)	0,97 (0,69-1,37)		1,36 (1,12-1,65)	1,38 (1,14-1,67)		1,47 (0,87-2,48)	1,34 (0,80-2,25)	
	P_{tend}	0,15	0,88		0,002	0,001		0,17	0,27	

[a]Ajusté sur la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.

4 Discussion

Dans cette étude cas-témoin nichée, nous avons observé que les risques de mélanome, de CBC et de CSC étaient associés à différents types d'exposition aux UV. Alors que le risque de mélanome était principalement associé au nombre de coups de soleil avant l'âge de 25 ans, le risque de CBC était plus fortement associé à l'exposition récréationnelle au soleil, tandis que le risque de CSC était associé à l'exposition solaire totale et résidentielle. Par ailleurs, si l'utilisation de crème solaire avec un IPS élevé avant l'âge de 25 ans était associée à une diminution du risque de CBC, l'utilisation à partir de l'âge de 25 ans et la réapplication de la crème solaire étaient associées à une augmentation du risque des trois types de cancers cutanés.

4.1 Coups de soleil, crème solaire et lampes UV

Coups de soleil

Dans notre étude, le nombre de coups de soleil était associé positivement au risque des trois types de cancers cutanés, ce qui corrobore de nombreuses études. De plus, bien que les ORs étaient atténués après ajustement sur les facteurs pigmentaires, les associations demeuraient statistiquement significatives, ce qui indique que les antécédents de coups de soleil constituent un facteur de risque de mélanome, de CBC et de CSC indépendamment du nombre de nævi et de taches de rousseur et de la couleur de la peau, des cheveux et des yeux.

Cependant, nous n'avons observé aucune association entre le nombre de coups de soleil survenus après l'âge de 25 ans et le risque de mélanome. Ceci est cohérent avec plusieurs études suggérant que l'enfance et l'adolescence constituent les périodes les plus critiques pour l'exposition aux coups de soleil pour ce cancer (108,119,261–263), bien que d'autres études aient rapporté une association positive entre un antécédent de coups de soleil à tout âge et le risque de mélanome (123,256,264).

Bien que les antécédents de coups de soleil aient été associés au risque de carcinomes cutanés (104), peu d'études ont exploré la période de l'exposition. Une étude cas-témoin aux Pays-Bas a rapporté que le nombre de coups de soleil avant l'âge de 20 ans était associé à des risques accrus de CSC, de CBC nodulaire et de CBC superficiel (265). Dans une étude cas-témoin canadienne, les coups de soleil sévères dans l'enfance étaient associés à un risque de CBC plus élevé, mais pas les coups de soleil au cours de la vie (266). Dans notre étude, le risque de CBC était associé au nombre de coups de soleil à tout âge, et pour le risque de CSC, une relation linéaire n'était apparente que pour les coups de soleil survenus avant l'âge de 15 ans.

Crème solaire

Notre étude a également permis de montrer que l'utilisation de crème solaire avec un IPS élevé avant l'âge de 25 ans était associée à un risque plus faible de CBC, tandis que les données provenant d'essais contrôlés randomisés suggèrent un effet protecteur de l'utilisation de crème solaire sur les risques de mélanome et de CSC (198,267). En effet, une étude randomisée australienne a montré un effet préventif de l'application d'une crème d'IPS 15 contre les CSC (RR = 0,61, IC 95% = 0,46–0,81) mais pas contre les CBC, sur un suivi de cinq ans (198). Ce constat peut s'expliquer par le fait que le risque de CSC est directement lié à la dose totale d'UV reçue, y compris au cours des années

précédentes (268) ; à l'inverse, le rôle de l'exposition solaire sur le risque de CBC est plus complexe, avec une apparition non corrélée aux expositions des années immédiatement précédentes (266). Néanmoins, plusieurs essais à court terme (269–271) ont montré que l'utilisation de crème solaire réduisait l'apparition de kératoses actiniques, tumeurs bénignes des cellules squameuses, qui déterminent fortement non seulement le risque de CSC mais aussi de CBC et de mélanome (272).

Une autre étude randomisée australienne a montré que l'application quotidienne de crème solaire pendant cinq ans pouvait prévenir la survenue de mélanome (HR = 0,50, IC 95% = 0,24-1,02), et en particulier de mélanome invasif (HR = 0,27, IC 95% = 0,08-0,97) (267). Il convient cependant de préciser que cette étude montre une protection lors d'expositions environnementales, essentiellement « dans la vie de tous les jours », mais ne renseigne pas sur une éventuelle protection en cas d'expositions volontaires comme lors des activités sportives ou de loisir, en particulier les « bains de soleil ». Néanmoins, les données d'essais randomisés ont montré une diminution de l'incidence des nævi mélanocytaires, les marqueurs les plus forts du risque de mélanome, chez les utilisateurs de crème solaire (273).

En revanche, nous avons observé des associations positives entre l'utilisation de crème solaire avec un IPS élevé à partir de l'âge de 25 ans et le risque des trois types de cancers cutanés, ainsi que des associations similaires avec la réapplication de la crème solaire. Ces résultats, bien que surprenants, ont déjà été observés précédemment, en particulier pour le mélanome. En effet, les résultats des études d'observation sont contradictoires (259) : certaines études montrent une association inverse (263,274–276), tandis que d'autres ne montrent pas d'association (277,278) ou au contraire suggèrent une association positive (279–281) entre l'utilisation de crème solaire et le risque de cancers cutanés (**Tableau 16**). Malgré ces résultats divergents, une revue de la littérature récente suggère qu'il existe suffisamment de preuves soutenant les effets bénéfiques de l'utilisation de crème solaire sur l'apparition de cancers cutanés (259), et des études récentes ont estimé que 9 % des CSC et 14 à 18 % des mélanomes pourraient être évités grâce à l'utilisation régulière de crème solaire (127,282).

Tableau 16 : Principales études sur l'utilisation de crème solaire et le risque de cancers cutanés

Auteur, année	Design d'étude (pays)	Population d'étude	Résultats
Ghiasvand *et al.* 2016	Etude de cohorte prospective (Norvège)	722 mélanomes/ 143 844 femmes Période d'étude : 1998-2010	Utilisation de crème solaire : **HR = 0,67 (0,53-0,83)** pour IPS ≥ 15 *vs*. IPS < 15 18 % des mélanomes pourraient être évités par l'utilisation de crème solaire avec un IPS ≥ 15
Olsen *et al.* 2015	Calcul de fraction attribuable (Australie)	/	63 % des mélanomes (n = 7220) attribuables à des taux élevés d'UV ambiant 9,3 % des CSC et 14 % des mélanomes pourraient être évités par l'utilisation régulière de crème solaire
Nielsen *et al.* 2012	Etude de cohorte prospective (Suède)	215 mélanomes/ 29 520 femmes Période d'étude : 1990-2007	Utilisation de crème solaire (actuelle ou passée *vs.* jamais) : HR = 1,0 (0,8-1,3)

Tableau 16 : Principales études sur l'utilisation de crème solaire et le risque de cancers cutanés

Auteur, année	Design d'étude (pays)	Population d'étude	Résultats
Green *et al*. 2011	Etude clinique randomisée (Australie)	1621 participants Période d'étude : 1992-1996	Utilisation quotidienne de crème solaire : Mélanome invasif : **HR = 0,27 (0,08-0,97)** Mélanome *in situ* : HR = 0,73 (0,29-1,81)
Lazovich *et al*. 2011	Etude cas-témoin	1167 mélanomes/ 1101 témoins	Crème solaire à IPS > 15 : OR = 0,83 (0,62–1,12) pour l'utilisation fréquente, **p_{tend} = 0,03** Crème solaire en routine : **OR = 0,44 (0,23–0,86)** pour l'utilisation fréquente, p_{tend} = 0,18 Autres moyens de protection solaire : **OR = 0,44 (0,23–0,86)** pour l'utilisation fréquente, **p_{tend} < 0,001** Pas d'association avec l'épaisseur appliquée, la quantité de peau recouverte et la fréquence de réapplication.
Nikolaou *et al*. 2008	Etude cas-témoin (Grèce)	200 mélanomes/ 200 témoins Période d'étude : 2000-2004	Utilisation de crème solaire : **OR = 2,70 (1,02-7,16)** pour jamais/rarement *vs.* régulière
Gorham *et al*. 2007	Analyse poolée	17 études	Risque de mélanome : Utilisation de crème solaire : OR = 1,2 (0,9–1,6) > 40° de l'équateur : **OR = 1,6 (1,3–1,9)** ≤ 40° de l'équateur : **OR = 0,7 (0,4–1,0)**
Bakos *et al*. 2002	Etude cas-témoin (Brésil)	103 mélanomes/ 206 témoins Période d'étude : 1995-1998	Utilisation de crème solaire à IPS > 15 : **OR = 0,1 (0,0-0,5)**
Huncharek & Kupelnick, 2002	Meta-analyse	9067 patients de 11 études cas-témoin	Risque de mélanome : Utilisation de crème solaire : RR = 1,01
Espinosa Arranz *et al*. 1999	Etude cas-témoin (Espagne)	116 mélanomes/ 235 témoins	Utilisation de crème solaire : **OR = 2,6 (1,6-3,6)** pour les non-utilisateurs
Green *et al*. 1999	Etude clinique randomisée (Australie)	1621 participants Période de suivi : 4-5 ans	Utilisation quotidienne de crème solaire : (En termes de participants :) CBC : RR = 1,03 (0,73-1,46) CSC : RR = 0,88 (0,50-1,56) (En termes de nombre de tumeurs :) CBC : RR = 1,05 (0,82-1,34) CSC : **RR = 0,61 (0,46–0,81)**
Wolf *et al*. 1998	Etude cas-témoin (Australie)	193 mélanomes/ 319 témoins	Utilisation de crème solaire : **OR = 3,47 (1,81-6,64)** pour une utilisation fréquente
Autier *et al*. 1995	Etude cas-témoin (Eortc) (Allemagne, Belgique et France)	418 mélanomes / 438 témoins Période d'étude : 1991-1992	Utilisation de crème solaire : **OR = 1,50 (1,09-2,06)** pour une utilisation fréquente

Hétérogénéité des études sur la crème solaire

Cette hétérogénéité des résultats issus de la littérature peut s'expliquer par plusieurs facteurs. Tout d'abord, les études non randomisées (études cas-témoin et de cohorte) ne sont pas en mesure de différencier les déterminants de l'utilisation de crème solaire de ceux des cancers cutanés, puisqu'ils sont similaires (sensibilité de la peau au soleil, exposition solaire, antécédents de cancers cutanés...) (278,283). Cette incapacité à prendre en compte tous les facteurs de confusion peut expliquer les résultats précédents d'une association positive entre l'utilisation de crème solaire et le risque de cancers cutanés (284).

Par exemple, il a été proposé que l'utilisation de crème solaire puisse favoriser un allongement de la durée d'exposition au soleil, car elle retarde l'apparition des coups de soleil (173). Dans une étude randomisée en double aveugle, les utilisateurs de crème solaire avec un IPS de 30 avaient une durée moyenne quotidienne d'exposition solaire de 3,1 heures comparé à 2,6 heures pour les utilisateurs de crème solaire avec un IPS de 10 (285). L'hypothèse avancée par les auteurs est que l'utilisation de crème solaire (et la réapplication de celle-ci) procure un faux sentiment de sécurité qui aboutit à un temps d'exposition prolongé au soleil (hypothèse du « *sunscreen abuse* »). Néanmoins, cette capacité à prévenir les coups de soleil n'implique pas une capacité à prévenir l'effet carcinogène. Ainsi, l'augmentation de la durée d'exposition induite par l'utilisation de crème solaire résulterait en une augmentation de l'effet carcinogène.

Dans notre étude, l'ajustement supplémentaire sur les variables d'exposition récréationnelle aux UV ne modifiait pas les résultats, ce qui ne permet donc pas de confirmer cette hypothèse dans nos données. Néanmoins, l'exploration des facteurs associés à l'utilisation de crème solaire pourrait apporter des éléments nouveaux permettant de mieux comprendre les relations complexes avec le risque de cancer cutané (analyse réalisée dans le Chapitre IV, sous-objectif 2). Par ailleurs, d'autres facteurs pourraient interagir dans ces associations et un effet confondant résiduel ne peut être exclu.

Cependant, aucune étude d'observation ne sera en mesure de supprimer totalement ce biais de confusion par indication, étant donné les corrélations très étroites entre les déterminants de l'utilisation de crème solaire et des cancers cutanés. La seule façon de le faire correctement serait de réaliser des essais randomisés et des études expérimentales utilisant des paramètres intermédiaires. Par exemple, l'étude clinique réalisée par Hacker *et al*. a montré que l'application de crème solaire sur la peau avant l'exposition à 2 doses érythémales minimales (DEM) permettait d'éviter totalement les dommages à l'ADN, l'induction de gènes cibles de p53 et la prolifération cellulaire des mélanocytes et des kératinocytes, démontrant l'efficacité de la crème solaire dans la prévention de ces réponses moléculaires suite à l'exposition au soleil (286).

En plus du biais d'indication, les biais de mémoire différentiel (c'est-à-dire que les cas sont plus susceptibles que les témoins de déclarer l'utilisation de crème solaire) et le biais de sélection sont également à prendre en compte. Dans leur méta-analyse, Huncharek et Kupelnick ont suggéré que la source des sujets d'étude (registre de population *vs*. sujets issus de l'hôpital) pourrait contribuer à une estimation biaisée de l'effet (278). Ces biais sont malheureusement très difficiles à éviter dans le cadre d'études cas-témoin et peuvent contribuer au résultat erroné d'une association positive entre l'utilisation de crème solaire et le développement d'un cancer cutané.

Par ailleurs, l'hétérogénéité des études peut être expliquée par la variabilité de l'exposition en elle-même selon les pays, au cours du temps, ou par la façon dont elle est mesurée. En effet, la plupart des études ne précisent pas l'IPS utilisé, ni la protection vis-à-vis des UVA, plus récemment introduite : la composition des crèmes solaires utilisées avant les années 1990 était en effet très différente des crèmes solaires disponibles aujourd'hui. Les crèmes solaires ont été créées initialement pour contrer les effets des UVB, causant la majorité des coups de soleil. Ce n'est que depuis les années 1990, lorsque les propriétés carcinogènes des UVA ont été suspectées, qu'une nouvelle génération de crèmes solaires a émergé (IPS plus élevé et contenant des agents bloquants spécifiques aux UVA) (173).

De plus, étant donné le temps de latence de développement des cancers cutanés, la protection solaire délivrée par les crèmes solaires disponibles avant le début des années 1990 est difficile à estimer (287). Les cas diagnostiqués entre 1990 et 2008 avaient probablement moins tendance à utiliser des crèmes solaires 20 ans avant leur diagnostic, puisque celles-ci n'étaient pas encore sur le marché à ce moment-là (288).

Enfin, une limite importante de notre étude, liée à son design, concerne le fait que l'exposition ait été mesurée après l'apparition de la pathologie étudiée. Il est en effet possible qu'un diagnostic de cancer cutané ait pu entraîner des modifications dans le comportement d'exposition et de protection solaire. Ce biais, appelé biais de causalité inverse, a pu minimiser nos résultats.

Lampes UV

Récemment, deux méta-analyses ont montré que l'utilisation de lampes UV était associée à des risques significativement accrus de mélanome, de CBC et de CSC (128,136). Cependant, nous avons trouvé une association positive avec le risque de CSC seulement, bien que les ORs n'aient pas atteint le seuil de significativité statistique. Étant donné que les lampes UV ont commencé à être couramment utilisées dans les années 1980, il est probable que les femmes de notre population d'étude, âgées de 57 à 85 ans au moment de la réponse au questionnaire en 2008, n'étaient pas exposées à des âges jeunes. Or, un âge jeune à la première exposition, qui n'était pas disponible dans nos données, a été associé à des risques élevés de mélanome (128,129,137) et de carcinomes cutanés (136,138).

Par ailleurs, la prévalence faible d'utilisation de lampes UV dans notre étude (10 %), comparée aux moyennes nationale (19 %) et européenne (60 %) des femmes (156,158), pourrait expliquer le manque d'association dans notre étude. De plus, parmi les femmes ayant déclaré avoir utilisé des lampes UV au moins une fois au cours de leur vie, 69 % d'entre elles ont répondu en avoir utilisé rarement.

Enfin, l'étude de Lazovich *et al*. suggère que l'utilisation de lampes UV augmente le risque de mélanome, quel que soit le spectre utilisé (présence d'UVB ou principalement d'UVA) (289), ce que nous n'avons pas pu explorer dans notre étude.

Néanmoins, l'exploration des facteurs associés à l'utilisation de lampes UV pourrait nous aider à mieux comprendre le manque d'association entre l'utilisation de lampes UV et le risque de cancer cutané dans notre étude (analyse réalisée dans le Chapitre IV, sous-objectif 2).

4.2 Nombres d'heures d'exposition solaire et scores UV

Confrontation à la littérature

Dans notre étude, le nombre total d'heures d'exposition solaire et le score UV total étaient associés à une augmentation des risques de CBC et de CSC, ce qui concorde avec les données de la littérature (73,265). Bien que nous n'ayons pas trouvé d'association avec le risque de mélanome, une association positive entre l'exposition solaire totale et le risque de mélanome a été rapportée dans une méta-analyse (RR = 1,34, IC 95% = 1,02-1,77) (108).

Alors que le nombre d'heures d'exposition solaire résidentielle n'était pas associé au risque de cancer cutané dans notre étude, le score UV résidentiel était associé à un risque accru de CSC, ce qui concorde avec les résultats d'études précédentes suggérant que le CSC est associé à une exposition cumulée tout au long de la vie (43,104,125,258). Cependant, English *et al*. ont montré que le CSC était plus fortement lié à l'exposition totale au soleil qu'à l'exposition résidentielle (113), ce qui était également le cas dans notre étude.

Les études précédentes suggèrent que l'exposition récréationnelle au soleil est le facteur causal majeur de CBC (125,254). De fait, dans notre étude, le nombre d'heures d'exposition solaire récréationnelle et le score UV récréationnel étaient associés à un risque accru de CBC, et le risque de CBC était plus fortement associé aux expositions récréationnelles qu'à l'exposition totale. Le risque de mélanome est également fortement associé à l'exposition solaire récréationnelle (104,108,263,290), ce qui n'a pas été démontré dans nos analyses.

D'autre part, plusieurs études ont suggéré que l'enfance et l'adolescence constituent des périodes critiques concernant le risque de CBC à l'âge adulte (107,268,291). Cependant, nous n'avons trouvé aucune hétérogénéité statistiquement significative dans les associations entre l'exposition solaire totale et le risque de CBC selon les différents âges d'exposition, bien que les associations étaient plus marquées pour des expositions ayant eu lieu avant l'âge de 25 ans.

De plus, alors que les UVA et les UVB jouent tous deux un rôle important dans le développement des cancers cutanés (36), des comparaisons de données provenant de Norvège, Australie et Nouvelle-Zélande suggèrent que les CSC et CBC sont principalement liés aux UVB, tandis que les UVA jouent un rôle plus important pour le mélanome (143). Cependant, dans notre étude, les analyses par type d'UV ont montré des tendances similaires pour les UVA, UVB, et l'UV érythémal pour les 3 types de cancers cutanés.

Hypothèses mécanistiques

Les différences de profils d'exposition solaire selon le type de cancer cutané pourraient être expliquées par plusieurs hypothèses. D'après la littérature, il semblerait que les effets nocifs de l'exposition aux UV sur la peau impliquent des dommages cellulaires directs et des altérations de la fonction immunologique (Chapitre I, partie 1.4.2, page 43). En effet, l'exposition aux UV induit des dommages à l'ADN, des mutations génétiques, une immunosuppression, un stress oxydatif et des réponses inflammatoires, qui jouent un rôle important dans le photovieillissement cutané et la carcinogénèse cutanée (36). Cependant, il existe une incertitude quant aux mécanismes par lesquels chaque type de cancer cutané a plus tendance à se développer à partir de différents types d'exposition solaire (chronique/résidentielle ou intermittente/récréationelle) (36).

Une hypothèse proposée est liée aux gènes impliqués dans le processus de réparation de l'ADN, car ils constituent des cibles potentielles pour les UV (43). Au cours des dernières années, de nombreux gènes de susceptibilité du mélanome ont été mis en évidence, dont certains sont influencés par les UV et d'autres non (6,42). En effet, bien que plusieurs mutations génétiques germinales aient été identifiées (Chapitre I, partie 3.1, page 58), les connaissances en matière de mutations somatiques liées au mélanome ont également beaucoup progressé (Chapitre I, partie 1.4.2, page 43). Différentes mutations génétiques ont été associées à certains sites anatomiques exposés chroniquement (tête et cou) et de façon intermittente (tronc) au soleil (10). Par exemple, les mutations du gène *BRAF*, qui constitue une région de mutation fréquente dans le mélanome, peuvent être induites par les UVA mais apparaîssent également dans des sites anatomiques non-exposés aux UV (10,292,293), tandis que les mutations du gène *CCND1* se produisent principalement dans les types acro-lentigineux. Des mutations attribuables aux UV peuvent également être présentes dans d'autres gènes associés de manière importante au mélanome tels que *CDKN2A*, *PTEN* et *NRAS* (42). Par ailleurs, des mutations dans le gène suppresseur de tumeur *TP53* sont impliquées dans la genèse d'une grande variété de néoplasmes humains, y compris des cancers cutanés (42), tandis que des mutations dans le gène *PTCH* semblent spécifiques au développement d'un CBC.

Une autre hypothèse mécanistique a été proposée par Gilchrest *et al*. pour expliquer les différentes associations entre l'exposition solaire et le mélanome d'une part, et le CSC d'autre part (294). Selon leur hypothèse, après l'exposition aux rayonnements UV, les kératinocytes les plus endommagés déclenchent l'apoptose, tandis que les moins endommagés réparent leur ADN presque parfaitement. Les mutations ainsi créées dans la couche basale de l'épiderme peuvent alors s'étendre. Des expositions répétées à des faibles doses d'UV causent une accumulation de ces mutations et favorisent l'apparition de kératoses actiniques et de CSC. Au contraire, dans les mélanocytes, une dose initiale d'UV élevée provoque des lésions importantes à la cellule sans conduire à l'apoptose. Les mélanocytes mutés survivent et se divisent, et l'exposition intermittente à ces doses élevées d'UV induit un mélanome (294).

Nos résultats sont cohérents avec ces hypothèses, bien qu'aucune hétérogénéité statistiquement significative n'ait pu être observée entre les différents types de cancers cutanés dans notre étude.

4.3 Forces et limites de l'étude

Forces

Les forces de cette étude incluent le design cas-témoin niché avec appariement sur l'âge, le niveau d'études, le département de naissance et le temps de suivi dans la cohorte, le taux de réponse élevé (87 % pour les cas ; 78 % pour les témoins), et la prise en compte de plusieurs facteurs pigmentaires dans les modèles multivariés, ce qui a permis d'estimer leur impact sur les associations étudiées. En effet, les facteurs pigmentaires, tels que le couleur de la peau, des yeux et des cheveux, le nombre de nævi et de taches de rousseur et la sensibilité de la peau au soleil, sont d'importants facteurs de risque de cancers cutanés (Chapitre I, partie 3.1, page 58) (96). Par ailleurs, ces facteurs pigmentaires peuvent également influencer les comportements d'exposition solaire, comme le suggère une étude montrant qu'une sensibilité élevée au soleil est associée à une moindre exposition solaire et à une protection solaire plus importante (295). Ainsi, les facteurs pigmentaires constituent des facteurs confondants importants à prendre en compte, bien qu'absents dans plusieurs études.

Le questionnaire UV nous a également permis de quantifier l'exposition solaire au cours de la vie, en utilisant deux mesures distinctes (nombre d'heures d'exposition et score UV) et en incluant des informations sur la protection solaire, et ce pour deux types d'exposition solaire (résidentielle et récréationnelle). De plus, le score UV a été obtenu *via* des données UV de haute qualité à partir d'une base de données internationale, en tenant compte de plusieurs données météorologiques. Bien que les doses UV correspondent à des périodes antérieures à la période d'exposition, il est peu probable que cela ait eu une influence sur nos résultats. De plus, ces données nous ont permis d'étudier différents types de radiations UV et différentes périodes d'âge d'exposition.

Par ailleurs, la comparaison de différentes méthodes de considération des données manquantes est un atout dans notre étude. En effet, nous avons obtenu des résultats très similaires selon la méthode choisie (imputation multiple, imputation simple et modèle complet). De plus, les méthodes d'imputation multiple utilisées dans les analyses améliorent la validité des données et ont permis d'utiliser l'ensemble des données disponibles.

Enfin, cette étude a permis de quantifier les associations entre différents facteurs d'exposition solaire et le risque des trois types de cancers cutanés dans une même population d'analyse, ce qui a rarement pu être réalisé dans la littérature jusqu'à présent (104,258).

Limites

La limite principale de cette étude est liée au fait que les mesures d'exposition solaire ont été récoltées rétrospectivement par le biais d'auto-questionnaires. Ainsi, elles peuvent induire des biais de classement de l'exposition mais également un biais de mémoire différentiel. En effet, le design de notre étude implique que les participantes se rappellent des informations sur leur exposition passée à des facteurs liés au soleil après l'identification en tant que cas ou témoin. Si les participantes ont des idées préconçues sélectives sur l'association entre la maladie et l'exposition antérieure au(x) facteur(s) de risque, il pourrait y avoir une différence systématique dans l'exactitude des informations rapportées entre les cas et les témoins. L'exposition au soleil étant connue comme un facteur de risque important de cancer cutané, il existe un biais de mémoire différentiel important dans notre étude. Ceci constitue une limite inhérente aux études cas-témoin (296).

Cependant, concernant les antécédents de coups de soleil sévères, il a été suggéré que le biais de mémoire est faible, étant donné leur intensité (104). De plus, nos résultats montrent des associations assez marquées (OR = 2,69 pour le risque de mélanome associé à 6 coups de soleil ou plus avant 15 ans), peu susceptibles d'être expliquées entièrement par ce type de biais.

Un biais de survie est également envisageable car les cas de cancer cutané qui sont décédés avant l'étude n'ont pas pu être inclus en tant que participants. Il est probable que ces cas aient été plus à risque de cancers cutanés, de par leurs caractéristiques pigmentaires ou leurs comportements d'exposition solaire. Dans ce cas, il se peut que les associations aient été sous-estimées dans notre étude. Cependant, étant donné le faible nombre de cas décédés avant l'étude (22/460 (4,8 %) cas de mélanome, 15/1286 (1,2 %) cas de CBC, et 4/215 (1,9 %) cas de CSC), il est peu probable que ce biais ait eu une influence majeure sur nos résultats.

4.4 Conclusion

Nos résultats suggèrent que les trois types de cancers cutanés sont associés à différents profils d'exposition solaire. Tandis que le nombre de coups de soleil avant l'âge de 25 ans était fortement associé au risque de mélanome, le risque de CBC était plus fortement lié à l'exposition récréationnelle au soleil et le risque de CSC aux expositions totale et résidentielle, ce qui confirme les résultats des précédentes études.

Bien que l'effet de l'exposition solaire sur le risque de cancer cutané ait été largement investigué, les mécanismes expliquant que les cancers cutanés sont associés à différents profils d'exposition solaire et les contributions des UVA et des UVB dans le développement de chacun des types de cancers cutanés demeurent peu connus à ce jour.

Sous-objectif 2 : Déterminants des comportements d'exposition solaire dans l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp

1 Introduction

L'objectif de cette étude est d'étudier les facteurs associés à l'utilisation de crème solaire et de lampes UV parmi les témoins de l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp.

Crème solaire

L'utilisation de crème solaire est largement recommandée afin de protéger la peau des rayonnements UV. En effet, si l'application est adéquate, la crème solaire limite l'apparition de coups de soleil et le vieillissement de la peau (297,298). En outre, des études ont révélé une diminution du risque de kératoses actiniques (269) et de CSC (198,299) chez les utilisateurs réguliers de crème solaire. Cependant, certaines études épidémiologiques ont trouvé des résultats contradictoires (**Tableau 16**, page 126) et une prévalence plus élevée de coups de soleil parmi les utilisateurs de crème solaire a également été rapportée (300,301). Les résultats sont également controversés quant au rôle de la crème solaire dans la prévention du mélanome (267,297,302–304). Parmi les participantes de l'étude E3N-SunExp, bien que l'utilisation de crème solaire avec un IPS élevé avant l'âge de 25 ans était associée à une diminution du risque de CBC, l'utilisation à partir de l'âge de 25 ans et la réapplication de la crème solaire étaient associées à une augmentation du risque des trois types de cancers cutanés (Chapitre IV, sous-objectif 1). Une association positive entre l'utilisation de crème solaire et le risque de cancers cutanés a également été rapportée dans d'autres études (279–281).

Comme décrit précédemment, les comportements d'exposition solaire associés à l'utilisation de crème solaire semblent constituer le principal facteur pouvant expliquer les résultats controversés sur l'utilisation de crème solaire et le développement de coups de soleil et de cancers cutanés (172,305). L'intention de s'exposer au soleil et le désir d'un bronzage sûr peuvent motiver les individus à utiliser de la crème solaire pour augmenter leur temps d'exposition au soleil ; or, un temps d'exposition plus élevé, même en portant de la crème solaire, peut causer des coups de soleil et augmenter le risque de cancer cutané (300,306,307). Par ailleurs, les caractéristiques phénotypiques semblent également associées à l'utilisation de crème solaire. En général, une sensibilité cutanée élevée est associée à une exposition solaire plus faible et à l'utilisation de crème solaire, mais à une prévalence plus élevée de coups de soleil (295,300,308). Ainsi, l'augmentation du risque de cancer cutané liée à l'utilisation de crème solaire dans notre (et d'autres) étude(s) pourrait être expliquée par ces déterminants communs (phénotype clair et durée prolongée d'exposition au soleil) (Chapitre IV, sous-objectif 1).

Cependant, peu d'études ont examiné les facteurs associés à l'utilisation de crème solaire, et outre les associations avec les comportements d'exposition solaire, le profil des utilisateurs de crème solaire est peu connu. Par ailleurs, ce profil pourrait différer selon l'IPS ; or, peu d'études ont examiné les profils des utilisateurs de crème solaire selon l'intensité de l'IPS utilisé.

Dans cette étude, nous avons étudié les caractéristiques socio-économiques, comportementales, pigmentaires et d'exposition solaire associées à l'utilisation de crème solaire avec un IPS faible (< 30) et élevé (≥ 30) à l'âge adulte (depuis l'âge de 25 ans) parmi les témoins de l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp.

Lampes UV

En plus de l'influence connue de l'exposition aux rayonnements UV du soleil sur le risque de cancer cutané, des études épidémiologiques récentes ont confirmé l'association entre l'exposition UV artificielle et le risque de cancer cutané. Alors que deux méta-analyses récentes ont révélé que l'utilisation de lampes UV était associée à un risque significativement augmenté des trois types de cancers cutanés (128,136), celles-ci ont également suggéré que le risque était plus élevé avec l'utilisation en début de vie adulte.

Ceci a conduit le CIRC a classer les dispositifs à émission de rayonnements UV artificiels en tant que cancérogène humain de classe 1 en 2009 (132). Par la suite, des réglementations ont été appliquées dans plusieurs pays, comprenant des campagnes de sensibiliation aux risques liés aux lampes UV afin de réduire l'exposition, ainsi que des restrictions pour les jeunes de moins de 18 ans. Ainsi, l'exposition aux UV artificiels est aujourd'hui un réel enjeu de santé publique, pris en compte par les pouvoirs publics dans différents plans sanitaires nationaux.

Cependant, en raison de la croyance générale que le bronzage obtenu *via* des lampes UV produit un bronzage plus sûr qu'avec l'exposition naturelle du soleil (47,133,309), l'utilisation de lampes UV à des fins cosmétiques continue d'augmenter et est devenue de plus en plus populaire. L'addiction aux lampes UV est également devenue un phénomène de plus en plus courant, notamment chez les jeunes (16).

Ces dernières années, plusieurs études ont évalué la prévalence de l'utilisation des lampes UV dans différents pays, ainsi que les caractéristiques individuelles associées à cette pratique. À l'échelle mondiale, les études montrent que l'utilisation des lampes UV est associée au sexe féminin, un âge jeune et un statut socio-économique élevé. Plus important encore, les études suggèrent que les utilisateurs de lampes UV cumulent des facteurs de risque pour les cancers cutanés, incluant une pigmentation claire et des comportements d'exposition solaire à risque. En effet, le bronzage acquis avec l'utilisation de lampes UV peut procurer un faux sentiment de sécurité entraînant une exposition récréationnelle prolongée au soleil, comme celle des utilisateurs de crème solaire avec un IPS élevée étudiés par Autier *et al*. (285). Ainsi, un bronzage acquis artificiellement avant les vacances peut favoriser une exposition prolongée au soleil et donc entraîner une augmentation des dommages causés par l'ADN et du risque de cancers cutanés. L'expérience de Hemminki *et al*. indique que les risques associés aux lampes UV incluent non seulement l'exposition aux rayonnements UV émis par les appareils de bronzage, mais aussi la possibilité de prolonger l'exposition au soleil pendant les vacances qui en suivent (310,311).

Dans ce contexte, il est important de mieux connaître le profil des utilisateurs de lampes UV. Néanmons, bien que des études antérieures aient été menées en France (133,134,309), celles-ci n'ont pas considéré certaines caractéristiques qui permettraient de préciser le profil cible des utilisateurs, telles que les pratiques de dépistage, les habitudes alimentaires, les facteurs socio-

économiques au-delà du niveau d'études et des informations précises sur l'exposition solaire au cours de la vie.

Dans cette étude, nous avons étudié les caractéristiques socio-économiques, comportementales, pigmentaires et d'exposition solaire associées à l'utilisation de lampes UV au moins une fois au cours de la vie parmi les témoins de l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp.

2 Matériel et méthodes

2.1 Population d'étude

Pour cette étude, nous avons utilisé les données de l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp. Nous avons également utilisé des données (facteurs socio-économiques, comportements de santé, alimentation, consommation d'alcool et caractéristiques pigmentaires) de l'étude de cohorte prospective E3N, décrites dans le chapitre Matériels et Méthodes (partie 1.4, page 87).

A partir de la population des témoins (appariés et non appariés) de l'étude E3N-SunExp (n = 4210), pour l'étude des facteurs associés à l'utilisation de crème solaire, les femmes ayant des données manquantes pour l'utilisation de crème solaire après 25 ans ont été exclues (n = 443), laissant un échantillon final de 3767 femmes pour les analyses sur les caractéristiques associées à l'utilisation de crème solaire. Pour les analyses portant sur l'alimentation et la consommation d'alcool, les 56 femmes ayant des valeurs nutritionnelles extrêmes (1 % inférieur et 1 % supérieur) ont également été exclues (échantillon final pour ces analyses : n = 3711).

Pour l'étude des caractéristiques associées à l'utilisation de lampes UV, à partir de la population des témoins (n = 4210), les femmes ayant des données manquantes pour l'utilisation de lampes UV au moins une fois au cours de la vie ont été exclues (n = 51), laissant un échantillon final de 4159 femmes. De même, pour les analyses portant sur l'alimentation et la consommation d'alcool, les 59 femmes ayant des valeurs nutritionnelles extrêmes ont été exclues (échantillon final pour ces analyses : n = 4100).

2.2 Mesures d'intérêt

Utilisation de crème solaire

Les participantes de l'étude E3N-SunExp ont déclaré l'IPS utilisé habituellement avant 15 ans, entre 15 et 25 ans, et depuis l'âge de 25 ans (pas de protection, 8, 8-15, 15-30, > 30 ou écran total). Afin d'étudier le profil des utilisatrices de crème solaire avec une protection faible ou élevée depuis l'âge de 25 ans, cette variable a été catégorisée de la façon suivante : pas de protection ; protection faible (8, 8-15, 15-30) ; et protection élevée (> 30 ou écran total).

Utilisation de lampes UV

Les participantes de l'étude E3N-SunExp ont été invitées à déclarer leur utilisation de lampes UV au cours de leur vie (non, oui). Lorsqu'elles déclaraient avoir déjà utilisé ce type d'appareils, des informations complémentaires ont été recueillies sur la fréquence d'utilisation (rarement, moins d'une fois par semaine, une fois par semaine, deux fois par semaine ou plus), le nombre total de sessions et la durée moyenne de chaque session. Dans cette présente étude, nous avons étudié le profil des femmes ayant utilisé des lampes UV au moins une fois dans leur vie.

2.3 Mesures d'exposition

Caractéristiques socio-économiques et comportements de santé

Notre étude a inclu plusieurs caractéristiques socio-économiques et comportements liés à la santé récoltés à l'aide des questionnaires auto-administrés de la cohorte E3N (Chapitre III, parties 1.4.1 et 1.4.2, page 87). Certaines variables ont été collectées à plusieurs reprises et ont été extraites du dernier questionnaire envoyé avant le questionnaire E3N-SunExp, c'est-à-dire le questionnaire de 2005. Les variables inclues étaient les suivantes : le niveau d'études (< 12, 12-14, ≥ 15 années d'études) en 1990 ; le nombre d'enfants (0, 1, 2, ≥ 3) et le niveau de revenus (en terciles) en 1992 ; le statut marital (en couple, célibataire, divorcée/séparée, veuve) en 1995 ; et la silhouette corporelle (mince (≤ 2), normale (3), large (≥ 4)), l'IMC (< 18,5, 18,5-24,9, 25-29,9, ≥ 30 kg/m²), le niveau d'activité physique (< 10, 10-19, ≥ 20 METs-h), le statut tabagique (non-fumeuse, ex-fumeuse, fumeuse), l'usage de contraceptifs oraux (CO) et de traitements hormonaux de la ménopause (THM) et le nombre de tests de dépistage depuis le dernier questionnaire (mammographie, frottis, hémoculte et coloscopie) en 2002.

Alimentation et consommation d'alcool

Les données alimentaires ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire en deux parties sur la fréquence des aliments, envoyé en 1993-1995 (Chapitre III, partie 1.4.3, page 88). La première partie contenait des questions sur la quantité et la fréquence de la consommation des groupes d'aliments, tandis que la seconde portait sur des questions qualitatives, permettant de diviser les groupes d'aliments en différents produits alimentaires. Le questionnaire a évalué la consommation alimentaire de 208 aliments et boissons. Dans cette étude, nous avons inclut l'apport énergétique total (en kcal/jour), les consommations (en g/jour) de fruits, de légumes, de poisson, de viande et d'alcool, ainsi que les consommations (en mL/jour) de café et de thé. Nous avons également étudié les différents types d'alcool consommés (en mL/jour) : vin, champagne ; cidre ; muscat, porto ; whisky, gin, vodka ; alcools anisés (Pastis, …) ; et cocktails, punch, kir.

Facteurs pigmentaires et d'exposition solaire

Les informations sur le phénotype pigmentaire ont été recueillies dans le 1er questionnaire de la cohorte en 1990 et incluaient la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur de la peau et des cheveux (Chapitre III, partie 1.4.5, page 90). La couleur des yeux, recueillie à l'aide du questionnaire E3N-SunExp, et les antécédents familiaux de cancers cutanés, recueillis dans le questionnaire de la cohorte de 2000, ont également été inclus dans cette étude.

Nous avons également inclus différentes mesures d'exposition solaire décrites dans le chapitre Matériels et Méthodes (partie 2.3, page 94) : le nombre de coups de soleil depuis l'âge de 25 ans ; le renouvellement de l'application de la crème solaire ; le nombre d'heures d'exposition solaire au cours de la vie (total, résidentiel et récréationnel) ; et le score UV (total, résidentiel et récréationnel).

Les revenus, les apports alimentaires et les variables d'exposition solaire (nombres d'heures d'exposition solaire et scores UV totaux, résidentiels et récréationnels) ont été classés en terciles. Les boissons alcoolisées, le café et le thé ont été classées en terciles avec une catégorie supplémentaire pour les non-consommatrices.

2.4 Analyses statistiques

Des modèles de régression logistique polytomique ont été utilisés afin de comparer les caractéristiques des utilisatrices de crème solaire avec une protection faible ou élevée à celles des femmes n'utilisant pas de crème solaire après 25 ans. Les utilisatrices et non-utilisatrices de lampes UV ont été comparées selon leurs caractéristiques socio-économiques, leurs comportements de santé, leur alimentation, leurs caractéristiques pigmentaires et d'exposition solaire en utilisant des modèles de régression logistique non-conditionnelle.

Lors de ces deux analyses, nous avons d'abord réalisé un premier modèle ajusté sur l'âge au moment du questionnaire, tandis qu'un deuxième modèle était ajusté également sur les caractéristiques pigmentaires (sensibilité de la peau au soleil, nombre de nævi et de taches de rousseur, couleur de la peau, des cheveux et des yeux). Dans une analyse de sensibilité, nous avons testé l'ajustement supplémentaire sur le nombre de coups de soleil depuis l'âge de 25 ans et le nombre total d'heures d'exposition solaire ; cependant, les résultats étant identiques, seuls ceux issus des deux premiers modèles seront présentés dans ce travail.

Les tests de tendance linéaire ont été effectués en utilisant un score ordinal pour chaque facteur. Les valeurs manquantes pour les variables ayant moins de 5 % de données manquantes ont été imputées à la catégorie modale ; dans le cas contraire, une catégorie supplémentaire a été créée. Cependant, nous avons vérifié que les résultats étaient inchangés lorsque les sujets avec une ou plusieurs valeurs manquantes ont été exclus des analyses.

3 Résultats

3.1 Déterminants de l'utilisation de crème solaire

La proportion de participantes ayant déclaré utiliser de la crème solaire était de 51,8 % (n = 1953/3767) pour une protection solaire faible (IPS ≤ 30) et de 31,1 % (n = 1171/3767) pour une protection élevée (IPS > 30). L'âge moyen au moment du questionnaire était de 67,8 (± 6,1) ans pour les utilisatrices de crème solaire avec une protection faible, de 68,9 (± 6,2) ans pour les utilisatrices d'une protection élevée, et de 71,0 (± 6,7) ans pour les non-utilisatrices de crème solaire après 25 ans.

Caractéristiques socio-économiques et comportements de santé

Comparées aux femmes n'utilisant pas de crème solaire après 25 ans, les utilisatrices de crème solaire étaient significativement plus jeunes (p_{tend} < 0,0001 quel que soit le niveau de protection) (**Tableau 17**). Parmi celles-ci, les utilisatrices de crème à IPS faible étaient plus jeunes que les utilisatrices de crème à IPS élevé (4,05 *vs*. 2,38 fois plus de chances d'être nées après 1945 dans le modèle ajusté). Les utilisatrices de crème solaire avaient également un niveau d'études plus élevé que les non-utilisatrices (IPS faible : p_{tend} = 0,0009 ; IPS élevé : p_{tend} = 0,001). Le niveau de revenu augmentait significativement avec le niveau de protection solaire utilisé (IPS faible : OR = 1,46, IC 95% = 1,04-2,04 pour le 3ème *vs*. 1er tercile de revenus, p_{tend} = 0,02 ; IPS élevé : OR = 1,81, IC 95% = 1,25-2,64, p_{tend} = 0,004 ; comparé aux non-utilisatrices de crème solaire). Les utilisatrices de crème solaire avec un IPS faible avaient également moins tendance à être célibataires (OR = 0,57, IC 95% = 0,38-0,86) et plus tendance à avoir un (OR = 1,47, IC 95% = 1,02-2,11) ou deux (OR = 1,54, IC 95% = 1,13-2,11) enfants, bien qu'il n'y avait pas de tendance linéaire significative pour le nombre d'enfants (p_{tend} = 0,62).

Les utilisatrices de crème solaire avaient également plus tendance à avoir un IMC faible, quel que soit le niveau de protection (IPS faible : OR = 1,89, IC 95% = 1,17-3,03 pour 18,5-25 *vs*. <18,5 kg/m² ; IPS élevé : OR = 1,67, IC 95% = 1,00-2,79), et une silhouette fine (p_{tend} = 0,009 et 0,04, respectivement), par rapport aux femmes n'utilisant pas de crème solaire (**Tableau 18**). Le niveau d'activité physique augmentait significativement avec le niveau d'IPS (IPS faible : OR = 1,96, IC 95% = 1,55-2,48 pour le 3ème *vs*. 1er tercile d'activité physique, p_{tend} < 0,0001 ; IPS élevé : OR = 2,38, IC 95% = 1,83-3,09, p_{tend} < 0,0001 ; comparé aux non-utilisatrices). De plus, bien qu'il n'y avait pas d'association avec le statut tabagique, l'utilisation de crème solaire, que ce soit avec un IPS faible ou élevé, était significativement associée à l'utilisation de CO (OR = 1,38 et 1,28, respectivement) et de THM (OR = 1,84 et 1,56, respectivement).

Alimentation et consommation d'alcool

Les utilisatrices de crème solaire avec une protection faible avaient un apport énergétique total plus élevé (p_{tend} = 0,05) et elles avaient tendance à consommer de plus grandes quantités d'alcool (p_{tend} = 0,0003) que les non-utilisatrices (**Tableau 19**) ; en particulier, comparées aux non-utilisatrices, elles avaient des consommations plus élevées de vin ou de champagne (p_{tend} = 0,0004), de cidre (p_{tend} = 0,009), de muscat ou de porto (p_{tend} = 0,002) et de cocktails (p_{tend} = 0,007) (**Annexe 3**).

Les utilisatrices de crème solaire à IPS élevé avaient également un apport énergétique total plus élevé (OR = 1,39, IC 95% = 1,07-1,80 pour le 2ème tercile *vs.* 1er tercile) ainsi qu'une consommation plus élevée d'alcool (OR = 1,68, IC 95% = 1,21-2,33 pour le 1er tercile *vs.* non-consommatrices), bien qu'aucune tendance linéaire n'ait pu être observée avec ces variables (p_{tend} = 0,31 et 0,12, respectivement) (**Tableau 19**). Cependant, les utilisatrices de crème solaire à IPS élevé avaient des consommations plus élevées de vin ou de champagne (p_{tend} = 0,04), de cidre (p_{tend} = 0,007) et de cocktails (p_{tend} = 0,02) que les non-utilisatrices de crème solaire (**Annexe 3**). Par ailleurs, les utilisatrices de crème solaire à IPS élevé avaient tendance à consommer davantage de fruits (p_{tend} = 0,02) et légumes (p_{tend} = 0,02), comparées aux non-utilisatrices de crème solaire (**Tableau 19**).

Par rapport aux non-utilisatrices de crème solaire, les utilisatrices de crème solaire avaient significativement tendance à consommer davantage de poisson et de thé, et ces associations augmentaient significativement avec le niveau de protection solaire (pour le poisson : IPS faible : OR = 1,53, IC 95% = 1,20-1,95 pour le 3ème *vs*. 1er tercile, p_{tend} = 0,0003 ; IPS élevé : OR = 1,67, IC 95% = 1,29-2,17, p_{tend} < 0,0001) ; pour le thé : IPS faible : OR = 1,81, IC 95% = 1,37-2,40 pour le 3ème tercile *vs*. non-consommatrices, p_{tend} < 0,0001 ; IPS élevé : OR = 2,01, IC 95% = 1,49-2,71, p_{tend} < 0,0001)).

En revanche, les consommations de viande et de café ne semblaient pas associées à l'utilisation de crème solaire.

Tableau 17 : OR (IC 95 %) de l'association entre certains facteurs socio-économiques et l'utilisation de crème solaire après 25 ans, étude E3N-SunExp (N = 3767)[a]

	Pas de protection	Protection faible (IPS ≤ 30)			Protection élevée (IPS > 30)		
	N (%)	N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]	N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]
Année de naissance[d]							
≤1930	105 (16,3)	122 (6,2)	1,00	1,00	94 (8,0)	1,00	1,00
1930-1934	127 (19,8)	231 (11,8)	1,57 (1,12-2,20)	1,54 (1,09-2,18)	179 (15,3)	1,57 (1,10-2,26)	1,48 (1,02-2,14)
1935-1939	157 (24,4)	423 (21,7)	2,32 (1,69-3,19)	2,25 (1,63-3,11)	298 (25,4)	2,12 (1,51-2,98)	1,95 (1,38-2,77)
1940-1944	134 (20,8)	573 (29,3)	3,68 (2,67-5,08)	3,65 (2,63-5,06)	303 (25,9)	2,53 (1,79-3,57)	2,38 (1,67-3,40)
≥1945	120 (18,7)	604 (30,9)	4,33 (3,13-6,00)	4,05 (2,90-5,65)	297 (25,4)	2,76 (1,95-3,92)	2,39 (1,66-3,43)
P_{tend}			<0,0001	<0,0001		<0,0001	<0,0001
Niveau d'études (années)							
<12	78 (12,1)	135 (6,9)	1,00	1,00	86 (7,3)	1,00	1,00
12-14	366 (56,9)	1072 (54,9)	1,55 (1,14-2,11)	1,52 (1,11-2,08)	655 (55,9)	1,54 (1,10-2,16)	1,58 (1,12-2,23)
≥15	199 (30,9)	746 (38,2)	1,88 (1,36-2,60)	1,81 (1,30-2,52)	430 (36,7)	1,80 (1,27-2,57)	1,89 (1,31-2,72)
P_{tend}			0,003	0,0009		0,002	0,001
Statut marital							
En couple	452 (70,3)	1487 (76,1)	1,00	1,00	879 (75,1)	1,00	1,00
Célibataire	43 (6,7)	76 (3,9)	0,61 (0,41-0,90)	0,57 (0,38-0,86)	88 (7,5)	1,15 (0,78-1,69)	1,04 (0,70-1,55)
Divorcée/Séparée	79 (12,3)	165 (8,4)	0,94 (0,70-1,26)	0,95 (0,70-1,28)	93 (7,9)	0,80 (0,58-1,10)	0,82 (0,59-1,14)
Veuve	69 (10,7)	225 (11,5)	0,88 (0,65-1,18)	0,88 (0,65-1,19)	111 (9,5)	0,74 (0,53-1,03)	0,76 (0,54-1,06)
Nombre d'enfants							
0	80 (12,4)	167 (8,6)	1,00	1,00	149 (12,7)	1,00	1,00
1	94 (14,6)	321 (16,4)	1,47 (1,03-2,10)	1,47 (1,02-2,11)	182 (15,5)	0,97 (0,67-1,40)	1,00 (0,69-1,47)
2	240 (37,3)	882 (45,2)	1,54 (1,13-2,10)	1,54 (1,13-2,11)	497 (42,4)	1,02 (0,74-1,39)	1,04 (0,75-1,44)
≥3	229 (35,6)	583 (29,9)	1,23 (0,90-1,68)	1,24 (0,90-1,70)	343 (29,3)	0,80 (0,58-1,11)	0,82 (0,59-1,13)
P_{tend}			0,67	0,62		0,13	0,15

Tableau 17 : OR (IC 95 %) de l'association entre certains facteurs socio-économiques et l'utilisation de crème solaire après 25 ans, étude E3N-SunExp (N = 3767)[a]

	Pas de protection	Protection faible (IPS ≤ 30)			Protection élevée (IPS > 30)		
	N (%)	N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]	N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]
Niveau de revenus (EUR/an)							
<17118,5	65 (10,1)	164 (8,4)	1,00	1,00	82 (7,0)	1,00	1,00
17118,5-18632,2	265 (41,2)	731 (37,4)	1,22 (0,88-1,69)	1,22 (0,88-1,70)	467 (39,9)	1,51 (1,05-2,16)	1,55 (1,07-2,25)
≥18632,3	217 (33,7)	757 (38,8)	1,47 (1,06-2,04)	1,46 (1,04-2,04)	451 (38,5)	1,72 (1,19-2,48)	1,81 (1,25-2,64)
P_{tend}			0,01	0,02		0,008	0,004

[a]Données manquantes : n = 568 (15,1 %) pour le niveau de revenus.

[b]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire.

[c]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.

[d]Non-ajusté sur l'âge au moment du questionnaire.

Tableau 18 : OR (IC 95 %) de l'association entre certains comportements de santé et l'utilisation de crème solaire après 25 ans, étude E3N-SunExp (N = 3767)[a]

	Pas de protection	Protection faible (IPS ≤ 30)			Protection élevée (IPS > 30)		
	N (%)	N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]	N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]
IMC (kg/m²)							
<18,5	30 (4,7)	55 (2,8)	1,00	1,00	37 (3,2)	1,00	1,00
18,5-24,9	328 (51,0)	1173 (60,1)	1,91 (1,19-3,06)	1,89 (1,17-3,03)	705 (60,2)	1,72 (0,99-2,98)	1,67 (1,00-2,79)
25-29,9	159 (24,7)	450 (23,0)	1,54 (0,94-2,51)	1,53 (0,93-2,51)	265 (22,6)	1,34 (0,80-2,27)	1,25 (0,73-2,14)
≥30	72 (11,2)	103 (5,3)	0,75 (0,43-1,29)	0,72 (0,41-1,26)	64 (5,5)	0,70 (0,39-1,26)	0,63 (0,34-1,16)
P_{tend}			<0,0001	<0,0001		0,0001	<0,0001
Silhouette							
Mince	65 (10,1)	228 (11,7)	1,00	1,00	123 (10,5)	1,00	1,00
Normale	141 (21,9)	569 (29,1)	1,20 (0,86-1,69)	1,17 (0,83-1,64)	311 (26,6)	1,20 (0,84-1,73)	1,17 (0,81-1,69)
Large	385 (59,9)	1015 (52,0)	0,82 (0,61-1,12)	0,80 (0,59-1,09)	625 (53,4)	0,91 (0,65-1,26)	0,84 (0,60-1,17)
P_{tend}			0,01	0,009		0,13	0,04
Niveau d'activité physique (METs-h)							
<10	174 (27,1)	309 (15,8)	1,00	1,00	169 (14,4)	1,00	1,00
10-19	140 (21,8)	449 (23,0)	1,74 (1,33-2,29)	1,71 (1,30-2,25)	250 (21,3)	1,80 (1,33-2,42)	1,80 (1,33-2,45)
≥20	289 (44,9)	1060 (54,3)	1,97 (1,56-2,48)	1,96 (1,55-2,48)	664 (56,7)	2,29 (1,78-2,95)	2,38 (1,83-3,09)
P_{tend}			<0,0001	<0,0001		<0,0001	<0,0001
Statut tabagique							
Non fumeuse	329 (51,2)	907 (46,4)	1,00	1,00	576 (49,2)	1,00	1,00
Ex-fumeuse	212 (33,0)	738 (37,8)	1,22 (0,99-1,49)	1,20 (0,98-1,47)	409 (34,9)	1,07 (0,87-1,33)	1,06 (0,85-1,32)
Fumeuse	36 (5,6)	120 (6,1)	1,02 (0,68-1,52)	1,07 (0,71-1,61)	57 (4,9)	0,80 (0,52-1,25)	0,86 (0,54-1,35)
Utilisation de contraceptifs oraux							
Non	328 (51,0)	675 (34,6)	1,00	1,00	472 (40,3)	1,00	1,00
Oui	279 (43,4)	1151 (58,9)	1,39 (1,13-1,71)	1,38 (1,12-1,71)	626 (53,5)	1,28 (1,03-1,60)	1,28 (1,02-1,61)

Tableau 18 : OR (IC 95 %) de l'association entre certains comportements de santé et l'utilisation de crème solaire après 25 ans, étude E3N-SunExp (N = 3767)[a]

		Pas de protection	Protection faible (IPS ≤ 30)			Protection élevée (IPS > 30)		
		N (%)	N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]	N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]
Utilisation de traitements hormonaux de la ménopause[d]								
	Non	230 (39,3)	400 (22,5)	1,00	1,00	295 (27,7)	1,00	1,00
	Oui	336 (57,4)	1298 (73,1)	1,84 (1,51-2,26)	1,84 (1,50-2,26)	736 (69,0)	1,57 (1,27-1,95)	1,56 (1,25-1,95)

[a]Données manquantes : n = 326 (8,7 %) pour l'IMC ; 305 (8,1 %) pour la silhouette ; 263 (7,1 %) pour le niveau d'activité physique ; 383 (10,2%) pour le statut tabagique ; 236 (6,3 %) pour l'utilisation de CO ; et 132 (3,9 %) pour l'utilisation de THM.

[b]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire.

[c]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.

[d]340 femmes n'étaient pas ménopausées au moment de l'étude et ont été exclues de cette analyse.

Tableau 19 : OR (IC 95 %) de l'association entre les apports alimentaires et l'utilisation de crème solaire après 25 ans, étude E3N-SunExp (N = 3711)[a]

	Pas de protection	Protection faible (IPS ≤ 30)			Protection élevée (IPS > 30)		
	N (%)	N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]	N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]
Apport énergétique total (kcal/jour)							
<1943,4	213 (33,8)	526 (27,3)	1,00	1,00	316 (27,5)	1,00	1,00
1943,4-2397,0	163 (25,8)	533 (27,6)	1,24 (0,97-1,58)	1,22 (0,95-1,55)	360 (31,3)	1,43 (1,11-1,84)	1,39 (1,07-1,80)
≥2397,1	171 (27,1)	596 (30,9)	1,29 (1,02-1,64)	1,27 (1,00-1,61)	320 (27,8)	1,19 (0,92-1,54)	1,15 (0,88-1,49)
P_{tend}			0,03	0,05		0,18	0,31
Consommation de fruits (g/jour)							
<173,2	193 (30,6)	564 (29,2)	1,00	1,00	294 (25,6)	1,00	1,00
173,2-305,0	161 (25,5)	550 (28,5)	1,19 (0,93-1,52)	1,17 (0,92-1,50)	349 (30,3)	1,44 (1,10-1,87)	1,44 (1,10-1,89)
≥305,1	193 (30,6)	541 (28,0)	1,16 (0,91-1,47)	1,14 (0,90-1,46)	353 (30,7)	1,36 (1,05-1,75)	1,35 (1,04-1,76)
P_{tend}			0,22	0,26		0,02	0,02
Consommation de légumes (g/jour)							
<207,7	196 (31,1)	548 (28,4)	1,00	1,00	312 (27,1)	1,00	1,00
207,7-313,0	167 (26,5)	568 (29,4)	1,24 (0,97-1,58)	1,23 (0,96-1,57)	320 (27,8)	1,22 (0,94-1,58)	1,23 (0,94-1,61)
≥313,1	184 (29,2)	539 (27,9)	1,14 (0,90-1,44)	1,15 (0,91-1,47)	364 (31,7)	1,31 (1,01-1,69)	1,36 (1,05-1,76)
P_{tend}			0,28	0,21		0,03	0,02
Consommation de poisson (g/jour)							
<17,1	224 (35,5)	529 (27,4)	1,00	1,00	310 (27,0)	1,00	1,00
17,1-33,3	153 (24,2)	575 (29,8)	1,62 (1,27-2,06)	1,60 (1,25-2,04)	336 (29,2)	1,60 (1,24-2,08)	1,62 (1,25-2,12)
≥33,4	170 (26,9)	551 (28,5)	1,51 (1,19-1,92)	1,53 (1,20-1,95)	350 (30,4)	1,58 (1,23-2,04)	1,67 (1,29-2,17)
P_{tend}			0,0004	0,0003		0,0002	<0,0001
Consommation de viande (g/jour)							
<59,8	188 (29,8)	524 (27,2)	1,00	1,00	345 (30,0)	1,00	1,00
59,8-95,8	182 (28,8)	551 (28,5)	1,01 (0,80-1,29)	1,02 (0,80-1,30)	320 (27,8)	0,91 (0,71-1,18)	0,90 (0,69-1,16)

Tableau 19 : OR (IC 95 %) de l'association entre les apports alimentaires et l'utilisation de crème solaire après 25 ans, étude E3N-SunExp (N = 3711)[a]

	Pas de protection	Protection faible (IPS ≤ 30)			Protection élevée (IPS > 30)		
	N (%)	N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]	N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]
≥95,9	177 (28,1)	580 (30,1)	1,02 (0,80-1,30)	1,04 (0,81-1,32)	331 (28,8)	0,93 (0,72-1,20)	0,91 (0,70-1,18)
P_{tend}			0,90	0,85		0,52	0,39
Consommation d'alcool (g/jour)							
Non-consommatrices	82 (13,0)	154 (8,0)	1,00	1,00	124 (10,8)	1,00	1,00
<4,5	175 (27,7)	467 (24,2)	1,36 (0,98-1,88)	1,33 (0,96-1,84)	294 (25,6)	1,07 (0,77-1,51)	1,68 (1,21-2,33)
4,5-14,1	131 (20,8)	511 (26,5)	2,01 (1,43-2,81)	1,96 (1,39-2,75)	296 (25,7)	1,46 (1,03-2,07)	1,40 (0,98-2,00)
≥14,2	159 (25,2)	523 (27,1)	1,68 (1,21-2,33)	1,74 (1,25-2,42)	282 (24,5)	1,14 (0,81-1,60)	1,19 (0,84-1,70)
P_{tend}			0,0008	0,0003		0,25	0,12
Consommation de café (ml/jour)							
Non-consommatrices	71 (11,3)	228 (11,8)	1,00	1,00	145 (12,6)	1,00	1,00
<184,3	150 (23,8)	460 (23,8)	1,03 (0,74-1,43)	1,03 (0,74-1,44)	300 (26,1)	1,03 (0,73-1,45)	1,04 (0,73-1,48)
184,3-371,3	153 (24,2)	489 (25,3)	0,97 (0,70-1,35)	0,98 (0,70-1,36)	267 (23,2)	0,84 (0,59-1,19)	0,85 (0,59-1,21)
≥371,4	173 (27,4)	478 (24,8)	0,82 (0,59-1,13)	0,83 (0,60-1,16)	284 (24,7)	0,77 (0,55-1,09)	0,80 (0,56-1,13)
P_{tend}			0,10	0,14		0,03	0,06
Consommation de thé (ml/jour)							
Non-consommatrices	272 (43,1)	606 (31,4)	1,00	1,00	367 (31,9)	1,00	1,00
<125,1	99 (15,7)	358 (18,5)	1,66 (1,27-2,17)	1,64 (1,25-2,15)	189 (16,4)	1,43 (1,07-1,92)	1,45 (1,07-1,95)
125,1-372,8	87 (13,8)	346 (17,9)	1,76 (1,33-2,32)	1,72 (1,29-2,28)	210 (18,3)	1,77 (1,32-2,38)	1,76 (1,30-2,38)
≥372,9	89 (14,1)	345 (17,9)	1,78 (1,35-2,35)	1,81 (1,37-2,40)	230 (20,0)	1,94 (1,45-2,60)	2,01 (1,49-2,71)
P_{tend}			<0,0001	<0,0001		<0,0001	<0,0001

[a]Données manquantes n = 513 (13,8 %) pour tous les apports alimentaires étudiés.

[b]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire.

[c]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.

Facteurs pigmentaires et d'exposition solaire

La sensibilité de la peau était significativement associée à l'utilisation de crème solaire, et cette association était significativement plus élevée chez les utilisatrices de crème solaire à IPS élevé que chez celles utilisant une crème à IPS faible (IPS faible : OR = 1,70, IC 95% = 1,26-2,29 pour sensibilité élevée *vs*. faible, p_{tend} = 0,0001 ; IPS élevé : OR = 3,73, IC 95% = 2,70-5,15, p_{tend} < 0,0001)) (**Tableau** 20). De même, nous avons observé des relations similaires avec le nombre de taches de rousseur, la couleur de la peau ainsi que la couleur des yeux dans les modèles ajustés sur l'âge, mais celles-ci n'étaient plus statistiquement significatives après ajustement sur l'ensemble des facteurs phénotypiques, ce qui suggère que ces associations étaient principalement portées par l'association avec la sensibilité de la peau au soleil.

Comparées aux non-utilisatrices de crème solaire, les utilisatrices de crème solaire avec une protection faible avaient plus tendance à avoir des nævi (p_{tend} = 0,04 dans le modèle ajusté sur l'âge), mais pas les utilisatrices de crème solaire à protection élevée (p_{tend} = 0,30). Cependant, après ajustement, cette association n'était plus statistiquement significative. Par ailleurs, quel que soit le niveau de protection, les utilisatrices de crème solaire avaient plus tendance à avoir des taches de rousseur que les non-utilisatrices de crème solaire (IPS faible : p_{tend} = 0,02 ; IPS élevé : p_{tend} = 0,06), et après prise en compte des caractéristiques phénotypiques, elles avaient moins tendance à avoir des antécédents familiaux de cancers cutanés (IPS faible : OR = 0,92, IC 95% = 0,91-0,94 ; IPS élevé : OR = 0,95, IC 95% = 0,94-0,97). En revanche, la couleur des cheveux n'était pas associée à l'utilisation de crème solaire.

Les utilisatrices de crème solaire avaient significativement plus tendance que les non-utilisatrices à déclarer un nombre élevé de coups de soleil, et cette relation était légèrement plus forte chez les utilisatrices de crème à IPS faible (p_{tend} < 0,0001) que chez celle à IPS élevé (p_{tend} = 0,0001). Par ailleurs, nous avons observé une relation positive entre la réapplication de la crème solaire pendant l'exposition et le niveau d'IPS de la crème solaire utilisée (IPS faible : OR = 42,40, IC 95% = 21,27-84,51 pour toujours *vs*. jamais, p_{tend} < 0,0001 ; IPS élevé : OR = 80,81, IC 95% = 39,82-164,00, p_{tend} < 0,0001 ; par rapport aux non-utilisatrices), plus l'IPS de la crème utilisée était élevée, plus les femmes avaient tendance à réappliquer de la crème solaire lors de l'exposition. Il y avait également une association positive entre l'utilisation de lampes UV et l'utilisation de crème solaire à IPS faible (OR = 1,38, IC 95% = 1,00-1,91) ; cependant, cette association était réduite et non significative après prise en compte des facteurs phénotypiques.

Par ailleurs, comparées aux non-utilisatrices, les utilisatrices de crème solaire avaient des niveaux d'exposition solaire totale (IPS faible : OR = 0,76, IC 95% = 0,61-0,95 pour le 3ème *vs*. 1er tercile du nombre d'heures d'exposition solaire totale, p_{tend} = 0,006 ; IPS élevé : OR = 0,44, IC 95% = 0,35-0,56, p_{tend} < 0,0001), résidentielle (IPS faible : OR = 0,87, IC 95% = 0,70-1,09 pour le 3ème *vs*. 1er tercile, p_{tend} = 0,16 ; IPS élevé : OR = 0,69, IC 95% = 0,54-0,88 ; p_{tend} = 0,002) et récréationnelle (IPS faible : OR = 0,72, IC 95% = 0,57-0,90 pour le 3ème *vs*. 1er tercile, p_{tend} = 0,001 ; IPS élevé : OR = 0,40, IC 95% = 0,32-0,52, p_{tend} < 0,0001) significativement plus faibles, et ces relations étaient d'autant plus marquées que l'IPS était élevé (**Annexe 4**). Des relations similaires étaient observées avec les scores UV.

Tableau 20 : OR (IC 95 %) de l'association entre certains facteurs phénotypiques et l'utilisation de crème solaire après 25 ans, étude E3N-SunExp (N = 3767)[a]

	Pas de protection	Protection faible (IPS ≤ 30)			Protection élevée (IPS > 30)		
	N (%)	N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]	N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]
Sensibilité de la peau au soleil							
Faible	249 (38,7)	479 (24,5)	1,00	1,00	187 (16,0)	1,00	1,00
Modérée	272 (42,3)	1033 (52,9)	1,90 (1,54-2,34)	1,92 (1,53-2,42)	529 (45,2)	2,54 (2,00-3,23)	2,23 (1,71-2,90)
Élevée	122 (19,0)	441 (22,6)	1,70 (1,32-2,20)	1,70 (1,26-2,29)	455 (38,9)	4,69 (3,56-6,19)	3,73 (2,70-5,15)
P_{tend}			<0,0001	0,0001		<0,0001	<0,0001
Nombre de nævi							
Peu/Aucun	349 (54,3)	902 (46,2)	1,00	1,00	574 (49,0)	1,00	1,00
Quelques-uns	239 (37,2)	833 (42,7)	1,22 (1,00-1,48)	1,16 (0,95-1,42)	487 (41,6)	1,16 (0,94-1,43)	1,07 (0,86-1,32)
Beaucoup	55 (8,6)	218 (11,2)	1,26 (0,91-1,74)	1,30 (0,93-1,82)	110 (9,4)	1,07 (0,75-1,52)	1,08 (0,75-1,55)
P_{tend}			0,04	0,06		0,30	0,55
Nombre de taches de rousseur							
Aucune	318 (49,5)	769 (39,4)	1,00	1,00	439 (37,5)	1,00	1,00
Peu	146 (22,7)	538 (27,5)	1,55 (1,23-1,94)	1,52 (1,21-1,92)	295 (25,2)	1,48 (1,15-1,89)	1,30 (1,01-1,68)
Quelques-unes	150 (23,3)	561 (28,7)	1,53 (1,22-1,92)	1,40 (1,10-1,77)	373 (31,9)	1,79 (1,41-2,27)	1,33 (1,04-1,71)
Beaucoup	29 (4,5)	85 (4,4)	1,14 (0,73-1,78)	0,99 (0,62-1,57)	64 (5,5)	1,53 (0,96-2,43)	0,98 (0,60-1,60)
P_{tend}			0,0009	0,02		<0,0001	0,06
Couleur des cheveux							
Roux	7 (1,1)	25 (1,3)	1,17 (0,50-2,74)	1,17 (0,49-2,81)	27 (2,3)	2,02 (0,87-4,70)	1,32 (0,55-3,15)
Blond	49 (7,6)	189 (9,7)	1,21 (0,87-1,71)	1,18 (0,83-1,69)	142 (12,1)	1,48 (1,05-2,10)	1,27 (0,88-1,84)
Châtain	381 (59,3)	1175 (60,2)	1,00	1,00	730 (62,3)	1,00	1,00
Brun/Noir	206 (32,0)	564 (28,9)	0,87 (0,72-1,07)	0,96 (0,77-1,19)	272 (23,2)	0,68 (0,55-0,85)	0,91 (0,71-1,16)

Tableau 20 : OR (IC 95 %) de l'association entre certains facteurs phénotypiques et l'utilisation de crème solaire après 25 ans, étude E3N-SunExp (N = 3767)[a]

	Pas de protection	Protection faible (IPS ≤ 30)			Protection élevée (IPS > 30)		
	N (%)	N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]	N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]
Couleur de la peau							
Mate/Brune/Noire	327 (50,9)	885 (45,3)	1,00	1,00	368 (31,4)	1,00	1,00
Laiteuse/Claire	316 (49,1)	1068 (54,7)	1,20 (1,00-1,44)	0,84 (0,67-1,07)	803 (68,6)	2,21 (1,81-2,70)	1,20 (0,94-1,55)
Couleur des yeux							
Brun ou noir	177 (27,5)	459 (23,5)	1,00	1,00	244 (20,8)	1,00	1,00
Vert/Noisette	303 (47,1)	966 (49,5)	1,23 (0,99-1,53)	1,11 (0,88-1,40)	577 (49,3)	1,38 (1,09-1,75)	1,01 (0,78-1,31)
Bleu ou gris	163 (25,3)	528 (27,0)	1,24 (0,97-1,60)	1,07 (0,80-1,42)	244 (20,8)	1,55 (1,19-2,03)	0,96 (0,71-1,31)
P_{tend}			0,09	0,65		0,002	0,83
Antécédents familiaux de cancers cutanés							
Non	637 (99,1)	1931 (98,9)	1,00	1,00	1157 (98,8)	1,00	1,00
Oui	6 (0,9)	22 (1,1)	1,12 (0,44-2,82)	0,92 (0,91-0,94)	14 (1,2)	1,23 (0,47-3,24)	0,95 (0,94-0,97)
Nombre de coups de soleil après 25 ans							
Jamais	379 (58,9)	717 (36,7)	1,00	1,00	480 (41,0)	1,00	1,00
1	90 (14,0)	310 (15,9)	1,69 (1,29-2,22)	1,61 (1,22-2,11)	197 (16,8)	1,65 (1,24-2,19)	1,53 (1,14-2,05)
2-3	74 (11,5)	480 (24,6)	3,13 (2,37-4,13)	2,96 (2,24-3,92)	249 (21,3)	2,50 (1,86-3,36)	2,10 (1,55-2,83)
4-5	21 (3,3)	166 (8,5)	3,41 (2,12-5,49)	3,04 (1,88-4,92)	67 (5,7)	2,21 (1,32-3,68)	1,64 (0,98-2,76)
≥6	27 (4,2)	120 (6,1)	1,86 (1,20-2,90)	1,70 (1,08-2,67)	62 (5,3)	3,41 (2,12-5,49)	1,13 (0,70-1,84)
P_{tend}			<0,0001	<0,0001		<0,0001	0,0001

Tableau 20 : OR (IC 95 %) de l'association entre certains facteurs phénotypiques et l'utilisation de crème solaire après 25 ans, étude E3N-SunExp (N = 3767)[a]

	Pas de protection	Protection faible (IPS ≤ 30)			Protection élevée (IPS > 30)		
	N (%)	N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]	N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]
Réapplication de la crème solaire							
Jamais	272 (42,3)	214 (11,0)	1,00	1,00	104 (8,9)	1,00	1,00
Parfois	56 (8,7)	1363 (69,8)	29,13 (21,07-40,27)	28,91 (20,85-40,08)	739 (63,1)	34,93 (24,46-49,90)	34,04 (23,69-48,90)
Toujours	9 (1,4)	339 (17,4)	43,77 (21,99-87,12)	42,40 (21,27-84,51)	292 (24,9)	86,40 (42,72-174,7)	80,81 (39,82-164,0)
P_{tend}			<0,0001	<0,0001		<0,0001	<0,0001
Utilisation de lampes UV							
Non	594 (92,4)	1713 (87,7)	1,00	1,00	1066 (91,0)	1,00	1,00
Oui	49 (7,6)	240 (12,3)	1,38 (1,00-1,91)	1,32 (0,95-1,83)	105 (9,0)	1,04 (0,72-1,48)	0,96 (0,67-1,38)

[a]Données manquantes : n = 328 (8,7 %) pour le nombre de coups de soleil après 25 ans et 379 (10,0 %) pour la réapplication de la crème solaire.

[b]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire.

[c]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.

3.2 Déterminants de l'utilisation de lampes UV

Dans notre étude, 9,8 % (n = 407/4159) des témoins avaient utilisé des lampes UV au moins une fois au cours de leur vie, dont 68,6 % ont déclaré utiliser des lampes UV rarement, 6,6 % moins d'une fois par semaine, 4,4 % une fois par semaine, et 17,0 % au moins deux fois par semaine. Le nombre total moyen de sessions était de 20 et la durée moyenne de chaque session était de 14 minutes. L'âge moyen au retour du questionnaire était de 66,2 (± 5,4) ans pour les utilisatrices de lampes UV et de 69,2 (± 6,4) ans pour les non-utilisatrices.

Caractéristiques socio-économiques et comportements de santé

En comparaison aux non-utilisatrices, les femmes ayant déclaré l'utilisation de lampes UV étaient significativement plus jeunes (p_{tend} < 0,0001), avaient des niveaux d'études (p_{tend} = 0,0004) et de revenus (p_{tend} = 0,002) plus élevés et étaient plus susceptibles d'être séparées ou divorcées (OR = 1,58, IC 95% = 1,18-2,11) que mariées (**Tableau 21**). De plus, le nombre d'enfants était inversement associé à l'utilisation de lampes UV (p_{tend} = 0,002).

Les utilisatrices de lampes UV étaient plus susceptibles d'être fumeuses (OR = 1,59, IC 95% = 1,04-2,41) ou ex-fumeuses (OR = 1,64, IC 95% = 1,30-2,06) et étaient moins susceptibles d'avoir une activité physique modérée (OR = 0,54, IC 95% = 0,38-0,76), bien qu'elles avaient un IMC plus faible (p_{tend} = 0,004) et une silhouette plus fine (p_{tend} = 0,006) (**Tableau 22**). L'utilisation de lampes UV était également associée positivement à l'utilisation de CO (OR = 1,75, IC 95% = 1,34-2,29) et de THM (OR = 1,35, IC 95% = 1,03-1,75). Il n'y avait pas d'association avec le nombre de tests de dépistage depuis le dernier questionnaire.

Alimentation et consommation d'alcool

L'apport énergétique total et les consommations de fruits, de légumes, de poisson et de viande ne différaient pas entre les utilisatrices et les non-utilisatrices de lampes UV (**Tableau 23**). Cependant, l'utilisation des lampes UV était associée positivement à la consommation d'alcool (p_{tend} = 0,001) ; en particulier, par rapport aux non-utilisatrices, les utilisatrices avaient une consommation plus élevée de vin ou de champagne (p_{tend} = 0,003), de whisky (p_{tend} = 0,0008) et de cocktails (p_{tend} = 0,048), par rapport aux non-utilisatrices (**Annexe 5**). Bien que la consommation de café n'était pas associée à l'utilisation de lampes UV, les utilisatrices avaient une consommation plus élevée de thé (p_{tend} = 0,001) que les non-utilisatrices.

Tableau 21 : OR (IC 95 %) de l'association entre certains facteurs socio-économiques et l'utilisation de lampes UV au cours de la vie, étude E3N-SunExp (N = 4159)[a]

	Non utilisatrices, N (%)	Utilisatrices, N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]
Année de naissance[d]				
≤1930	366 (9,8)	10 (2,5)	1,00	1,00
1930-1934	606 (16,2)	33 (8,1)	1,99 (0,97-4,09)	1,96 (0,95-4,02)
1935-1939	906 (24,1)	68 (16,7)	2,75 (1,40-5,39)	2,67 (1,36-5,25)
1940-1944	947 (25,2)	141 (34,6)	5,45 (2,84-10,47)	5,31 (2,76-10,22)
≥1945	927 (24,7)	155 (38,1)	6,12 (3,19-11,73)	5,93 (3,09-11,39)
P_{tend}			<0,0001	<0,0001
Niveau d'études (années)				
<12	322 (8,6)	15 (3,7)	1,00	1,00
12-14	2091 (55,7)	208 (51,1)	1,87 (1,09-3,21)	1,87 (1,09-3,21)
≥15	1339 (35,7)	184 (45,2)	2,43 (1,41-4,18)	2,40 (1,39-4,15)
P_{tend}			0,0003	0,0004
Statut marital				
En couple	2793 (74,4)	295 (72,5)	1,00	1,00
Célibataire	217 (5,8)	17 (4,2)	0,83 (0,50-1,38)	0,84 (0,50-1,41)
Divorcée/Séparée	386 (10,3)	67 (16,5)	1,57 (1,18-2,10)	1,58 (1,18-2,11)
Veuve	356 (9,5)	28 (6,9)	1,04 (0,69-1,57)	1,06 (0,70-1,61)
Nombre d'enfants				
0	397 (10,6)	45 (11,1)	1,00	1,00
1	588 (15,7)	80 (19,7)	1,07 (0,73-1,59)	1,07 (0,72-1,59)
2	1558 (41,5)	196 (48,2)	0,96 (0,68-1,36)	0,95 (0,67-1,35)
≥3	1209 (32,2)	86 (21,1)	0,63 (0,43-0,92)	0,61 (0,42-0,90)
P_{tend}			0,002	0,002
Niveau de revenus (EUR/an)				
<17118,5	316 (8,4)	26 (6,4)	1,00	1,00
17118,5-23004,6	1818 (48,5)	166 (40,8)	1,22 (0,79-1,88)	1,23 (0,80-1,90)
≥23004,6	1058 (28,2)	145 (35,6)	1,71 (1,10-2,66)	1,72 (1,10-2,67)
P_{tend}			0,002	0,002

[a]Données manquantes : n = 630 (15,1 %) pour le niveau de revenus.

[b]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire.

[c]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.

[d]Non-ajusté sur l'âge au moment du questionnaire.

Tableau 22 : OR (IC 95 %) de l'association entre certains comportements de santé et l'utilisation de lampes UV au cours de la vie, étude E3N-SunExp (N = 4159)[a]

		Non utilisatrices, N (%)	Utilisatrices, N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]
IMC (kg/m²)					
	<18,5	124 (3,3)	13 (3,2)	1,00	1,00
	18,5-24,9	2148 (57,2)	262 (64,4)	1,12 (0,62-2,03)	1,13 (0,62-2,04)
	25-29,9	899 (24,0)	79 (19,4)	0,82 (0,44-1,53)	0,83 (0,44-1,54)
	≥30	251 (6,7)	16 (3,9)	0,60 (0,28-1,30)	0,60 (0,28-1,29)
	P_{tend}			0,004	0,004
Silhouette					
	Mince	392 (10,4)	54 (13,3)	1,00	1,00
	Normale	986 (26,3)	129 (31,7)	0,98 (0,70-1,38)	0,97 (0,69-1,37)
	Large	2080 (55,4)	187 (45,9)	0,71 (0,51-0,98)	0,70 (0,51-0,97)
	P_{tend}			0,006	0,006
Niveau d'activité physique (METs-h)					
	<10	681 (18,2)	81 (19,9)	1,00	1,00
	10-19	878 (23,4)	62 (15,2)	0,54 (0,38-0,77)	0,54 (0,38-0,76)
	≥20	1934 (51,5)	228 (56,0)	0,91 (0,70-1,20)	0,91 (0,69-1,20)
	P_{tend}			0,69	0,67
Statut tabagique					
	Non fumeuse	1861 (49,6)	149 (36,6)	1,00	1,00
	Ex-fumeuse	1287 (34,3)	178 (43,7)	1,66 (1,32-2,09)	1,64 (1,30-2,06)
	Fumeuse	208 (5,5)	31 (7,6)	1,62 (1,07-2,45)	1,59 (1,04-2,41)
Utilisation de contraceptifs oraux					
	Non	1579 (42,1)	89 (21,9)	1,00	1,00
	Oui	1939 (51,7)	287 (70,5)	1,76 (1,35-2,31)	1,75 (1,34-2,29)
Utilisation de traitements hormonaux de la ménopause[d]					
	Non	985 (28,9)	69 (19,0)	1,00	1,00
	Oui	2296 (67,5)	272 (74,9)	1,37 (1,05-1,79)	1,36 (1,04-1,77)
Nombre de tests de dépistage					
	0	588 (15,7)	57 (14,0)	1,00	1,00
	1	591 (15,8)	47 (11,5)	0,79 (0,53-1,19)	0,80 (0,53-1,20)
	≥2	2573 (68,8)	303 (74,4)	0,95 (0,70-1,28)	0,96 (0,71-1,30)
	P_{tend}			0,97	0,90

[a]Données manquantes : n = 367 (8,8 %) pour l'IMC ; 331 (8,0 %) pour la silhouette ; 295 (7,1%) pour le niveau d'activité physique ; 445 (10,7 %) pour le statut tabagique ; 265 (6,4%) pour l'utilisation de contraceptifs oraux ; 144 (3,8 %) pour l'utilisation de traitements hormonaux de la ménopause ; et 630 (15,1%) pour le nombre de tests de dépistage depuis le dernier questionnaire.

[b]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire.

[c]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.

[d]393 femmes n'étaient pas ménopausées au moment de l'étude et ont été exclues de cette analyse.

Tableau 23 : OR (IC 95 %) de l'association entre les apports alimentaires et l'utilisation de lampes UV, étude E3N-SunExp (N = 4100)[a]

	Non utilisatrices, N (%)	Utilisatrices, N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]
Apport énergétique total (kcal/jour)				
<1938,6	1059 (28,6)	104 (25,9)	1,00	1,00
1938,6-2392,5	1053 (28,5)	110 (27,4)	1,00 (0,75-1,32)	0,98 (0,74-1,31)
≥2392,5	1076 (29,1)	123 (30,7)	1,06 (0,80-1,40)	1,05 (0,79-1,39)
P_{tend}			0,66	0,69
Consommation de fruits (g/jour)				
<172,8	1042 (28,2)	121 (30,2)	1,00	1,00
172,8-307,0	1057 (28,6)	107 (26,7)	0,90 (0,68-1,18)	0,90 (0,68-1,18)
≥307,0	1089 (29,4)	109 (27,2)	1,05 (0,79-1,38)	1,05 (0,79-1,39)
P_{tend}			0,82	0,82
Consommation de légumes (g/jour)				
<206,8	1038 (28,1)	125 (31,2)	1,00	1,00
206,8-312,9	1071 (29,0)	92 (22,9)	0,72 (0,54-0,95)	0,71 (0,53-0,94)
≥312,9	1079 (29,2)	120 (29,9)	1,00 (0,76-1,31)	1,01 (0,77-1,32)
P_{tend}			0,95	0,99
Consommation de poisson (g/jour)				
<17,1	1066 (28,8)	110 (27,4)	1,00	1,00
17,1-33,4	1059 (28,6)	113 (28,2)	1,05 (0,79-1,38)	1,03 (0,78-1,36)
≥33,4	1063 (28,7)	114 (28,4)	1,14 (0,86-1,50)	1,13 (0,85-1,50)
P_{tend}			0,38	0,40
Consommation de viande (g/jour)				
<60,1	1049 (28,4)	114 (28,4)	1,00	1,00
60,1-95,6	1056 (28,5)	107 (26,7)	0,88 (0,66-1,16)	0,88 (0,67-1,17)
≥95,6	1083 (29,3)	116 (28,9)	0,87 (0,66-1,15)	0,89 (0,67-1,17)
P_{tend}			0,34	0,42
Consommation d'alcool (g/jour)				
Non-consommatrices	377 (10,2)	30 (7,5)	1,00	1,00
<4,4	954 (25,8)	75 (18,7)	0,94 (0,61-1,47)	0,91 (0,59-1,43)
4,4-14,4	916 (24,8)	112 (27,9)	1,47 (0,96-2,25)	1,41 (0,92-2,16)
≥14,4	941 (25,4)	120 (29,9)	1,54 (1,01-2,35)	1,51 (0,99-2,31)
P_{tend}			0,001	0,001
Consommation de café (ml/jour)				
Non-consommatrices	445 (12,0)	48 (12,0)	1,00	1,00
<180,4	916 (24,8)	84 (20,9)	0,91 (0,63-1,33)	0,90 (0,61-1,31)
180,4-370,0	884 (23,9)	83 (20,7)	0,86 (0,59-1,25)	0,83 (0,57-1,21)
≥370,0	943 (25,5)	122 (30,4)	1,17 (0,82-1,67)	1,15 (0,80-1,64)
P_{tend}			0,22	0,26

Tableau 23 : OR (IC 95 %) de l'association entre les apports alimentaires et l'utilisation de lampes UV, étude E3N-SunExp (N = 4100)[a]

	Non utilisatrices, N (%)	Utilisatrices, N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]
Consommation de thé (ml/jour)				
Non-consommatrices	1270 (34,3)	114 (28,4)	1,00	1,00
<122,5	656 (17,7)	52 (13,0)	0,89 (0,63-1,26)	0,88 (0,62-1,24)
122,5-361,4	621 (16,8)	84 (20,9)	1,49 (1,10-2,01)	1,47 (1,09-1,99)
≥361,4	641 (17,3)	87 (21,7)	1,52 (1,13-2,05)	1,51 (1,12-2,03)
P_{tend}			0,0008	0,001

[a]Données manquantes : n = 575 (14,0 %) pour tous les apports alimentaires étudiés.

[b]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire.

[c]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.

Facteurs pigmentaires et d'exposition solaire

Les utilisatrices de lampes UV étaient plus susceptibles que les non-utilisatrices d'avoir un nombre élevé de taches de rousseur (p_{tend} = 0,01) et moins susceptibles d'avoir des antécédents familiaux de cancers cutanés (OR = 0,16, IC 95% = 0,02-1,19), bien que l'association n'était pas statistiquement significative (**Tableau** 24). Les utilisatrices de lampes UV étaient également plus susceptibles de déclarer un nombre élevé de coups de soleil depuis l'âge de 25 ans (p_{tend} = 0,008) et d'utiliser une crème solaire avec un faible IPS (OR = 2,15, IC 95% = 1,40-3,30 pour IPS < 8 *vs*. pas de protection). Elles étaient également plus susceptibles de déclarer parfois réappliquer la crème solaire pendant l'exposition (OR = 1,49, IC 95% = 1,07-2,09 pour parfois *vs.* jamais). Les utilisatrices de lampes UV ne différaient pas des non-utilisatrices en ce qui concerne les nombres d'heures d'exposition solaire et les scores UV (**Annexe 6**).

Tableau 24 : OR (IC 95 %) de l'association entre certains facteurs phénotypiques et l'utilisation de lampes UV, étude E3N-SunExp (N = 4159)[a]

	Non utilisatrices, N (%)	Utilisatrices, N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]
Sensibilité de la peau au soleil				
Faible	931 (24,8)	90 (22,1)	1,00	1,00
Modérée	1808 (48,2)	193 (47,4)	1,04 (0,80-1,36)	0,93 (0,70-1,24)
Élevée	1013 (27,0)	124 (30,5)	1,15 (0,86-1,54)	0,96 (0,68-1,34)
P_{tend}			0,32	0,85
Nombre de nævi				
Peu/Aucun	1844 (49,1)	181 (44,5)	1,00	1,00
Quelques-uns	1535 (40,9)	176 (43,2)	1,07 (0,86-1,33)	1,06 (0,85-1,33)
Beaucoup	373 (9,9)	50 (12,3)	1,13 (0,80-1,58)	1,13 (0,80-1,59)
P_{tend}			0,43	0,45
Nombre de taches de rousseur				
Aucune	1588 (42,3)	134 (32,9)	1,00	1,00
Peu	941 (25,1)	120 (29,5)	1,51 (1,16-1,97)	1,50 (1,15-1,95)
Quelques-unes	1054 (28,1)	131 (32,2)	1,44 (1,12-1,86)	1,41 (1,08-1,83)
Beaucoup	169 (4,5)	22 (5,4)	1,46 (0,90-2,36)	1,40 (0,84-2,31)
P_{tend}			0,005	0,01
Couleur des cheveux				
Roux	59 (1,6)	7 (1,7)	1,13 (0,51-2,53)	1,01 (0,44-2,30)
Blond	362 (9,6)	50 (12,3)	1,26 (0,91-1,75)	1,17 (0,83-1,65)
Châtain	2281 (60,8)	243 (59,7)	1,00	1,00
Brun/Noir	1050 (28,0)	107 (26,3)	0,95 (0,74-1,20)	1,00 (0,77-1,30)
Couleur de la peau				
Mate/Brune/Noire	1586 (42,3)	152 (37,3)	1,00	1,00
Laiteuse/Claire	2166 (57,7)	255 (62,7)	1,19 (0,96-1,48)	1,09 (0,83-1,42)
Couleur des yeux				
Brun ou noir	901 (24,0)	87 (21,4)	1,00	1,00
Vert/Noisette	1819 (48,5)	197 (48,4)	1,11 (0,85-1,45)	1,05 (0,79-1,39)
Bleu ou gris	1032 (27,5)	123 (30,2)	1,23 (0,92-1,65)	1,11 (0,80-1,54)
P_{tend}			0,16	0,53

Tableau 24 : OR (IC 95 %) de l'association entre certains facteurs phénotypiques et l'utilisation de lampes UV, étude E3N-SunExp (N = 4159)[a]

	Non utilisatrices, N (%)	Utilisatrices, N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]
Antécédents familiaux de cancers cutanés				
Non	3710 (98,9)	406 (99,8)	1,00	1,00
Oui	42 (1,1)	1 (0,2)	0,18 (0,02-1,33)	0,16 (0,02-1,19)
Nombre de coups de soleil après 25 ans				
Jamais	1615 (43,0)	142 (34,9)	1,00	1,00
1	584 (15,6)	65 (16,0)	1,16 (0,85-1,59)	1,14 (0,83-1,55)
2-3	762 (20,3)	89 (21,9)	1,18 (0,89-1,56)	1,16 (0,87-1,54)
4-5	241 (6,4)	35 (8,6)	1,32 (0,89-1,97)	1,31 (0,88-1,96)
≥6	186 (5,0)	37 (9,1)	1,79 (1,20-2,67)	1,73 (1,15-2,59)
P_{tend}			0,005	0,008
Utilisation de crème solaire et indice de protection solaire (IPS) après 25 ans				
Pas de protection	586 (15,6)	44 (10,8)	1,00	1,00
IPS 8	280 (7,5)	55 (13,5)	2,17 (1,42-3,33)	2,15 (1,40-3,30)
IPS 8-15	489 (13,0)	63 (15,5)	1,34 (0,89-2,02)	1,30 (0,86-1,96)
IPS 15-30	927 (24,7)	121 (29,7)	1,43 (0,99-2,06)	1,36 (0,94-1,97)
IPS >30	1222 (32,6)	112 (27,5)	1,09 (0,76-1,58)	1,02 (0,70-1,48)
P_{tend}			0,35	0,17
Réapplication de la crème solaire				
Jamais	624 (16,6)	45 (11,1)	1,00	1,00
Parfois	2076 (55,3)	265 (65,1)	1,51 (1,08-2,11)	1,49 (1,07-2,09)
Toujours	595 (15,9)	76 (18,7)	1,40 (0,95-2,07)	1,37 (0,92-2,03)
P_{tend}			0,13	0,16

[a]Données manquantes : n = 334 (8,0 %) pour le nombre de coups de soleil après 25 ans et 424 (10,2 %) pour la réapplication de la crème solaire.

[b]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire

[c]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.

4 Discussion

4.1 Crème solaire

Dans notre étude de femmes indemnes de cancer, nous avons observé que l'utilisation de crème solaire était globalement associée à plusieurs caractéristiques socio-économiques (âge jeune et niveau d'études et de revenus élevés) ainsi qu'à différents comportements de santé (IMC faible, silhouette fine, niveau d'activité physique élevé et consommation de poisson et de thé) et à risque pour la santé (consommation d'alcool). L'utilisation de crème solaire était également positivement associée à un profil de pigmentation clair et à plusieurs comportements d'exposition solaire à la fois favorables (fréquence élevée de réapplication de la crème solaire et niveaux d'exposition solaire faibles) et défavorables (nombre élevé de coups de soleil) vis-à-vis du risque de cancers cutanés. En revanche, elle était inversement associée aux antécédents familiaux de cancers cutanés.

Spécifiquement, le profil des utilisatrices de crème solaire à IPS élevé (> 30) se distinguait par une consommation plus élevée de fruits et légumes que les non-utilisatrices ou les utilisatrices de crème à IPS faible. Celui des utilisatrices de crème solaire à IPS faible (≤ 30) se distinguait par une tendance plus importante à vivre (ou avoir vécu) en couple, à avoir des enfants, et à avoir un apport énergétique total et une consommation d'alcool plus élevés.

Par ailleurs, les associations que nous avons observées entre l'utilisation de crème solaire et le niveau de revenus, d'activité physique, la consommation de poisson et de thé, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre d'heures d'exposition solaire ou le score UV étaient plus fortes chez les utilisatrices de crèmes solaires à IPS élevé que pour celles à IPS faible. En revanche, l'association inverse que nous avons observée avec l'âge et la relation positive observée avec le nombre de coups de soleil étaient plus importantes chez les utilisatrices de crème solaire à IPS faible.

La proportion de participantes ayant utilisé de la crème solaire avec une protection faible (IPS ≤ 30) ou élevée (IPS > 30) depuis l'âge de 25 ans était de 51,8 % et de 31,1 %, respectivement. Ainsi, 82,9 % des femmes de l'étude ont déclaré utiliser de la crème solaire depuis l'âge de 25 ans, ce qui est similaire aux 87 % de femmes utilisant de la crème solaire dans une étude menée auprès d'étudiants universitaires européens de 13 pays en 2000 (312), et supérieur aux 65 % de femmes utilisant de la crème solaire lors des vacances d'été dans une étude norvégienne récente (313).

A notre connaissance, très peu d'études ont permis d'examiner les caractéristiques associées à l'utilisation de crème solaire selon le niveau d'IPS. Parmi les études précédentes explorant l'utilisation de crème solaire sans distinction d'IPS, plusieurs ont rapporté un âge plus jeune et un statut socio-économique plus élevé chez les utilisateurs (282,295,308,313–315), ce qui concorde avec nos résultas. Ceci suggère que les coûts constituent un obstacle important à l'utilisation de crème solaire, les femmes plus jeunes et plus aisées étant probablement plus enclines à aller en vacances et donc à utiliser de la crème solaire. Le fait que les utilisatrices de crème solaire avec une protection faible avaient plus tendance à avoir des enfants et moins tendance à être célibataires est également cohérent avec les séjours de vacances en famille, au cours desquels l'application de crème solaire est davantage priorisée.

L'utilisation de crème solaire est largement recommandée pour se protéger des rayonnements UV et constitue un comportement *a priori* favorable pour la santé. Les résultats de notre étude montrent pour la première fois que l'utilisation de crème solaire est également associée à d'autres comportements favorables à la santé, que ce soit en termes de corpulence (IMC et silhouette), d'activité physique et d'alimentation (consommations élevées de poisson et de thé, ainsi que de fruits et de légumes chez les utilisatrices de crème solaire avec une protection élevée). D'autres études ont également rapporté une association avec le brossage des dents (315), le port de la ceinture de sécurité (314), et le fait d'éviter la consommation d'aliments gras et de cholestérol (314). Néanmoins, bien qu'il n'y avait pas d'association avec le statut tabagique dans notre étude, ce qui est cohérent avec des études précédentes (314), les utilisatrices de crème solaire semblaient avoir une consommation d'alcool plus élevée que les non-utilisatrices, et ce de manière plus marquée pour les utilisatrices de crème solaire avec une protection faible. Aussi, une étude a suggéré que l'utilisation de crème solaire était inversement associée à la consommation de café (316), ce qui concorde avec notre étude, bien que l'association n'était pas significative.

Afin de mieux comprendre l'association entre l'utilisation de crème solaire et le risque de cancers cutanés, il convient de s'intéresser au profil pigmentaire des utilisateurs de crème solaire. En effet, il se pourrait que les sujets extrêmement sensibles au soleil se livrent à moins d'activités extérieures et soient plus enclins à utiliser de la crème solaire, comme cela a été suggéré dans des études précédentes (282,308,313,314). Etant donné que ces sujets sont sensibles aux effets des rayonnements UV, ils peuvent augmenter leur risque de développer un cancer cutané, quelle que soient la durée de l'exposition solaire ou l'IPS utilisé. Nos résultats confirment cette hypothèse d'un profil pigmentaire plus clair, en particulier en termes de sensibilité de la peau au soleil (surtout chez les femmes utilisant une protection élevée) et de taches de rousseur.

Exposition solaire : deux positions opposées

Au fil du temps, différentes hypothèses ont été suggérées en ce qui concerne les relations complexes entre l'exposition solaire, l'utilisation de crème solaire et le risque de cancers cutanés. Actuellement, deux positions dominantes existent (317) : 1) la crème solaire utilisée dans un but de bronzage peut augmenter la survenue de coups de soleil, associés au risque de mélanome (172) ; et 2) utilisée de manière adéquate, la crème solaire peut diminuer le risque de mélanome (267). Nos résultats vis-à-vis de l'exposition solaire seront discutés à la lumière de ces deux positions divergentes.

Première position

La première position soutient le manque de preuves dans la littérature d'un effet protecteur de l'utilisation de crème solaire sur le risque de cancers cutanés, et de mélanome en particulier (302,303). Plusieurs études ont cependant suggéré que l'utilisation de crème solaire était au contraire associée à une exposition prolongée au soleil, surtout lorsque celle-ci se fait dans le but de bronzer. En effet, dans deux études européennes randomisées en double aveugle, Autier *et al*. ont montré des durées d'exposition solaire augmentées de 19 à 25 % chez les jeunes utilisant une crème solaire d'IPS 30 comparés à ceux utilisant un IPS de 10 (285,318). Cinq études d'observation ont également révélé que l'utilisation de crème solaire était associée à une durée d'exposition solaire 13 à 39 % plus longue lorsque l'exposition était associée à une volonté de bronzer ou de rester plus longtemps au soleil (exposition intentionnelle au soleil) (172). En revanche, lorsque l'exposition solaire n'était pas intentionnelle, l'utilisation de crème solaire n'était pas associée à une

augmentation du temps passé au soleil. Ainsi, selon Autier *et al*. (172), les études sur les méthodes de protection solaire devraient toujours tenir compte du type d'exposition solaire (intentionnelle *vs*. non-intentionnelle).

Par ailleurs, plusieurs études ont mis en évidence que l'utilisation de crème solaire était associée à la volonté d'acquérir un « bronzage sûr » sans coup de soleil (169,319,320). Il est évident que ces croyances, malheureusement soutenues dans la publicité commerciale (321), sont délétères si elles entraînent une augmentation de la durée d'exposition, alors que les crèmes solaires ne protègent pas de manière égale contre tous les effets délétères du soleil, ce qui est probable malgré les progrès faits dans leur efficacité. En effet, une étude suggère que, bien que l'utilisation de crème solaire soit associée à une diminution de la réponse érythémale, conformément à l'IPS, elle ne garantit pas une protection contre les dommages à l'ADN (310). Ainsi, selon les auteurs de cette position (172), les crèmes solaires doivent être utilisées comme adjuvant sur les zones corporelles non couvertes et ne devraient pas être utilisées pour augmenter le temps d'exposition au soleil.

Cependant, nos résultats montrent au contraire que les utilisatrices de crème solaire avaient des niveaux d'exposition solaire, y compris d'exposition récréationnelle, plus faibles que les non-utilisatrices ; en outre, cette relation était d'autant plus prononcée que l'IPS utilisé était élevé. Ainsi, nos résultats suggèrent que l'utilisation de crème solaire s'accompagne d'autres comportements de protection vis-à-vis du soleil, incluant une réapplication de la crème solaire plus fréquente et une diminution de la durée d'exposition, bien qu'elle soit également associée à un nombre de coups de soleil plus important. Néanmoins, la plupart des études ayant montré une augmentation de la durée d'exposition solaire chez les utilisateurs de crème solaire portaient sur des populations jeunes, ce qui contraste largement avec notre population de femmes E3N, nées entre 1925 et 1950. De plus, une étude randomisée a suggéré que les jeunes adultes constituent une population distincte en raison de leur propension au bronzage et à d'autres comportements à risque (319). Par ailleurs, notre questionnaire a permis de récolter des informations sur les habitudes d'utilisation de crème solaire après l'âge de 25 ans et d'obtenir des mesures d'exposition solaire cumulées tout au long de la vie. Bien que notre étude ait montré une corrélation inverse entre l'utilisation de crème solaire et l'exposition solaire, nous n'avons pas étudié les modifications de comportements d'exposition solaire ayant suivi l'utilisation de crème solaire sur une période donnée, comme cela est fait dans les études randomisées. Il se pourrait donc que les utilisatrices de crème solaire, malgré leurs habitudes de protection, se soient exposées de manière très intense lors de certaines périodes ponctuelles, conduisant à des coups de soleil et un risque augmenté de cancer cutané, comme observé dans notre étude.

En effet, l'utilisation de crème solaire était associée à un nombre plus élevé de coups de soleil dans notre population, ce qui concorde avec d'autres études (172,282,300,301), bien que certaines n'aient pas rapporté d'association (301,313) ou aient trouvé une association inverse (322,323). Ce résultat paradoxal d'un plus grand nombre de coups de soleil chez les utilisateurs de crème solaire pourrait être expliqué par un manque d'ajustement sur la sensibilité de la peau au soleil dans les études précédentes. Néanmoins, nos résultats ne concordent pas avec cette hypothèse, étant donné que l'association demeurait significative après ajustement sur ce facteur et d'autres facteurs pigmentaires. Cette association pourrait alors être due à une mauvaise utilisation de la crème solaire, que ce soit en termes de quantité insuffisante appliquée, non-réapplication après transpiration ou baignade ou encore mauvaise application sur tous les endroits du corps (313). Enfin, une étude

norvégienne a montré que les utilisatrices de crème solaire étaient plus susceptibles d'utiliser des lampes UV (282), ce qui concorde avec nos résultats en ce qui concerne l'utilisation de crème solaire à IPS faible, bien que celle-ci n'était plus statistiquement significative après ajustement sur les facteurs pigmentaires.

Plusieurs études d'intervention ont également observé que dans les groupes utilisant un IPS faible, la quantité de produit appliquée était supérieure à celle du groupe utilisant un IPS plus élevé, résultant parfois en un IPS « réel » et une protection solaire plus importante dans le groupe censé utiliser un IPS faible (172,324). Ceci contraste avec nos résultats, qui montrent une association légèrement plus forte entre le nombre de coups de soleil et l'utilisation de crème solaire à IPS faible par rapport à l'utilisation de crème solaire à IPS élevé.

Globalement, nos résultats ne soutiennent pas l'hypothèse selon laquelle l'association positive entre l'utilisation de crème solaire et le risque de cancers cutanés s'explique par un temps d'exposition solaire prolongé ; en revanche, elle pourrait être due à un nombre de coups de soleil élevé combiné à une sensibilité élevée de la peau au soleil.

Deuxième position

La deuxième position suggère qu'il existe des preuves suffisantes soutenant les effets bénéfiques de l'application de crème solaire sur l'apparition de cancers cutanés (259). En effet, plusieurs études épidémiologiques, incluant des études randomisées (198,267), de cohorte (282) et cas-témoin (276), ont mis en évidence l'efficacité des crèmes solaires concernant le risque de CBC et de mélanome, ainsi que de kératoses actiniques (269–271) et de nævi (273), fortement associés au développement des mélanomes. L'absence d'association entre l'utilisation de crème solaire et le risque de cancer cutané observée dans certaines études épidémiologiques pourrait être due aux nombreuses limites de celles-ci, comme la validité et la répétabilité de la mesure, les facteurs confondants potentiels, ou encore la période de latence importante entre l'utilisation de crème solaire et l'observation d'un effet protecteur (283).

De plus, il convient de se baser sur le raisonnement qui a conduit au développement des crèmes solaires, et non uniquement sur l'efficacité démontrée ou non dans les études ; l'effet carcinogène reconnu des rayonnements UV et l'obstacle que constituent les crèmes solaires vis-à-vis des rayonnements UV ; l'association démontrée entre l'exposition solaire et le risque de cancers cutanés ; et la protection démontrée que constituent les crèmes solaires vis-à-vis des coups de soleil (325). Ces éléments, en plus des résultats d'études épidémiologiques, soutiennent l'efficacité des crèmes solaires.

Ainsi, selon les auteurs de cette position (267), la plupart des préoccupations concernant la sécurité, telles que les composants chimiques de la crème solaire, la présence de perturbateurs endocriniens, le risque de carence en vitamine D ou le risque accru de mélanome chez les utilisateurs de crème solaire, ne sont pas étayées par des preuves concrètes et seraient le plus souvent dues à un « mauvais usage » des crèmes solaires, comme par exemple l'augmentation intentionnelle de l'exposition au soleil, éliminant ainsi le contexte assurant la sécurité pour laquelle le produit a été conçu (283). Dans ces conditions, il semble important de mieux informer la population sur la façon d'utiliser adéquatement les crèmes solaires (276,326).

Les résultats de notre étude, montrant une association positive entre l'utilisation de crème solaire et le risque de cancers cutanés (Chapitre IV, sous-objectif 1), ne soutiennent néanmoins pas l'efficacité des crèmes solaires. En revanche, ils montrent que l'utilisation de crème solaire dans notre étude est associée au nombre de coups de soleil, ce qui, à la lumière de l'ensemble des hypothèses discutées et du faible niveau d'exposition solaire de ces utilisatrices, suggère un mésusage des crèmes solaires dans cette population.

4.2 Lampes UV

Dans ce large échantillon de femmes indemnes de cancer, nous avons observé que l'utilisation de lampes UV était associée à plusieurs caractéristiques socio-économiques (âge jeune, niveau socio-économique élevé et statut marital), à une pigmentation faible et à des comportements à risque pour la santé (tabagisme, consommation d'alcool et niveau d'activité physique faible) et vis-à-vis du risque de cancer cutané (nombre élevé de coups de soleil et utilisation de crème solaire à faible IPS). Ces aspects ont été précédemment explorés en France, *via* des questionnaires auto-déclarés dans une étude transversale de 7200 sujets (134), un sondage téléphonique à échantillonnage aléatoire en deux étapes de 3359 sujets (309), et plus récemment, des entretiens téléphoniques sur un échantillon représentatif de 1502 sujets (133). Alors que deux de ces études se sont concentrées principalement sur les croyances, les intentions et la connaissance des utilisateurs de lampes UV (133,309), Ezzedine *et al.* ont exploré un large éventail de comportements liés à l'exposition solaire (134). Toutefois, aucune d'entre elles n'a considéré d'autres facteurs socio-économiques tels que le statut marital, le nombre d'enfants, ou les revenus, ou encore d'autres comportements de santé tels que l'IMC, les pratiques de dépistage et les apports alimentaires.

Dans notre étude, près de 10 % des femmes ont déclaré avoir déjà utilisé des lampes UV. Cette proportion est similaire, bien que légèrement inférieure, à celles rapportées dans d'autres études françaises (15 % en 2008 (134), 13,4 % en 2010 (309), et 10 % en 2011 (133)) et dans une méta-analyse sur la prévalence internationale de l'utilisation de lampes UV, où 14 % des adultes avaient déjà utilisé des lampes UV au cours de l'année précédente (327). De plus, la fréquence d''utilisation de lampes UV suit un gradient Nord-Sud, allant de 87 % en Suède à 19 % en France (156), où le même gradient a été montré (133,134).

Dans l'ensemble, nos résultats sur les caractéristiques associées à l'utilisation de lampes UV concordent avec les résultats décrits dans d'autres études. Nos résultats ont montré que les femmes qui utilisaient des lampes UV étaient plus jeunes et avaient des niveaux d'études et de revenus plus élevés. De même, un âge jeune et un statut socio-économique élevé ont été associés à l'utilisation de lampes UV en France et dans d'autres études (47,134,328–330). Cependant, l'effet du niveau d'éducation sur l'utilisation de lampes UV n'est pas clair et une association inverse a été rapportée au Danemark (331). De plus, nous avons constaté que les utilisatrices de lampes UV étaient plus susceptibles d'être séparées ou divorcées que mariées et moins susceptibles d'avoir un nombre élevé d'enfants ; alors que l'association entre le nombre d'enfants et l'utilisation de lampes UV n'avait jamais été explorée auparavant, une seule étude a exploré l'association avec le statut marital et n'a suggéré aucune association (328).

Dans la littérature, l'utilisation de lampes UV a été constamment associée à un mauvais mode de vie : tabagisme, consommation d'alcool et mauvaise alimentation (133,134,329,332). Dans notre étude, l'utilisation de lampes UV était en effet associée à plusieurs comportements à risque, y compris le

tabagisme (passé ou actuel), une consommation d'alcool élevée et un faible niveau d'activité physique. En revanche, nous avons montré que les utilisatrices de lampes UV avaient un IMC plus faible, une silhouette plus fine et étaient plus susceptibles d'avoir utilisé des CO et des THM, ce qui suggère un mode de vie plus « sain » que dans d'autres études. En outre, alors qu'il n'y avait aucune association avec les consommations alimentaires, les utilisatrices de lampes UV étaient plus susceptibles de consommer du thé, ce qui contraste avec l'apport d'alcool plus élevé. Ce profil particulier suggère que, bien que les femmes qui utilisent des lampes UV présentent des comportements à risque, elles sont plus attentives à leur apparence physique. Ceci concorde avec la majorité des études qui ont étudié le profil psychologique des utilisatrices de lampes UV, qui suggèrent que l'une des principales motivations pour le bronzage artificiel est l'aspect esthétique (attractivité accrue). En effet, les utilisateurs de lampes UV sont plus susceptibles que les non-utilisateurs de considérer que le bronzage fait paraître plus beau, attrayant, sain et jeune (134). De plus, l'intention d'utiliser des lampes UV a été associée à un manque de contrôle de la pression sociale vis-à-vis du bronzage (333).

Une autre motivation pour le bronzage constamment rapportée dans la littérature est le désir de préparer la peau avant l'exposition au soleil (47), car il est généralement perçu que l'exposition aux rayonnements UV artificiels avant les vacances au soleil pourrait protéger des dommages photo-induits à la peau, comme les coups de soleil (309,329). Alors que les utilisateurs de lampes UV montrent souvent un manque de connaissances sur les risques du rayonnement UV artificiel, ces idées fausses concernant les rayonnements UV artificiels conduisent les individus, et en particulier ceux qui ont une mauvaise capacité à bronzer, à utiliser des lampes UV. Par ailleurs, des études antérieures ont suggéré que les utilisateurs de lampes UV étaient plus susceptibles d'avoir une peau, des cheveux et des yeux clairs, un nombre plus élevé de grains de beauté et de taches de rousseur et une sensibilité élevée de la peau à l'exposition au soleil (47,133–135,140). De même, nous avons observé que les utilisatrices de lampes UV étaient plus susceptibles d'avoir un nombre élevé de taches de rousseur, bien qu'il n'y avait aucune association avec d'autres facteurs pigmentaires. Cependant, compte tenu de leur profil pigmentaire, ces individus sont plus sensibles aux dommages causés par les UV et ont un risque accru de cancer cutané après le bronzage artificiel (334,335). En revanche, d'autres études ont montré que les individus de types de peau de Fitzpatrick III et IV tendent à utiliser des lampes UV plus souvent que ceux qui ont des types de peau plus clairs (329). Cependant, ces études sont souvent menées chez des populations jeunes (161,329,331,332,336), dont l'objectif esthétique de recherche de bronzage est plus important, en particulier chez les personnes à la peau plus foncée.

En ce qui concerne les comportements d'exposition au soleil, nos résultats ont montré que les utilisatrices de lampes UV ont déclaré plus de coups de soleil que les non-utilisatrices, ce qui a déjà été montré dans la littérature et suggère des comportements à risque concernant l'exposition au soleil (134,135). En outre, alors que les utilisatrices de lampes UV étaient plus susceptibles d'utiliser de la crème solaire ainsi qu'à la réappliquer dans les études antérieures (134,337), nos résultats suggèrent que les utilisatrices avaient plus tendance à utiliser une crème solaire avec un IPS faible, ce qui soutient l'hypothèse d'une exposition liée à l'intention de bronzer. Bien que nous n'ayons trouvé aucune association avec l'exposition solaire totale, résidentielle ou récréationnelle, des études antérieures suggèrent que les utilisateurs de lampes UV ont tendance à avoir des niveaux plus élevés d'exposition solaire (133–135). En particulier, l'exposition solaire pendant les vacances, les activités de plein air ou le temps libre (133) et l'exposition intentionnelle de la peau au soleil (134) étaient plus

élevées parmi les utilisateurs de lampes UV dans deux études françaises, ce qui suggère une exposition récréationnelle plus importante chez les utilisateurs de lampes UV.

4.3 Forces et limites de l'étude

Les points forts de la présente étude sont la grande taille de l'échantillon et la disponibilité d'un large éventail de caractéristiques (socio-économiques, mode de vie, alimentation) potentiellement associées à l'utilisation de crème solaire et de lampes UV. Sa limite principale se rapporte à l'évaluation rétrospective de l'utilisation de crème solaire à différentes catégories d'âge (avant 15 ans, entre 15 et 25 ans et après 25 ans) et de lampes UV au cours de la vie chez des femmes nées en 1925-1950, ce qui peut conduire à un biais de mémoire important et donc à une mauvaise classification de l'exposition.

Concernant l'utilisation de lampes UV spécifiquement, nous n'avions aucune information sur l'âge à la première utilisation ou l'utilisation à différents âges, qui sont fortement liés au risque de cancer cutané, et auraient été intéressants à prendre en compte dans cette étude. De plus, bien que nous ayons des informations sur la fréquence d'utilisation, nous ne pouvions pas concentrer nos analyses sur les utilisatrices fréquentes en raison d'un manque de puissance statistique. Cependant, il semble que la majorité des femmes (67,6 %) utilisaient rarement des lampes UV dans notre population. Par ailleurs, les lampes UV utilisées avant la fin des années 1970 (lorsque les femmes E3N étaient plus susceptibles d'avoir utilisé des lampes UV) étaient équipées d'appareils émetteurs d'UV différents de ceux qui sont utilisés aujourd'hui (338). Cependant, alors que les UVA et les UVB exercent différents effets carcinogènes sur le développement du cancer cutané (339,340), des études ont suggéré un effet de risque similaire de l'exposition aux UVA ou UVB sur le risque de cancer cutané (135) ; il est donc peu probable que le type d'UV émis ait eu un impact sur nos résultats sur le profil des utilisatrices de lampes UV. Enfin, bien que plusieurs études aient exploré les attitudes, les connaissances et les croyances liées à l'utilisation des lampes UV, cette information n'a pas été recueillie dans l'étude E3N-SunExp. Cependant, l'étude E3N-SunExp nous a permis de collecter plusieurs comportements d'exposition solaire parmi un grand échantillon de la population E3N.

Concernant l'utilisation de crème solaire, les limites liées à cette variable ont été décrites dans le Chapitre IV, sous-objectif 1 (partie 4.1, page 125), et incluent principalement le biais de mémoire et les modifications dans la composition des crèmes solaires durant les dernières décenies, ce qui est néanmoins peu susceptible d'influencer les comportements associés à l'utilisation de crème solaire. En revanche, il s'agit de la première étude s'intéressant au profil des utilisatrices de crème solaire qui inclut un aussi large éventail de facteurs, et qui de plus permet de distinguer les résultats selon l'IPS utilisé (≤ 30 ; > 30). Cette étude nous a également permis d'explorer les facteurs associés à l'utilisation de crème solaire dans la même population d'étude dont sont issus nos résultats sur les relations entre crème solaire et risque de cancers cutanés.

4.4 Conclusion

Crèmes solaires

En conclusion, nos résultats suggèrent que l'utilisation de crème solaire est associée à un âge jeune, un niveau socio-économique élevé, une pigmentation claire, ainsi qu'à différents comportements favorables à la santé (IMC faible, silhouette fine, niveau d'activité physique élevé, alimentation saine,

réapplication de la crème solaire et niveaux faibles d'exposition solaire) mais aussi à risque pour la santé (consommation d'alcool et nombre élevé de coups de soleil). Spécifiquement, le profil des utilisatrices de crème solaire à IPS > 30 se distinguait par une consommation plus élevée de fruits et légumes, et celui des utilisatrices de crème solaire à IPS ≤ 30 par une tendance plus importante à vivre (ou avoir vécu) en couple, à avoir des enfants, et à avoir un apport énergétique total et une consommation d'alcool plus élevés. De plus, certaines associations étaient plus fortes selon le niveau de protection utilisé ; en particulier, les utilisatrices de crème solaire à IPS faible avaient tendance à avoir eu davantage de coups de soleil que les utilisatrices d'IPS élevé, et ces dernières avaient plus tendance à avoir des niveaux d'exposition solaire faibles, une sensibilité élevée de la peau au soleil, une consommation de poisson et de thé plus élevée, et des niveaux d'activité physique plus importants.

Ces résultats suggèrent que les utilisatrices de crème solaire à IPS > 30 ont des comportements de protection plus importants vis-à-vis de leur santé que les utilisatrices de crème solaire à IPS ≤ 30.

En ce qui concerne l'exposition solaire, nos résultats ne suggèrent pas que l'association positive entre l'utilisation de crème solaire et le risque de cancer cutané observée dans notre étude (Chapitre IV, sous-objectif 1) soit due à un allongement de la durée d'exposition. En revanche, ils indiquent que l'utilisation de crème solaire est associée à un profil pigmentaire plus clair, à des niveaux d'exposition solaire résidentielle et récréationnelle plus faibles, et à un nombre élevé de coups de soleil.

D'autres études seront nécessaires afin de mieux comprendre le profil des utilisateurs de crème solaire selon le niveau d'IPS et leur impact potentiel sur les associations avec le risque de cancers cutanés. S'ils sont confirmés dans d'autres études, ces résultats pourraient encourager le renforcement des messages de prévention et de l'éducation à la santé en ce qui concerne l'utilisation de crème solaire, notamment chez les individus utilisant habituellement une crème solaire d'IPS faible.

Lampes UV

Nos résultats sur les lampes UV confirment ceux des études précédentes suggérant que, bien que les utilisatrices de lampes UV semblent particulièrement préoccupées par leur apparence physique, elles cumulent des comportements à risque pour leur santé (tabagisme, consommation d'alcool et niveau d'activité physique faible) mais aussi en ce qui concerne l'exposition au soleil (nombre élevé de coups de soleil et utilisation de crème solaire à faible IPS). En outre, les utilisatrices de lampes UV semblent être plus susceptibles d'avoir un phénotype clair. Ces populations à haut risque devraient être spécifiquement ciblées dans les interventions futures, afin de réduire le risque de cancer cutané lié aux rayonnements UV artificiels.

CHAPITRE V : COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES EN ANTIOXYDANTS

Le deuxième objectif de cette thèse est d'explorer les associations potentielles entre la consommation de compléments alimentaires en antioxydants et le risque de cancers cutanés. Tandis qu'un premier volet s'intéresse aux associations entre la consommation de compléments solaires et le risque de cancers cutanés dans l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp, le deuxième volet vise à explorer les facteurs associés à la consommation de compléments solaires parmi les témoins de cette étude. Enfin, le troisième volet vise à étudier l'influence de la consommation de compléments alimentaires en bêta-carotène et vitamines A, C, D, et E sur le risque de cancers cutanés dans la cohorte prospective E3N.

Sous-objectif 1 : Consommation de compléments solaires et risque de cancers cutanés dans l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp

1 Introduction

En dépit des preuves contradictoires concernant l'influence de la supplémentation en antioxydants sur la santé (Chapitre I, partie 5.3, page 73), les compléments solaires, riches en caroténoïdes, vitamines et autres minéraux antioxydants, ont été largement recommandés avant, pendant ou après une période d'exposition solaire, avec l'argument qu'ils pourraient partiellement protéger contre les effets néfastes des UV et les allergies solaires (Chapitre I, partie 5.4, page 74). Les compléments solaires ne doivent cependant pas être confondus avec les gélules autobronzantes, qui promettent un bronzage sans exposition solaire et peuvent contenir des substances différentes de celles des compléments solaires (autres caroténoïdes, ou, aux États-Unis, canthaxanthine ou tyrosine (220)). Alors que les compléments solaires sont largement utilisés en Europe (plus qu'aux États-Unis), aucune donnée précise n'est disponible en France.

Avec les nouvelles dispositions réglementaires, un nombre croissant d'industriels du domaine des compléments alimentaires effectue un essai clinique pour prouver l'innocuité mais surtout l'efficacité de leurs produits. Cette étape est devenue primordiale et prend une place de plus en plus importante dans les stratégies de développement des produits de ce secteur. A quelques exceptions près, les essais menés sur les compléments alimentaires sont assez proches de ceux qui sont réalisés pour les aliments ou les médicaments.

En ce qui concerne les compléments solaires (comme par exemple Oenobiol©, Arkopharma© ou Richelet©), certains laboratoires ont mené des études cliniques afin de prouver l'efficacité de leur produit. Pour cela, ces laboratoires se basent principalement sur la réduction de la dose érythémale minimale (DEM) et l'intensification du bronzage. Cependant, les posologies utilisées dans ces essais cliniques sont souvent largement supérieures à celles utilisées dans le produit final.

De plus, un essai comparatif réalisé en 2010 par l'Institut National de la Consommation sur 9 produits solaires a révélé que (341) :

- les informations sur les étiquettes n'étaient pas fiables (teneurs en micronutriments différentes de celles annoncées) ;
- il y avait des risques associés aux apports cumulés de certains nutriments (par exemple, les doses de bêta-carotène étaient très proches des doses maximales recommandées) ;
- certaines allégations étaient discutables (« hydratation de la peau », « réduction de la sensibilité de la peau au soleil »).

Le seul moyen de connaître l'efficacité de ces produits serait de conduire des études pour vérifier l'intérêt du complément et de sa formule. Cependant, ce n'est pas obligatoire avant la mise sur le marché. Par conséquent, tous les produits mis en vente n'ont pas forcément fait l'objet d'une expérimentation, bien que certains laboratoires s'y livrent et communiquent leurs résultats. En effet, seule une procédure de déclaration de mise sur le marché auprès de la DGCCRF est nécessaire, dans le cas où le produit contient des ingrédients non encore autorisés (non conformes à la réglementation française). Cependant, l'absence de réponse de la part de la DGCCRF dans un délai de deux mois vaut autorisation de mise sur le marché.

Ainsi, l'effet à long-terme de l'utilisation de compléments solaires sur la santé n'a jamais été étudié et reste inconnu à l'heure actuelle. De plus, alors que les associations entre la supplémentation en antioxydants et le risque de cancer cutané ont été largement étudiées, à notre connaissance, aucune étude antérieure n'a étudié les associations avec l'utilisation de compléments solaires spécifiquement, pourtant largement utilisés en Europe.

L'objectif de cette étude était d'explorer les associations entre l'utilisation de compléments solaires et le risque de cancers cutanés dans l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp.

2 Matériel et méthodes

2.1 Population d'étude

Nous avons utilisé les données du questionnaire de l'étude E3N-SunExp. Comme décrit dans le chapitre Matériels et Méthodes (partie 2.2.3, page 94), la base de données d'analyse était constituée de 366 cas de mélanome, 1027 cas de CBC, 165 cas de CSC et 3647 témoins appariés, après suppression des cas et témoins non appariés.

2.2 Mesures d'exposition

Les participantes de l'étude E3N-SunExp ont été invitées à déclarer leur consommation de compléments solaires au moyen de la question suivante : « Si vous avez pris des compléments alimentaires au cours des 10 dernières années, avez-vous consommé des compléments solaires, avant, pendant, ou après une période d'exposition au soleil (ex : Oenobiol Solaire©, Autobronz©, …) ? ». Les modalités de réponses étaient « jamais », « parfois », « souvent » et « toujours ». Dans cette étude, les catégories « parfois » et « toujours » ont été regroupées, étant donné les effectifs faibles dans ces catégories.

2.3 Analyses statistiques

À l'aide de modèles de régression logistique conditionnelle, nous avons estimé les odds ratios (ORs) et IC à 95% pour les risques de mélanome, de CBC et de CSC associés à l'utilisation de compléments solaires dans l'étude E3N-SunExp. Les ORs ont d'abord été estimées dans des modèles bruts (en tenant compte de l'appariement sur l'âge, le département de naissance, le niveau d'études et le temps de suivi dans la cohorte), puis dans des modèles ajustés séparément sur les facteurs pigmentaires (sensibilité de la peau au soleil, nombre de nævi, nombre de taches de rousseur, couleur de la peau, des cheveux et des yeux) et les variables d'exposition récréationnelle aux UV (nombre de coups de soleil après 25 ans, et score UV récréationnel en terciles, car les associations avec le risque de cancer cutané étaient plus fortes avec ce dernier facteur qu'avec le nombre d'heures d'exposition solaire récréationnelle) afin de prendre en compte l'exposition intentionnelle au soleil. Enfin, un quatrième modèle a été ajusté simultanément sur les caractéristiques pigmentaires et les variables d'exposition récréationnelle aux UV.

Dans des modèles distincts, nous avons également testé l'effet d'un ajustement supplémentaire sur l'utilisation d'autres compléments alimentaires et sur des variables associées à l'utilisation de compléments solaires dans notre population d'étude (Chapitre V, sous-objectif 2) : le statut marital, l'IMC, la silhouette, l'activité physique, le statut tabagique, l'utilisation de CO et de THM, et les consommations de poisson, d'alcool et de thé.

Des tests de tendance linéaire ont été effectués en utilisant un score ordinal pour chaque facteur. Des tests d'homogénéité ont également été réalisés afin de tester les différences dans les estimations selon le type de cancer cutané.

Plusieurs interactions potentielles ont été testées entre l'utilisation de compléments solaires et les facteurs pigmentaires, les variables d'exposition aux UV, le statut tabagique et la région de résidence (nord, centre, sud) sur le risque de cancer cutané. Lorsque le test d'interaction était statistiquement

significatif, des analyses stratifiées ont été effectuées, en ajustant sur les facteurs d'appariement de l'étude.

Les valeurs manquantes pour l'utilisation de compléments solaires représentaient 6,1 % de la population étudiée (n = 355) et ont été incluses dans une catégorie « manquante » supplémentaire. Pour les variables d'ajustement avec moins de 5 % des données manquantes, les valeurs manquantes ont été imputées à la catégorie modale. Pour celles avec plus de 5 % des données manquantes, une catégorie distincte a été créée pour les valeurs manquantes. Les résultats obtenus avec une imputation simple des données manquantes ont été comparés à ceux résultant d'imputations multiples.

3 Résultats

3.1 Caractéristiques de la population d'analyse

Les participantes de l'étude E3N-SunExp étaient âgées de 57 à 85 ans au moment du questionnaire, avec un âge moyen de 68 ans (SD = 7). Chez les cas, l'intervalle de temps entre le diagnostic et le retour du questionnaire variait de 3 à 18 ans. La prévalence de l'utilisation de compléments solaires était de 14 % (cas de mélanome : 12 %, cas de CBC : 15 %, cas de CSC : 10 %, témoins : 12 %).

Les caractéristiques de cette population d'analyse ont été décrites dans les résultats du Chapitre IV de ce travail (sous-objectif 1, partie 3.1, page 111).

3.2 Association entre la consommation de compléments solaires et le risque de cancers cutanés

Nous avons observé des relations linéaires positives entre l'utilisation de compléments solaires et le risque de carcinomes cutanés (parfois : OR = 1,22, IC 95% = 0,97-1,55, souvent/toujours : OR = 1,57, IC 95% = 1,12-2,20 ; p_{tend} = 0,003), et en particulier de CBC (parfois : OR = 1,24, IC 95% = 0,97-1,59, souvent/toujours : OR = 1,57, IC 95% = 1,09-2,24 ; p_{tend} = 0,004) (**Tableau 25**). Alors qu'une association linéaire positive était également observée pour le risque de CSC, les ORs dans les différentes catégories n'étaient pas statistiquement significatifs. Il n'y avait aucune association avec le risque de mélanome, bien que nous n'ayons pas détecté d'hétérogénéité selon le type de cancer cutané ($p_{homogénéité}$ = 0,23).

Après ajustement sur les facteurs pigmentaires, les associations étaient légèrement atténuées mais demeuraient statistiquement significatives, que ce soit pour le risque de carcinomes cutanés (souvent/toujours *vs*. jamais : OR = 1,44) ou de CBC seul (OR = 1,43 ; p_{tend} = 0,02 pour les deux) (**Tableau 25**). Après ajustement sur les variables d'exposition récréationnelle aux UV, il y avait une augmentation du risque de carcinomes cutanés (OR = 1,53) et de CBC (OR = 1,55) associée à l'utilisation régulière de ces compléments (p_{tend} = 0,007 et 0,008, respectivement). Les associations étaient également atténués après ajustement simultané sur les facteurs pigmentaires et les variables d'exposition récréationnelle aux UV, bien que celles-ci demeuraient statistiquement significatives (p_{tend} = 0,03 et 0,04, respectivement).

Tableau 25 : OR (IC 95 %) de l'association entre l'utilisation de compléments solaires et le risque de cancers cutanés, étude E3N-SunExp (N = 5783)

Utilisation de compléments solaires	Cas N (%)	Témoins N (%)	Modèle 1 OR (IC à 95%)	Modèle 2 OR (IC à 95%)	Modèle 3 OR (IC à 95%)	Modèle 4 OR (IC à 95%)
				Mélanome		
Jamais	304	397	1,00	1,00	1,00	1,00
Parfois	33	77	0,99 (0,64-1,54)	0,90 (0,56-1,46)	0,99 (0,64-1,55)	0,89 (0,55-1,45)
Souvent/Toujours	12	31	0,88 (0,44-1,75)	0,75 (0,36-1,57)	0,84 (0,42-1,69)	0,71 (0,33-1,50)
P_{tend}			0,80	0,44	0,70	0,35
				Carcinomes cutanés (CBC et CSC)		
Jamais	955	2263	1,00	1,00	1,00	1,00
Parfois	118	238	1,22 (0,97-1,55)	1,16 (0,91-1,48)	1,18 (0,93-1,50)	1,13 (0,89-1,45)
Souvent/Toujours	59	95	1,57 (1,12-2,20)	1,44 (1,02-2,05)	1,53 (1,08-2,15)	1,41 (0,99-2,01)
P_{tend}			0,003	0,02	0,007	0,03
				CBC		
Jamais	814	1958	1,00	1,00	1,00	1,00
Parfois	108	216	1,24 (0,97-1,59)	1,17 (0,91-1,51)	1,21 (0,94-1,55)	1,15 (0,89-1,48)
Souvent/Toujours	52	85	1,57 (1,09-2,24)	1,43 (0,99-2,08)	1,55 (1,08-2,23)	1,42 (0,97-2,06)
P_{tend}			0,004	0,02	0,008	0,04
				CSC		
Jamais	141	305	1,00	1,00	1,00	1,00
Parfois	10	22	1,03 (0,45-2,34)	1,09 (0,45-2,63)	0,98 (0,43-2,24)	1,04 (0,43-2,53)
Souvent/Toujours	7	10	1,58 (0,60-4,19)	1,64 (0,54-4,91)	1,31 (0,47-3,70)	1,17 (0,36-3,88)
P_{tend}			0,42	0,43	0,66	0,77

Modèle 1 : non-ajusté.
Modèle 2 : ajusté sur les **facteurs pigmentaires** : la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.
Modèle 3 : ajusté sur les **variables d'exposition récréationnelle aux UV** : le score UV récréationnel et le nombre de coups de soleil après 25 ans.
Modèle 4 : ajusté sur les facteurs pigmentaires et les variables d'exposition récréationnelle aux UV.
Population d'étude selon le cancer étudié : n = 1219 pour le mélanome ; n = 3453 pour le CBC ; et n = 528 pour le CSC.

Ces résultats étaient très similaires à ceux obtenus après imputation multiple des valeurs manquantes pour les variables d'ajustement (**Annexe 7**).

L'ajustement sur les différents facteurs associés à l'utilisation de compléments solaires ou sur l'utilisation d'autres compléments alimentaires avait peu d'impact sur les résultats lorsque ces facteurs étaient inclus individuellement dans le modèle (**Tableau 26**). Cependant, après ajustement sur tous ces facteurs simultanément (y compris les facteurs pigmentaires et les variables d'exposition récréationnelle aux UV), les associations étaient à la limite du seuil de significativité (parfois : OR = 1,13, IC 95% = 0,86-1,50, souvent/toujours : OR = 1,38, IC 95% = 0,92-2,07 ; p_{tend} = 0,06 pour le risque de carcinomes cutanés et parfois : OR = 1,13, IC 95% = 0,84-1,51, souvent/toujours : OR = 1,40, IC 95% = 0 ,90-2,16 ; p_{tend} = 0,08 pour le risque de CBC), principalement en raison du manque de puissance généré par le nombre élevé de facteurs inclus (n = 37 modalités).

Tableau 26 : Ajustements supplémentaires pour les risques de carcinomes cutanés et de CBC associés à l'utilisation de compléments solaires, étude E3N-SunExp

Ajusté sur :		**Facteurs socio-économiques**	**Comportements de santé**						**Alimentation**			
	Non-ajusté	**Statut marital**	**IMC**	**Silhouette**	**Activité physique**	**Statut tabagique**	**CO**	**THM**	**Poisson**	**Alcool**	**Thé**	**Autres compléments alimentaires**
	OR (IC à 95%)	OR (IC à 95%)	OR (IC à 95%)	OR (IC à 95%)	OR (IC à 95%)	OR (IC à 95%)	OR (IC à 95%)	OR (IC à 95%)	OR (IC à 95%)	OR (IC à 95%)	OR (IC à 95%)	OR (IC à 95%)
Carcinomes cutanés (CBC et CSC)												
Utilisation de compléments solaires												
Jamais	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Parfois	1,22 (0,97-1,55)	1,24 (0,98-1,57)	1,17 (0,93-1,49)	1,21 (0,96-1,53)	1,24 (0,98-1,57)	1,23 (0,97-1,55)	1,22 (0,96-1,55)	1,22 (0,96-1,54)	1,27 (0,98-1,64)	1,27 (0,98-1,64)	1,26 (0,98-1,63)	1,22 (0,96-1,55)
Souvent/ Toujours	1,57 (1,12-2,20)	1,59 (1,13-2,22)	1,58 (1,12-2,22)	1,52 (1,08-2,13)	1,55 (1,10-2,17)	1,63 (1,16-2,29)	1,58 (1,13-2,23)	1,58 (1,12-2,22)	1,56 (1,07-2,28)	1,52 (1,04-2,22)	1,52 (1,04-2,21)	1,49 (1,03-2,14)
P_{tend}	0,003	0,002	0,005	0,006	0,003	0,002	0,003	0,003	0,005	0,007	0,007	0,008
CBC												
Utilisation de compléments solaires												
Jamais	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Parfois	1,24 (0,97-1,59)	1,27 (0,99-1,62)	1,19 (0,93-1,53)	1,22 (0,96-1,57)	1,26 (0,98-1,61)	1,23 (0,96-1,58)	1,24 (0,97-1,58)	1,23 (0,96-1,58)	1,28 (0,98-1,68)	1,29 (0,98-1,69)	1,28 (0,98-1,67)	1,25 (0,97-1,60)
Souvent/ Toujours	1,57 (1,09-2,24)	1,59 (1,11-2,28)	1,60 (1,11-2,30)	1,51 (1,05-2,17)	1,54 (1,08-2,22)	1,64 (1,13-2,36)	1,59 (1,11-2,29)	1,59 (1,10-2,29)	1,54 (1,03-2,32)	1,52 (1,02-2,27)	1,51 (1,01-2,26)	1,49 (1,01-2,20)
P_{tend}	0,004	0,002	0,007	0,009	0,004	0,003	0,004	0,004	0,008	0,009	0,01	0,009

3.3 Études d'interaction

Pour mieux comprendre ces associations, nous avons testé plusieurs interactions potentielles. Tandis qu'il n'y avait pas d'interaction avec le statut tabagique ou la région d'habitation, nous avons détecté une interaction significative entre l'utilisation de compléments solaires et le nombre de taches de rousseur sur le risque de mélanome ($p_{interaction}$ = 0,03) : il y avait une association positive entre l'utilisation de compléments solaires et le risque de mélanome chez les femmes déclarant avoir peu de taches de rousseur (parfois : OR = 1,36, IC 95% = 0,79-2,34, souvent/toujours : OR = 1,14, CI 95% = 0,44-2,97 ; p_{tend} = 0,38) et une association inverse parmi celles déclarant en avoir beaucoup (parfois : OR = 0,60, IC 95% = 0,33-1,08, souvent/toujours : OR = 0,63, IC 95% = 0,26-1,50 ; p_{tend} = 0,08), bien qu'aucune de ces associations n'était statistiquement significative (**Tableau 27**).

Tableau 27 : OR (IC 95 %) de l'association entre l'utilisation de compléments solaires et le risque de mélanome – analyses stratifiées, étude E3N-SunExp

	OR (IC à 95%)	**OR (IC à 95%)**	$P_{interaction}$
	Nombre de taches de rousseur		
Utilisation de compléments solaires	**Peu /Aucune**[a]	**Quelques-unes /Beaucoup**[a]	
Jamais	1,00	1,00	**0,03**
Parfois	1,36 (0,79-2,34)	0,60 (0,33-1,08)	
Souvent/Toujours	1,14 (0,44-2,97)	0,63 (0,26-1,50)	
P_{tend}	0,38	0,08	

[a]Ajusté sur la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.

Nous avons également détecté une interaction statistiquement significative entre l'utilisation de compléments solaires et le nombre total d'heures d'exposition solaire ou la couleur des yeux sur le risque de carcinomes cutanés ($p_{interaction}$ = 0,03 et 0,05, respectivement) (**Tableau 28**). En effet, l'association entre l'utilisation de compléments solaires et le risque de carcinomes cutanés était limitée aux femmes avec un nombre plus faible d'heures d'exposition solaire (souvent/toujours : OR = 1,74, IC 95% = 1,09-2,76 ; p_{tend} = 0,08) et celles ayant les yeux bruns ou noirs (OR = 1,86, IC 95% = 0,94-3,69 ; p_{tend} = 0,007).

Tableau 28 : OR (IC 95 %) de l'association entre l'utilisation de compléments solaires et le risque de carcinomes cutanés – analyses stratifiées, étude E3N-SunExp

Utilisation de compléments solaires	OR (IC à 95%)	OR (IC à 95%)	OR (IC à 95%)	$P_{interaction}$
	Terciles du nombre total d'heures d'exposition solaire au cours de la vie			
	Tercile 1[a]	**Tercile 2[a]**	**Tercile 3[a]**	
Jamais	1,00	1,00	1,00	**0,03**
Parfois	0,98 (0,66-1,43)	1,24 (0,92-1,66)	0,91 (0,61-1,38)	
Souvent/Toujours	1,74 (1,09-2,76)	0,93 (0,52-1,66)	1,18 (0,75-1,87)	
P_{tend}	0,08	0,41	0,63	
	Couleur des yeux			
	Bleu/Gris[b]	**Vert/Noisette[b]**	**Brun/Noir[b]**	
Jamais	1,00	1,00	1,00	**0,05**
Parfois	1,38 (0,96-1,97)	0,83 (0,61-1,13)	1,76 (1,15-2,70)	
Souvent/Toujours	1,27 (0,77-2,12)	1,06 (0,72-1,57)	1,86 (0,94-3,69)	
P_{tend}	0,11	0,78	0,007	

[a]Ajusté sur la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.

[b]Ajusté sur la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur de la peau et des cheveux.

De même, il y avait des interactions significatives entre l'utilisation de compléments solaires et le nombre total d'heures d'exposition solaire, le nombre de coups de soleil depuis l'âge de 25 ans et la couleur des yeux vis-à-vis du risque de CBC ($p_{interaction}$ = 0,04, 0,049 et 0,02, respectivement) (**Tableau 29**). L'association était plus marquée chez les femmes avec un nombre plus faible d'heures d'exposition solaire (souvent/toujours : OR = 1,84, IC 95% = 1,14-2,97 ; p_{tend} = 0,09), chez celles qui déclaraient trois coups de soleil ou moins depuis l'âge de 25 ans (OR = 1,35, IC 95% = 0,96-1,90 ; p_{tend} = 0,04), et chez celles ayant les yeux bruns ou noirs (OR = 2,06, IC 95% = 1,01-4,17 ; p_{tend} = 0,003).

Tableau 29 : OR (IC 95 %) de l'association entre l'utilisation de compléments solaires et le risque de CBC – analyses stratifiées, étude E3N-SunExp

Utilisation de compléments solaires	**OR (IC à 95%)**	**OR (IC à 95%)**	**OR (IC à 95%)**	***P*interaction**
	Terciles du nombre total d'heures d'exposition solaire au cours de la vie			
	Tercile 1[a]	**Tercile 2[a]**	**Tercile 3[a]**	
Jamais	1,00	1,00	1,00	**0,04**
Parfois	0,92 (0,62-1,37)	1,32 (0,96-1,80)	0,99 (0,64-1,52)	
Souvent/Toujours	1,84 (1,14-2,97)	0,89 (0,47-1,69)	1,21 (0,73-2,01)	
P_{tend}	0,09	0,41	0,49	
	Nombre de coups de soleil après 25 ans			
	≤3[a]		**>3[a]**	
Jamais	1,00		1,00	**0,049**
Parfois	1,18 (0,92-1,52)		0,89 (0,54-1,46)	
Souvent/Toujours	1,35 (0,96-1,90)		0,67 (0,31-1,46)	
P_{tend}	0,04		0,30	
	Couleur des yeux			
	Bleu/Gris[b]	**Vert/Noisette[b]**	**Brun/Noir[b]**	
Jamais	1,00	1,00	1,00	**0,03**
Parfois	1,35 (0,91-2,00)	0,86 (0,63-1,19)	1,95 (1,25-3,05)	
Souvent/Toujours	1,44 (0,84-2,47)	0,93 (0,60-1,44)	2,06 (1,01-4,17)	
P_{tend}	0,08	0,49	0,003	

[a]Ajusté sur la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.

[b]Ajusté sur la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur de la peau et des cheveux.

4 Discussion

4.1 Résultats principaux

Dans cette étude cas-témoin nichée, l'utilisation de compléments solaires était associée à un risque accru de carcinomes cutanés, et en particulier de CBC. Ces associations étaient atténuées mais demeuraient statistiquement significatives après ajustement sur les facteurs pigmentaires et les variables d'exposition récréationnelle aux UV. Bien que l'utilisation de compléments solaires ne soit pas associée globalement au risque de mélanome, le sens de l'association était opposé selon que les femmes avaient peu de taches de rousseur (association positive) ou beaucoup (association inverse) ; cependant, aucune de ces associations n'était statistiquement significative. Par ailleurs, l'association positive entre prise de compléments solaires et risque de CBC était limitée aux femmes ayant des niveaux d'exposition solaire faibles, peu de coups de soleil depuis l'âge de 25 ans et des yeux foncés. Des interactions similaires avec l'exposition solaire et la couleur des yeux ont été observées pour le risque de carcinomes cutanés.

4.2 Confrontation à la littérature

À notre connaissance, il s'agit de la première étude explorant les associations potentielles entre l'utilisation de compléments solaires et le risque de cancers cutanés. Nos résultats peuvent être expliqués par au moins deux hypothèses : 1) un effet médié par le profil pigmentaire et les comportements d'exposition solaire des utilisatrices, ou 2) un effet délétère de fortes doses de supplémentation en antioxydants sur le risque de cancers cutanés.

Effet du profil pigmentaire et de l'exposition solaire

Tout d'abord, les utilisatrices de compléments solaires pourraient avoir un profil pigmentaire plus clair et être plus sensibles au soleil que les non-utilisatrices (ce que nous avons en effet observé dans notre population d'étude (Chapitre V, sous-objectif 2)). Ainsi, le risque accru de carcinomes cutanés observé chez les utilisatrices de compléments solaires pourrait refléter leur risque intrinsèquement plus élevé par biais d'indication, de manière similaire au profil pigmentaire spécifique qui a été décrit chez les utilisatrices de produits de bronzage artificiel (de type crème autobronzante) (342) et de crème solaire (173). Cependant, nos résultats restaient statistiquement significatifs après ajustement sur plusieurs facteurs pigmentaires, et nous avons observé des associations plus fortes avec le risque de CBC chez les femmes aux yeux plus foncés.

Ensuite, l'utilisation de compléments solaires pourrait conférer un sentiment de protection vis-à-vis des effets nocifs de l'exposition aux UV, ce qui pourrait entraîner un temps prolongé d'exposition au soleil. Ici aussi, cette hypothèse a déjà été proposée en ce qui concerne l'utilisation de produits de bronzage artificiel (342) et de crème solaire (172). En effet, des études ont montré que l'utilisation de produits de bronzage artificiel était associée positivement aux coups de soleil (343,344) et que l'utilisation de crème solaire était associée à une durée d'exposition au soleil prolongée lorsque l'exposition était associée à la volonté de bronzer ou de rester au soleil (172). Dans notre étude, bien que l'association entre l'utilisation de compléments solaires et le risque de carcinomes cutanés soit atténuée après ajustement sur le score UV récréationnel et le nombre de coups de soleil depuis l'âge de 25 ans, celle-ci restait néanmoins statistiquement significative. Cependant, bien que nos résultats

ne soient pas en faveur de l'hypothèse d'un profil pigmentaire et d'exposition solaire spécifique, d'autres facteurs pourraient interagir dans ces relations et un effet confondant résiduel ne peut être exclu.

Supplémentation en antioxydants

Dans l'ensemble, les preuves concernant la supplémentation en antioxydants par rapport au risque de cancers cutanés sont limitées et discordantes (Chapitre I, partie 5.3, page 73). Bien que certaines études précédentes aient suggéré des associations inverses (190,194,196), la plupart des études cliniques (197–203) et deux méta-analyses d'essais randomisés contrôlés (204–206) n'ont pas montré d'association. En particulier, les études épidémiologiques ou d'intervention n'apportent toujours pas d'argument convaincant en faveur d'un effet protecteur vis-à-vis du risque de cancers cutanés des caroténoïdes, principaux composants des compléments solaires (206,222). En outre, des études précédentes ont montré un risque accru de cancer du poumon chez des sujets supplémentés en bêta-carotène (210,211) et des risques accrus de cancers cutanés (207,208) et de mortalité (212) parmi les utilisateurs de compléments en antioxydants, ce qui est en accord avec notre observation d'un risque accru de carcinomes cutanés chez les consommatrices de compléments solaires.

Récemment, Chandel & Tuveson ont fourni des explications quant à l'échec de la consommation d'antioxydants dans la prévention du cancer, impliquant des mécanismes biologiques faisant intervenir les radicaux libres, également appelés dérivés réactifs de l'oxygène, et ont suggéré que les antioxydants pouvaient avoir des effets toxiques dans certains contextes (Chapitre V, sous-objectif 3, partie 4.2, page 210) (345). En outre, des études expérimentales récentes ont révélé que le bêta-carotène pouvait avoir des propriétés pro-oxydantes inattendues sur la peau exposée aux rayonnements UV (181,227). Cependant, nos résultats ne confortent pas l'hypothèse d'une interaction positive entre l'utilisation de compléments et l'exposition solaire sur le risque de de la peau, car au contraire, l'association entre l'utilisation de compléments solaires et le risque de CBC était plus prononcée chez les femmes ayant des niveaux d'exposition solaire faibles et peu de coups de soleil depuis l'âge de 25 ans. Il est possible que ces facteurs, fortement associés au risque de cancers cutanés, puissent masquer l'effet potentiel des compléments solaires dans les strates d'exposition solaire élevées.

Les utilisatrices de compléments solaires pourraient également avoir une consommation excessive de vitamines antioxydantes, potentiellement proches des doses toxiques si elles consomment d'autres compléments alimentaires. En effet, des prises dépassant le seuil maximal recommandé ont été décrites dans des études antérieures chez des consommateurs de compléments multivitaminés qui utilisent également des vitamines ou des minéraux individuels (346,347). Par ailleurs, l'arrêté définissant les nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires et les doses journalières maximales de nombreuses vitamines et minéraux ayant été fixé en 2006 (348), on peut penser qu'à certaines périodes du suivi de notre étude, les doses utilisées aient pu être largement supérieures. D'ailleurs, bien que la limite maximale autorisée en bêta-carotène calculée à partir de l'équivalence avec la vitamine A soit de 4,8 mg (341), de nombreux compléments solaires commercialisés ces dernières années contenaient des taux de bêta-carotène beaucoup plus élevés (349). Or, des doses élevées de bêta-carotène peuvent conduire à la formation de produits d'oxydation qui ne sont pas générés physiologiquement avec des micronutriments à dose alimentaire (350). Cependant, dans notre population d'étude, l'ajustement sur l'utilisation d'autres compléments

alimentaires n'a eu aucun effet sur nos résultats, ce qui n'est pas en faveur de cette hypothèse. On peut également émettre l'hypothèse que les antioxydants pourraient exercer leur effet anti-cancérogène uniquement lorsque d'autres antioxydants ou micronutriments sont combinés ou lorsque la supplémentation en vitamines a été initiée assez tôt (351,352).

Afin d'explorer ces deux hypothèses et mieux comprendre nos résultats, nous avons souhaité examiner, d'une part 1) les relations entre le profil pigmentaire, l'exposition solaire et la consommation de compléments solaires, et d'autre part 2) les associations potentielles entre la consommation de compléments alimentaires en antioxydants et le risque de cancers cutanés dans la population E3N. Ces analyses seront présentées dans les sections suivantes (Chapitre V, sous-objectifs 2 et 3).

4.3 Forces et limites de l'étude

Les points forts de cette étude incluent le taux élevé de réponse à l'étude, le nombre élevé de cas de cancers cutanés, la disponibilité de données sur l'utilisation de compléments solaires au cours des 10 dernières années ainsi que la capacité d'ajuster sur des facteurs de confusion potentiels, tels que les facteurs pigmentaires et les variables d'exposition récréationnelle aux UV, mais également sur une série de facteurs associés à l'utilisation de compléments solaires dans notre population d'étude. Alors que cette étude est la première à étudier les associations entre l'utilisation de compléments solaires et le risque de cancers cutanés, elle a également permis de quantifier ces associations pour les trois types de cancers cutanés dans une même population d'étude.

Cependant, ces données ont été recueillies rétrospectivement et reposent sur des données auto-déclarées. Elles sont donc soumises à un biais de rappel différentiel. En outre, alors que les informations sur l'utilisation de compléments solaires au cours des 10 dernières années ont été recueillies en 2008, les analyses ont été ajustées pour les prises actuelles de compléments en 1995 et, par conséquent, une certaine prudence est nécessaire dans l'interprétation de ces résultats. De plus, étant donné que nous n'avions aucune information sur la composition des compléments solaires utilisés, nous ne pouvions pas étudier l'effet isolé de micronutriments antioxydants spécifiques dans notre étude. Idéalement, les futures études sur l'utilisation de compléments solaires et le risque de cancers cutanés devraient inclure des informations précises sur la composition des compléments utilisés, les doses de chaque composant, l'utilisation d'autres micronutriments en combinaison et la durée d'utilisation, en utilisant un design d'étude prospectif afin de limiter les biais de mémoire et le risque de causation inverse.

En effet, le design de l'étude cas-témoin nichée ne permet pas de mettre en évidence un lien causal car nous ne pouvons pas nous prononcer sur la temporalité de la relation. En effet, bien que la consommation de compléments solaires puisse augmenter le risque de cancers cutanés, le diagnostic d'un tel cancer peut entraîner une modification des comportements des patients. Nous avons tenté de répondre à cette question par des analyses stratifiées selon la date de diagnostic du cancer mais avons été confrontés à un manque de puissance dans ces analyses.

4.4 Conclusion

En conclusion, nos résultats ne suggèrent aucun effet bénéfique de l'utilisation de compléments solaires sur le risque de cancers cutanés. Au contraire, celle-ci était associée à un risque accru de

carcinomes cutanés, et en particulier de CBC. Bien que nos résultats suggèrent des associations plus marquées chez les femmes s'exposant peu au soleil et ayant un profil pigmentaire plus foncé, un effet potentiellement délétère de fortes doses d'antioxydants devrait également être étudié. Compte tenu de la forte prévalence de l'utilisation de ce type de compléments, d'autres recherches sont nécessaires pour confirmer ces associations et examiner leurs facteurs médiateurs potentiels. En effet, il est essentiel de mieux comprendre les effets à long terme de ces compléments sur le risque de cancers cutanés afin d'adapter, si nécessaire, les stratégies de prévention contre ces cancers.

Sous-objectif 2 : Déterminants de la consommation de compléments solaires dans l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp

1 Introduction

De nombreuses études ont exploré les caractéristiques associées à l'utilisation de compléments alimentaires, suggérant que les utilisateurs étaient plus susceptibles d'être des femmes, d'avoir un âge plus élevé, un niveau d'études plus élevé et des comportements plus sains en ce qui concerne les habitudes alimentaires, l'activité physique, la corpulence ou le tabagisme (213,214,228–230). Les facteurs socio-économiques, comportementaux et alimentaires associés à la consommation de compléments alimentaires ont également été étudiés dans un large échantillon de 79 786 adultes français participant à l'étude NutriNet-Santé (214). Cette étude a montré que 15 % d'hommes et 28 % de femmes prenaient des compléments au moins 3 jours/semaine. La prise de compléments était plus élevée chez les femmes, les sujets âgés, divorcés, sans enfants, et ayant un niveau d'études et/ou une catégorie socio-professionnelle plus élevés. Les fumeurs prenaient moins de compléments alimentaires que les non-fumeurs (19 % versus 25 %), bien que leur consommation restait importante. Ainsi, toutes ces études indiquent que la consommation de ces produits est plus fréquente chez ceux qui ont déjà a priori un comportement plus favorable à la santé.

Cependant, les facteurs associés à l'utilisation de compléments solaires n'ont jamais été étudiés jusqu'à présent. Or, en raison du contexte spécifique dans lequel les compléments solaires sont utilisés, le profil des utilisateurs de compléments solaires pourrait différer de ce profil global. En effet, les compléments solaires sont généralement pris dans un contexte d'exposition solaire, et pourraient être associés à des profils similaires à ceux des utilisateurs de crème solaire ou de lampes UV, c'est-à-dire des comportements à risque vis-à-vis de l'exposition solaire (Chapitre IV, sous-objectif 2). En outre, une étude française s'est intéressée à l'utilisation de pilules bronzantes chez les jeunes français et a montré que les utilisateurs de pilules bronzantes considéraient comme très important d'être bronzés toute l'année et avaient plus tendance à utiliser des crèmes de bronzage ou des lampes UV (353), ce qui montre l'importance d'étudier le profil des utilisateurs de compléments solaires spécifiquement. Ainsi, l'objectif de cette étude était d'étudier les caractéristiques socio-économiques, comportementales, pigmentaires et d'exposition solaire associées à la consommation de compléments solaires parmi les témoins de l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp.

2 Matériel et méthodes

2.1 Population d'étude

Pour cette étude, nous avons utilisé les données de l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp. Nous avons également utilisé les données (facteurs socio-économiques, comportements de santé, alimentation, consommation d'alcool et caractéristiques pigmentaires) de l'étude de cohorte prospective E3N, décrites dans le chapitre Matériels et Méthodes (partie 1.4, page 87).

Parmi les témoins appariés et non appariés de l'étude E3N-SunExp (n = 4210), les femmes ayant des données manquantes pour l'utilisation de compléments solaires ont été exclues (n = 277), laissant un échantillon final de 3933 femmes pour les analyses. Pour les analyses portant sur l'alimentation et la consommation d'alcool, les 58 femmes ayant des valeurs nutritionnelles extrêmes (1 % inférieur et 1 % supérieur) ont également été exclues (échantillon final pour ces analyses : n = 3875).

2.2 Mesures d'intérêt

Les participantes de l'étude E3N-SunExp ont été invitées à déclarer leur utilisation de compléments solaires avant, pendant ou après une période d'exposition au soleil au cours des 10 dernières années (jamais, parfois, souvent ou toujours). Dans la présente étude, les femmes n'ayant jamais utilisé de compléments solaires ont été considérées comme la catégorie non exposée, et les trois catégories de consommation (parfois, souvent et toujours) ont été regroupées afin d'étudier la consommation de compléments solaires de manière globale.

2.3 Mesures d'exposition

Les mesures d'exposition utilisées dans cette étude sont les mêmes que celles utilisées pour l'étude des facteurs associés à l'utilisation de crème solaire et de lampes UV décrites dans le Chapitre IV, sous-objectif 2 (partie 2.3, page 139).

2.4 Analyses statistiques

Les utilisatrices et non-utilisatrices de compléments solaires ont été comparées selon leurs caractéristiques socio-économiques, leurs comportements de santé, leur alimentation, leurs caractéristiques pigmentaires et d'exposition solaire en utilisant des modèles de régression logistique non-conditionnelle. Nous avons tout d'abord effectué des modèles ajustés sur l'âge au moment du questionnaire, puis nous avons ajusté sur les caractéristiques pigmentaires (sensibilité de la peau au soleil, nombre de nævi et de taches de rousseur, couleur de la peau, des cheveux et des yeux). Nous avons également testé l'ajustement sur le nombre de coups de soleil depuis l'âge de 25 ans et le nombre total d'heures d'exposition solaire ; cependant, les résultats étant identiques, seuls ceux issus des deux premiers modèles seront présentés dans ce travail.

Les tests de tendance linéaire ont été effectués en utilisant un score ordinal pour chaque facteur. Les valeurs manquantes pour les variables ayant moins de 5 % de données manquantes ont été imputées à la catégorie modale ; pour les autres variables, une catégorie supplémentaire de valeurs manquantes a été créée. Cependant, nous avons vérifié que les résultats étaient inchangés lorsque les sujets avec une ou plusieurs valeurs manquantes pour n'importe quelle variable ont été exclus des analyses.

3 Résultats

La proportion de participantes ayant déjà pris des compléments solaires au moins une fois au cours des 10 années précédentes était de 13 % (n = 527/3933). L'âge moyen au retour du questionnaire était de 65,7 (± 5,1) ans pour les utilisatrices de compléments solaires et de 68,9 (± 6,3) ans pour les non-utilisatrices.

Caractéristiques socio-économiques et comportements de santé

Par rapport aux non-utilisatrices, les femmes qui utilisaient des compléments solaires étaient plus jeunes (p_{tend} < 0,0001) et étaient plus susceptibles d'être divorcées ou séparées (OR = 2,11, IC 95% = 1,64-2,72) que mariées (**Tableau 30**). Le niveau d'études, le nombre d'enfants et le niveau de revenus n'étaient pas associés à l'utilisation de compléments solaires.

Les utilisatrices de compléments solaires avaient un IMC inférieur (p_{tend} = 0,0002), une silhouette corporelle plus mince (p_{tend} < 0,0001) et des niveaux d'activité physique plus élevés (p_{tend} = 0,0003), mais elles étaient plus susceptibles d'être anciennes fumeuses (OR = 1,55, IC 95% = 1,26-1,91) que les non-utilisatrices (**Tableau 31**). L'utilisation de compléments solaires était également positivement associée à l'utilisation de contraceptifs oraux (OR = 1,64, IC 95% = 1,29-2,08) ou de traitements hormonaux de la ménopause (OR = 1,93, IC à 95% = 1,49-2,50), parmi les femmes ménopausées.

Alimentation et consommation d'alcool

Les utilisatrices de compléments solaires étaient plus susceptibles de consommer du poisson (p_{tend} = 0,0007) et un peu moins susceptibles de consommer de la viande (OR = 0,70, IC 95% = 0,54-0,91 pour le 2ème *vs*. 1er tercile de consommation, p_{tend} = 0,11) que les non-utilisatrices (**Tableau 32**). L'apport énergétique total et les consommations de fruits et de légumes ne variaient pas entre les utilisatrices et les non-utilisatrices de compléments solaires. Cependant, l'utilisation de compléments solaires était positivement associée à la consommation d'alcool (p_{tend} = 0,002) ; en particulier, les utilisatrices avaient des consommations plus élevées de vin ou de champagne (p_{tend} = 0,01) et de cocktails (p_{tend} = 0,0004), par rapport aux non-utilisatrices (**Annexe 8**). Tandis que la consommation de café n'était pas associée à l'utilisation de compléments solaires, les utilisatrices de compléments solaires avaient des consommations plus élevées de thé (p_{tend} = 0,02).

Tableau 30 : OR (IC 95 %) de l'association entre certains facteurs socio-économiques et l'utilisation de compléments solaires, étude E3N-SunExp (N = 3 933)[a]

	Non utilisatrices, N (%)	Utilisatrices, N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]
Année de naissance[d]				
≤1930	338 (9,9)	15 (2,8)	1,00	1,00
1930-1934	557 (16,4)	38 (7,2)	1,54 (0,83-2,84)	1,49 (0,81-2,75)
1935-1939	832 (24,4)	100 (19,0)	2,71 (1,55-4,73)	2,61 (1,49-4,56)
1940-1944	853 (25,0)	178 (33,8)	4,70 (2,74-8,08)	4,49 (2,61-7,73)
≥1945	826 (24,3)	196 (37,2)	5,35 (3,12-9,18)	5,17 (3,00-8,90)
P_{tend}			<0,0001	<0,0001
Niveau d'études (années)				
<12	286 (8,4)	38 (7,2)	1,00	1,00
12-14	1888 (55,4)	286 (54,3)	1,00 (0,70-1,45)	1,02 (0,70-1,47)
≥15	1232 (36,2)	203 (38,5)	1,02 (0,70-1,49)	1,01 (0,69-1,48)
P_{tend}			0,87	0,97
Statut marital				
En couple	2548 (74,8)	366 (69,4)	1,00	1,00
Célibataire	194 (5,7)	16 (3,0)	0,63 (0,37-1,07)	0,65 (0,39-1,11)
Divorcée/Séparée	328 (9,6)	40 (7,6)	2,11 (1,65-2,71)	2,11 (1,64-2,72)
Veuve	336 (9,9)	105 (19,9)	1,19 (0,83-1,69)	1,22 (0,85-1,75)
Nombre d'enfants				
0	366 (10,7)	48 (9,1)	1,00	1,00
1	532 (15,6)	97 (18,4)	1,27 (0,87-1,85)	1,25 (0,86-1,83)
2	1417 (41,6)	241 (45,7)	1,14 (0,81-1,59)	1,11 (0,79-1,56)
≥3	1091 (32,0)	141 (26,8)	1,00 (0,70-1,42)	0,96 (0,67-1,37)
P_{tend}			0,45	0,32
Niveau de revenus (EUR/an)				
<17118,5	277 (8,1)	53 (10,1)	1,00	1,00
17118,5-18632,2	1333 (39,1)	198 (37,6)	0,84 (0,60-1,18)	0,84 (0,60-1,18)
≥18632,3	1266 (37,2)	199 (37,8)	0,85 (0,61-1,19)	0,84 (0,60-1,17)
P_{tend}			0,50	0,44

[a]Données manquantes : n = 607 (15,4 %) pour le niveau de revenus.

[b]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire.

[c]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.

[d]Non-ajusté sur l'âge au moment du questionnaire.

Tableau 31 : OR (IC 95 %) de l'association entre certains comportements de santé et l'utilisation de compléments solaires, étude E3N-SunExp (N = 3 933)[a]

		Non utilisatrices, N (%)	Utilisatrices, N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]
IMC (kg/m²)					
	<18,5	117 (3,4)	15 (2,8)	1,00	1,00
	18,5-24,9	1930 (56,7)	346 (65,7)	1,35 (0,77-2,35)	1,39 (0,79-2,43)
	25-29,9	821 (24,1)	100 (19,0)	0,93 (0,52-1,67)	0,96 (0,54-1,74)
	≥30	234 (6,9)	18 (3,4)	0,58 (0,28-1,21)	0,58 (0,28-1,20)
	P_{tend}			0,0002	0,0002
Silhouette					
	Mince	350 (10,3)	77 (14,6)	1,00	1,00
	Normale	885 (26,0)	167 (31,7)	0,88 (0,65-1,19)	0,87 (0,64-1,18)
	Large	1906 (56,0)	232 (44,0)	0,60 (0,45-0,79)	0,58 (0,44-0,78)
	P_{tend}			<0,0001	<0,0001
Niveau d'activité physique (METs-h)					
	<10	655 (19,2)	72 (13,7)	1,00	1,00
	10-19	790 (23,2)	101 (19,2)	1,09 (0,79-1,50)	1,08 (0,78-1,50)
	≥20	1723 (50,6)	310 (58,8)	1,53 (1,16-2,02)	1,55 (1,17-2,04)
	P_{tend}			0,0004	0,0003
Statut tabagique					
	Non fumeuse	1695 (49,8)	201 (38,1)	1,00	1,00
	Ex-fumeuse	1170 (34,4)	231 (43,8)	1,59 (1,29-1,95)	1,55 (1,26-1,91)
	Fumeuse	188 (5,5)	32 (6,1)	1,23 (0,82-1,84)	1,19 (0,79-1,80)
Utilisation de contraceptifs oraux					
	Non	1438 (42,2)	129 (24,5)	1,00	1,00
	Oui	1753 (51,5)	360 (68,3)	1,67 (1,32-2,11)	1,64 (1,29-2,08)
Utilisation de traitements hormonaux de la ménopause[d]					
	Non	917 (29,7)	72 (15,4)	1,00	1,00
	Oui	2054 (66,4)	377 (80,4)	1,95 (1,51-2,53)	1,93 (1,49-2,50)

[a]Données manquantes : n = 352 (9,0 %) pour l'IMC ; 316 (8,0 %) pour la silhouette ; 282 (7,2 %) pour le niveau d'activité physique ; 416 (10,6 %) pour le statut tabagique ; 361 (9,2 %) pour l'utilisation de CO ; et 253 (6,4 %) pour l'utilisation de THM.

[b]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire.

[c]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.

[d]372 femmes n'étaient pas ménopausées au moment de l'étude et ont été exclues de cette analyse.

Tableau 32 : OR (IC 95 %) de l'association entre les apports alimentaires et l'utilisation de compléments solaires, étude E3N-SunExp (N = 3 875)[a]

	Non utilisatrices, N (%)	Utilisatrices, N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]
Apport énergétique total (kcal/jour)				
<1942,6	969 (28,9)	127 (24,5)	1,00	1,00
1942,6-2398,1	952 (28,4)	144 (27,7)	1,08 (0,84-1,40)	1,08 (0,83-1,40)
≥2398,2	972 (29,0)	158 (30,4)	1,13 (0,88-1,46)	1,13 (0,87-1,46)
P_{tend}			0,33	0,35
Consommation de fruits (g/jour)				
<172,3	939 (28,0)	157 (30,3)	1,00	1,00
172,3-306,0	945 (28,2)	151 (29,1)	0,99 (0,77-1,26)	0,98 (0,76-1,25)
≥306,1	1009 (30,1)	121 (23,3)	0,86 (0,67-1,12)	0,85 (0,66-1,11)
P_{tend}			0,27	0,22
Consommation de légumes (g/jour)				
<207,1	957 (28,5)	140 (27,0)	1,00	1,00
207,1-312,2	955 (28,5)	140 (27,0)	1,02 (0,79-1,32)	1,00 (0,78-1,30)
≥312,3	981 (29,2)	149 (28,7)	1,13 (0,88-1,46)	1,13 (0,87-1,45)
P_{tend}			0,33	0,37
Consommation de poisson (g/jour)				
<17,1	988 (29,4)	112 (21,6)	1,00	1,00
17,1-33,3	941 (28,0)	158 (30,4)	1,51 (1,16-1,95)	1,49 (1,15-1,94)
≥33,4	964 (28,7)	159 (30,6)	1,62 (1,24-2,10)	1,58 (1,21-2,06)
P_{tend}			0,0004	0,0007
Consommation de viande (g/jour)				
<60,0	939 (28,0)	157 (30,3)	1,00	1,00
60,0-95,2	974 (29,0)	122 (23,5)	0,70 (0,54-0,90)	0,70 (0,54-0,91)
≥95,3	980 (29,2)	150 (28,9)	0,80 (0,63-1,03)	0,82 (0,64-1,05)
P_{tend}			0,08	0,11
Consommation d'alcool (g/jour)				
Non-consommatrices	350 (10,4)	30 (5,8)	1,00	1,00
<4,4	857 (25,5)	113 (21,8)	1,48 (0,97-2,27)	1,46 (0,95-2,24)
4,4-14,2	825 (24,6)	146 (28,1)	2,01 (1,32-3,05)	1,95 (1,28-2,97)
≥14,3	861 (25,7)	140 (27,0)	1,83 (1,20-2,78)	1,82 (1,20-2,78)
P_{tend}			0,003	0,002
Consommation de café (ml/jour)				
Non-consommatrices	403 (12,0)	59 (11,4)	1,00	1,00
<184,3	832 (24,8)	112 (21,6)	0,98 (0,70-1,38)	0,95 (0,68-1,34)
184,3-369,9	797 (23,7)	119 (22,9)	0,99 (0,71-1,39)	0,96 (0,68-1,35)
≥370,0	861 (25,7)	139 (26,8)	1,06 (0,76-1,47)	1,02 (0,73-1,42)
P_{tend}			0,65	0,83

Tableau 32 : OR (IC 95 %) de l'association entre les apports alimentaires et l'utilisation de compléments solaires, étude E3N-SunExp (N = 3 875)[a]

	Non utilisatrices, N (%)	Utilisatrices, N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]
Consommation de thé (ml/jour)				
Non-consommatrices	1157 (34,5)	147 (28,3)	1,00	1,00
<128,6	579 (17,3)	82 (15,8)	1,12 (0,83-1,49)	1,10 (0,82-1,48)
128,6-362,5	568 (16,9)	102 (19,7)	1,40 (1,06-1,84)	1,38 (1,05-1,82)
≥362,6	589 (17,6)	98 (18,9)	1,32 (1,00-1,74)	1,31 (0,99-1,74)
P_{tend}			0,02	0,02

[a]Données manquantes : n = 553 (14,3 %) pour tous les apports alimentaires étudiés.

[b]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire.

[c]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.

Facteurs pigmentaires et d'exposition solaire

Les utilisatrices de compléments solaires étaient plus susceptibles d'avoir un phénotype clair que les non-utilisatrices. En effet, comparées aux non-utilisatrices, elles étaient plus susceptibles d'avoir un nombre élevé de taches de rousseur (p_{tend} = 0,0004), la peau claire (OR = 1,21, IC à 95% = 1,00-1,47 pour laiteuse/claire *vs.* mate/brune/noire), les cheveux clairs (OR = 1,40, IC à 95% = 1,05-1,87 pour blond *vs.* châtain) et les yeux clairs (OR = 1,45, IC 95% = 1,13-1,85 pour vert/noisette *vs*. brun/noir et OR = 1,31, IC 95% = 0,99-1,72 pour bleu/gris) (**Tableau 33**). Cependant, lorsque les facteurs pigmentaires étaient mutuellement ajustés, le nombre de nævi (p_{tend} = 0,02), le nombre de taches de rousseur (p_{tend} = 0,002), la couleur des cheveux (OR = 1,40, IC à 95% = 1,04-1,90 pour blond *vs.* châtain) et la couleur des yeux (OR = 1,31, IC à 95% = 1,02-1,70 pour vert/noisette *vs.* brun/noir) étaient associés à l'utilisation de compléments solaires. En revanche, les antécédents familiaux de cancers cutanés n'étaient pas associés à l'utilisation de compléments solaires.

En ce qui concerne les facteurs d'exposition solaire, les femmes utilisant des compléments solaires étaient plus susceptibles de déclarer un nombre élevé de coups de soleil (p_{tend} = 0,004), l'utilisation de lampes UV (OR = 3,97, IC 95% = 3,13-5,03) et l'utilisation de crème solaire (p_{tend} = 0,03), en particulier avec un faible IPS (OR = 6,47 pour IPS < 8 *vs*. pas de protection et OR = 3,35 pour IPS > 30) (**Tableau 33**). Elles étaient également plus susceptibles de réappliquer de la crème solaire pendant l'exposition (p_{tend} < 0,0001). En revanche, les utilisatrices de compléments solaires ne différaient pas des non-utilisatrices en ce qui concerne les nombres d'heures d'exposition solaire et les scores UV (**Annexe 9**).

Tableau 33 : OR (IC 95 %) de l'association entre certains facteurs phénotypiques et l'utilisation de compléments solaires, étude E3N-SunExp (N = 3 933)[a]

		Non utilisatrices, N (%)	Utilisatrices, N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]
Sensibilité de la peau au soleil					
	Faible	841 (24,7)	119 (22,6)	1,00	1,00
	Modérée	1640 (48,2)	246 (46,7)	1,00 (0,79-1,27)	0,87 (0,67-1,13)
	Élevée	925 (27,2)	162 (30,7)	1,13 (0,87-1,46)	0,87 (0,64-1,18)
	P_{tend}			0,34	0,85
Nombre de nævi					
	Peu/Aucun	1687 (49,5)	234 (44,4)	1,00	1,00
	Quelques-uns	1389 (40,8)	227 (43,1)	1,08 (0,88-1,31)	1,05 (0,86-1,29)
	Beaucoup	330 (9,7)	66 (12,5)	1,21 (0,90-1,64)	1,21 (0,89-1,65)
	P_{tend}			0,21	0,02
Nombre de taches de rousseur					
	Aucune	1450 (42,6)	172 (32,6)	1,00	1,00
	Peu	855 (25,1)	152 (28,8)	1,49 (1,18-1,89)	1,46 (1,15-1,86)
	Quelques-unes	949 (27,9)	173 (32,8)	1,50 (1,19-1,89)	1,46 (1,15-1,85)
	Beaucoup	152 (4,5)	30 (5,7)	1,55 (1,01-2,38)	1,40 (0,89-2,19)
	P_{tend}			0,0004	0,002
Couleur des cheveux					
	Roux	52 (1,5)	14 (2,7)	1,80 (0,98-3,32)	1,58 (0,84-2,98)
	Blond	324 (9,5)	72 (13,7)	1,40 (1,05-1,87)	1,40 (1,04-1,90)

Tableau 33 : OR (IC 95 %) de l'association entre certains facteurs phénotypiques et l'utilisation de compléments solaires, étude E3N-SunExp (N = 3 933)[a]

	Non utilisatrices, N (%)	Utilisatrices, N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]
Châtain	2059 (60,5)	317 (60,2)	1,00	1,00
Brun/Noir	971 (28,5)	124 (23,5)	0,83 (0,66-1,03)	0,85 (0,67-1,08)
Couleur de la peau				
Mate/Brune/Noire	1444 (42,4)	195 (37,0)	1,00	1,00
Laiteuse/Claire	1962 (57,6)	332 (63,0)	1,21 (1,00-1,47)	1,05 (0,83-1,34)
Couleur des yeux				
Brun ou noir	840 (24,7)	99 (18,8)	1,00	1,00
Vert/Noisette	1632 (47,9)	281 (53,3)	1,45 (1,13-1,85)	1,31 (1,02-1,70)
Bleu ou gris	934 (27,4)	147 (27,9)	1,31 (0,99-1,72)	1,08 (0,79-1,46)
P_{tend}			0,09	0,74
Antécédents familiaux de cancers cutanés				
Non	3372 (99,0)	519 (98,5)	1,00	1,00
Oui	34 (1,0)	8 (1,5)	1,29 (0,59-2,85)	1,17 (0,53-2,59)
Nombre de coups de soleil après 25 ans				
Jamais	1474 (43,3)	180 (34,2)	1,00	1,00
1	534 (15,7)	91 (17,3)	1,28 (0,97-1,68)	1,26 (0,95-1,66)
2-3	681 (20,0)	120 (22,8)	1,28 (0,99-1,64)	1,24 (0,96-1,61)
4-5	215 (6,3)	41 (7,8)	1,24 (0,85-1,80)	1,23 (0,84-1,79)
≥6	164 (4,8)	46 (8,7)	1,84 (1,28-2,67)	1,76 (1,21-2,57)
P_{tend}			0,002	0,004
Utilisation de crème solaire et indice de protection (IPS) après 25 ans				
Pas de protection	570 (16,7)	21 (4,0)	1,00	1,00
IPS 8	250 (7,3)	70 (13,3)	6,50 (3,89-10,86)	6,47 (3,86-10,83)
IPS 8-15	434 (12,7)	100 (19,0)	5,17 (3,17-8,45)	5,11 (3,12-8,37)
IPS 15-30	823 (24,2)	171 (32,4)	4,85 (3,04-7,76)	4,72 (2,95-7,57)
IPS >30	1094 (32,1)	154 (29,2)	3,53 (2,21-5,64)	3,35 (2,08-5,38)
P_{tend}			0,008	0,03
Réapplication de la crème solaire				
Jamais	610 (17,9)	32 (6,1)	1,00	1,00
Parfois	1899 (55,8)	317 (60,2)	2,78 (1,91-4,06)	2,77 (1,89-4,04)
Toujours	474 (13,9)	158 (30,0)	5,21 (3,48-7,79)	5,08 (3,39-7,63)
P_{tend}			<0,0001	<0,0001
Utilisation de lampes UV				
Non	3155 (92,6)	383 (72,7)	1,00	1,00
Oui	251 (7,4)	144 (27,3)	4,06 (3,21-5,14)	3,97 (3,13-5,03)

[a]Données manquantes : n = 387 (9,8 %) pour le nombre de coups de soleil après 25 ans et 443 (12,3 %) pour la réapplication de la crème solaire.

[b]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire.

[c]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.

4 Discussion

4.1 Résultats principaux

Dans notre étude de femmes indemnes de cancer, l'utilisation de compléments solaires était associée à un âge jeune et à différents comportements de santé (IMC faible, niveau d'activité physique élevé et consommation de poisson et de thé) et à risque pour la santé (tabagisme, consommation d'alcool). En ce qui concerne les caractéristiques phénotypiques et d'exposition solaire, les utilisatrices de compléments solaires étaient plus susceptibles d'avoir un phénotype sensible au soleil, comparées aux non-utilisatrices. Alors qu'elles étaient plus susceptibles d'utiliser des lampes UV et d'avoir un nombre élevé de coups de soleil, elles étaient également plus susceptibles d'utiliser de la crème solaire, en particulier avec un faible IPS, et de réappliquer de la crème solaire lors de l'exposition.

4.2 Confrontation à la littérature

À notre connaissance, cette étude est la première à examiner les facteurs associés à l'utilisation de compléments solaires. Étant donné que de nombreuses études ont exploré les caractéristiques associées à l'utilisation globale de compléments alimentaires, il est utile de comparer nos résultats avec les connaissances actuelles sur le profil des consommateurs de compléments alimentaires en général.

Environ 13 % des participantes de notre étude ont déclaré avoir utilisé des compléments solaires au moins une fois au cours des 10 dernières années et il n'existe actuellement aucune donnée sur la prévalence de l'utilisation de compléments solaires en France. Bien que cette proportion semble assez élevée, il convient de noter que la population E3N a une plus forte proportion d'utilisation de compléments alimentaires que la population générale (27 % sont des utilisatrices de vitamines ou de minéraux (354), comparé à 20 % dans la population adulte française (195)), ce qui s'explique par le fait que les participantes sont des femmes, d'âge moyen et de niveau d'éducation assez élevé - trois caractéristiques fortement associées à l'utilisation de compléments alimentaires. En raison de ces spécificités, l'extrapolation de nos résultats à la population générale doit se faire avec prudence. Cependant, une étude antérieure menée dans la cohorte E3N a exploré les caractéristiques associées à l'utilisation de compléments alimentaires et a montré des résultats similaires à ceux d'autres pays, ce qui suggère un impact limité de ce profil spécifique sur nos résultats (354).

Nos résultats suggèrent une forte association inverse entre l'utilisation de compléments solaires et l'âge, mais nous n'avons pas observé d'association avec le niveau d'études ni de revenu. Dans la littérature, l'utilisation de compléments alimentaires a été au contraire constamment associée à un âge plus avancé et des niveaux d'éducation et de revenus plus élevés (355–362). Dans notre étude, les utilisatrices de compléments solaires étaient également plus susceptibles d'être divorcées ou séparées, mais moins susceptibles d'être célibataires. Ceci concorde avec une étude antérieure suggérant que les utilisateurs de compléments alimentaires étaient plus susceptibles de vivre seuls (363).

Nos résultats montrent que les utilisatrices de compléments solaires ont tendance à avoir un IMC plus faible, une silhouette plus mince, et des niveaux plus élevés d'activité physique que les non-utilisatrices. Ceci est cohérent avec plusieurs études montrant que les utilisateurs de compléments

alimentaires ont tendance à avoir un mode de vie plus sain, l'utilisation de compléments étant associée à un IMC plus faible et des niveaux d'activité physique plus élevés (230,354–357,360,364–366). Nos résultats montrant que les femmes utilisant des compléments solaires étaient plus susceptibles d'utiliser des contraceptifs oraux ou des traitements hormonaux de la ménopause sont compatibles avec l'hypothèse de l'« utilisateur sain », selon laquelle les femmes utilisant des traitements hormonaux sont plus attentives à leur santé que les non-utilisatrices. Cependant, notre observation selon laquelle les utilisatrices de compléments solaires sont plus susceptibles d'être fumeuses ou anciennes fumeuses que les non-utilisatrices est en contradiction avec les études précédentes sur l'utilisation de compléments alimentaires (354–357,360,365,366).

Nos résultats suggèrent également que les utilisatrices de compléments solaires ont des consommations plus élevées de poisson, de thé et d'alcool (en particulier de vin) et des consommations plus faibles de viande que les non-utilisatrices, ce qui concorde avec des études antérieures sur l'utilisation de compléments alimentaires (229,230,355,357,364–369). Cependant, certains de nos résultats sur les facteurs nutritionnels associés à l'utilisation de compléments solaires contrastent avec le profil nutritionnel des utilisateurs de compléments alimentaires rapporté dans la littérature. En effet, l'utilisation de compléments alimentaires est habituellement associée à une consommation plus élevée de fruits (229,370), une consommation plus faible de café (370) et un apport énergétique total plus élevé (229), tandis que l'utilisation de compléments solaires dans notre étude était inversement associée à la consommation de fruits et n'était pas associée à la consommation de café ou à l'apport énergétique total.

Les différences dans les profils des utilisateurs de compléments alimentaires et de compléments solaires pourraient s'expliquer par les différents objectifs recherchés lors de l'utilisation de ces compléments. Les études précédentes ont montré que les utilisateurs de compléments alimentaires ont généralement un profil sain vis-à-vis de leur santé, c'est-à-dire que les compléments sont utilisés pour améliorer la santé, prévenir des maladies ou comme adjuvant à un traitement. En revanche, les compléments solaires pourraient être pris principalement dans un objectif esthétique pour préparer la peau pour le bronzage.

Dans notre étude, les utilisatrices de compléments solaires avaient un phénotype plus sensible au soleil, suggérant que leur risque inhérent de cancer cutané est plus élevé. Bien que les utilisatrices avaient un nombre d'heures d'exposition solaire et un score UV similaires à ceux des non-utilisatrices, elles avaient plus tendance à utiliser de la crème solaire et à la réappliquer, suggérant des comportements de protection solaire. Cependant, les utilisatrices de compléments solaires avaient un plus grand nombre de coups de soleil, et elles étaient plus susceptibles d'utiliser des crèmes solaires à faible IPS ainsi que des lampes UV. Si l'association avec les coups de soleil peut s'expliquer à la fois par un phénotype plus clair ou par une exposition au soleil intentionnelle, l'utilisation plus fréquente de crème solaire à faible IPS et l'utilisation de lampes UV suggèrent fortement une exposition intentionnelle au soleil et est compatible avec l'hypothèse de la poursuite d'un objectif esthétique.

La prévalence de l'utilisation de compléments solaires est susceptible de varier considérablement d'une population à l'autre, en raison des variations culturelles et environnementales entre les pays et des variations des comportements d'exposition solaire. Cependant, bien qu'il existe de grandes variations dans la prévalence de l'utilisation des compléments alimentaires dans les différents pays

(371), il a été suggéré que le profil des utilisateurs de compléments alimentaires est assez similaire d'un pays à l'autre (354).

Des études antérieures ont montré la nécessité de prendre en compte les facteurs potentiellement confondants lors de l'étude de l'association entre l'utilisation de compléments alimentaires et les maladies chroniques comme le cancer. En effet, un effet « consommateur sain » (activité physique plus élevée, régime alimentaire sain) pourrait conduire à la conclusion erronée d'une association inverse entre l'utilisation de compléments alimentaires et la maladie étudiée. Dans le cas de l'utilisation de compléments solaires, les comportements de protection des utilisateurs pourraient réduire le risque de certaines maladies, comme les cancers cutanés. Par ailleurs, il existe d'autres facteurs (phénotype sensible au soleil, nombre élevé de coups de soleil, utilisation de lampes UV) qui pourraient conduire à une association positive entre l'utilisation de compléments solaires et le risque de cancers cutanés.

Il est donc essentiel que les études portant sur l'association entre l'utilisation de compléments solaires et les maladies chroniques comme les cancers cutanés prennent en compte les caractéristiques des utilisateurs de compléments solaires, y compris les facteurs socio-économiques, les comportements liés à la santé, les habitudes alimentaires, les facteurs pigmentaires et les comportements d'exposition solaire.

4.3 Forces et limites de l'étude

Les forces et limites de cette étude sont similaires à celles décrites dans le Chapitre IV, sous-objectif 2 (partie 4.3, page 166) et dans le Chapitre V, sous-objectif 1 (partie 4.3, page 181). Brièvement, les principaux points forts de cette étude incluent la grande taille de l'échantillon et la disponibilité d'un large éventail de caractéristiques potentiellement associées à l'utilisation de compléments solaires, tandis que sa limite principale se rapporte à l'évaluation rétrospective de l'utilisation de compléments solaires au cours des dix dernières années, pouvant conduire à un biais de mémoire.

4.4 Conclusion

En conclusion, notre étude suggère que, en France, où les compléments solaires sont couramment utilisés, les caractéristiques des utilisateurs de compléments solaires diffèrent de celles des utilisateurs d'autres compléments alimentaires. Alors que l'utilisation de compléments alimentaires est généralement associée à des habitudes saines, les facteurs associés à l'utilisation de compléments solaires comprennent à la fois des comportements sains (IMC faible, niveau d'activité physique élevé, consommation de poisson et de thé et protection solaire) et des comportements à risque (tabagisme, consommation d'alcool, nombre élevé de coups de soleil et utilisation de lampes UV) pour la santé et le risque de cancers cutanés. Ces résultats suggèrent que dans des pays comme la France, où le marché des compléments alimentaires est principalement ciblé sur des organes ou des objectifs spécifiques, les utilisateurs de compléments alimentaires pourraient avoir des comportements différents selon le type de complément utilisé. Compte tenu de ce profil particulier, nos résultats appellent à de nouvelles recherches sur les relations entre l'utilisation de compléments solaires et le risque de cancers cutanés.

Sous-objectif 3 : Consommation de compléments en bêta-carotène et vitamines A, C, D, et E et risque de cancers cutanés dans la cohorte prospective E3N

1 Introduction

Plusieurs études ont suggéré que les antioxydants provenant de l'alimentation, connus pour leur capacité à neutraliser les radicaux libres, pouvaient empêcher les effets néfastes de l'exposition aux UV et prévenir les coups de soleil en raison de leurs propriétés photo-protectrices (19-21). Par exemple, il a été suggéré que les caroténoïdes et les vitamines A, C, D et E alimentaires pouvaient réduire la prolifération cellulaire et protéger contre les dommages oxydatifs à l'ADN en induisant l'apoptose des cellules cancéreuses (68–70).

Néanmoins, la majorité des études épidémiologiques n'ont pas montré d'association entre la prise des compléments en antioxydants et le risque de cancers cutanés (24,30,32,33,48). En effet, une méta-analyse portant sur 22 études randomisées n'a montré aucune association entre la supplémentation en antioxydants et le risque de tous cancers (RR = 0,99, IC 95% = 0,96-1,05) ou de cancers cutanés (RR = 0,98, IC 95% = 0,91–1,05) (205). Une autre méta-analyse, portant sur 10 essais randomisés, n'a également pas montré d'association, que ce soit pour le risque de cancers cutanés (RR = 0,98, IC 95 % = 0,94–1,03), de carcinomes cutanés (RR = 0,99, IC 95% = 0,94–1,05) ou de mélanome (RR = 0,87, IC 95% = 0,64–1,14) (204). Depuis, une autre étude randomisée menée dans la *Physicians' Health Study II* aux États-Unis a montré que la supplémentation en antioxydants était associée à une diminution de risque de tous cancers (HR = 0,92, IC 95% = 0,86-1,00) mais pas de mélanome (HR = 1,12, IC 95% = 0,85-1,47) (372). Ainsi, les preuves concernant un potentiel effet protecteur de la supplémentation en antioxydants sur le risque de cancers cutanés sont limitées. Néanmoins, en France, l'étude SU.VI.MAX a montré que l'apport complémentaire en bêta-carotène, vitamine C et E, gluconate de zinc et sélénium pendant huit ans augmentait le risque de cancers cutanés (HR = 1,68, IC 95% = 1,06-2,65), et particulièrement de mélanome (HR = 4,31, IC 95% = 1,23-15,13) chez les femmes (159).

Malgré ces résultats divergents, les compléments alimentaires sont consommés par une grande partie de la population et leur consommation ne fait qu'augmenter. De plus, certaines études ont rapporté un effet délétère du bêta-carotène chez les sujets à haut risque de cancer du poumon et d'autres études ont également révélé des risques accrus inattendus de maladies et de la mortalité chez les consommateurs de compléments alimentaires (Chapitre I, partie 5.3, page 73).

Dans ce contexte, l'objectif de cette étude était d'explorer les associations entre la consommation de compléments alimentaires en bêta-carotène et en vitamines A, C, D et E et le risque de cancers cutanés dans la cohorte E3N. Les objectifs secondaires étaient d'explorer les interactions potentielles avec le niveau d'exposition solaire, la zone d'habitation, le statut tabagique et l'apport alimentaire en antioxydants dans la même population d'étude.

2 Matériel et méthodes

2.1 Population d'étude

Nous avons utilisé les données de l'étude de cohorte prospective E3N. Au total, 11 questionnaires de suivi ont été envoyés à 2-3 ans d'intervalle aux participantes afin de récolter des informations sur leur état de santé et leur mode de vie (Chapitre III, partie 1.2, page 82). Entre 1990 et 2011, 776 cas incidents de mélanome, 2530 cas de CBC et 428 cas de CSC ont été confirmés.

Dans le cadre de l'étude sur les associations entre la consommation de compléments alimentaires et le risque de cancers cutanés, le début du suivi correspond à la date d'envoi du questionnaire Q4 (1995), qui a récolté les informations sur la consommation de compléments alimentaires des participantes. La fin du suivi correspond à la date de diagnostic d'un cancer cutané (mélanome, CBC ou CSC), la date de décès, la date à laquelle le dernier questionnaire rempli a été retourné ou à la date de point, qui correspond à la date d'envoi du questionnaire Q9 (2008).

Parmi les 98 995 femmes de la cohorte E3N, celles qui étaient atteintes d'un cancer prévalent au début de l'étude (n = 7628) ont été exclues afin d'avoir un suivi prospectif, ainsi que celles qui n'avaient répondu à aucun questionnaire sur les compléments alimentaires envoyés en 1995 (Q4), 2000 (Q6) et 2002 (Q7) (n = 25 561). À l'issue de ces exclusions, les données de 65 806 femmes suivies de 1995 à 2008 (Q4 à Q9) étaient disponibles pour l'étude. Pour les variables incluant les nutriments alimentaires (voir ci-dessous), les femmes ayant des valeurs nutritionnelles extrêmes (1 % inférieur et 1 % supérieur), c'est-à-dire des valeurs de l'apport énergétique aberrantes (n = 1170), ont été exclues des analyses. De plus, 11 cas prévalents de CBC ont été exclus des analyses sur le risque de CBC.

2.2 Mesures d'exposition

Les compléments alimentaires

Comme décrit dans le chapitre Matériels et Méthodes (partie 1.4.4, page 90), les femmes de la cohorte E3N étaient invitées à déclarer leur consommation actuelle de compléments alimentaires (pris au moins trois fois par semaine) de bêta-carotène, calcium, vitamines A, C, D et E, et vitamines du groupe B ou autres vitamines et minéraux en 1995 (Q4). Ces mêmes questions ont été posées à nouveau en 2000 (Q6) et 2002 (Q7) à toutes les femmes de la cohorte.

Les nutriments alimentaires

Les données alimentaires ont été collectées en juin 1993 et juillet 2005 par l'intermédiaire de questionnaires alimentaires auto-administrés, composés de questions sur la quantité et la fréquence de consommation des différents aliments ainsi que des questions qualitatives, ce qui a permis de détailler les groupes d'aliments et ainsi d'évaluer la consommation de 208 aliments et boissons.

Les quantités journalières consommées en micronutriments antioxydants, en particulier de bêta-carotène, rétinol et autres vitamines (C, D et E) ont été estimées grâce à une table de composition alimentaire mise à jour (43) dérivée de la table nationale française du CIQUAL (44). Le questionnaire

a été validé avec l'utilisation de 12 rappels de 24 heures et la reproductibilité du questionnaire a été testée (45).

Grâce à ces données, nous avons estimé la **consommation totale en nutriments**, en tertilisant l'apport alimentaire en différents nutriments (bêta-carotène et vitamines A, C, D et E) et en ajoutant une 4^{éme} catégorie, correspondant à la consommation de complément alimentaire du même nutriment.

Aussi, afin de prendre en compte à la fois la consommation (alimentaire et complémentaire) en vitamine A et bêta-carotène, nous avons regroupé le rétinol alimentaire et l'équivalent du rétinol provenant du bêta-carotène, en utilisant le coefficient d'équivalence de bêta-carotène en rétinol décrit dans la littérature, qui est de 6 (46,47).

2.3 Analyses statistiques

Analyses descriptives

Après avoir décrit la proportion de consommatrices des différents compléments alimentaires à chaque questionnaire (Q4, Q6, et Q7), nous avons décrit les caractéristiques des participantes et la proportion de consommation des différents compléments alimentaires à l'inclusion (Q4) en fonction du statut cas/non-cas des participantes.

Pour l'ensemble de ces variables, toutes qualitatives, nous avons calculé les fréquences de distribution selon les modalités des variables. Afin de comparer les femmes ayant développé un cancer cutané aux femmes n'ayant pas développé la maladie, le test du Chi² a été utilisé pour ces variables catégorielles. Pour les variables quantitatives, nous avons décrit leurs moyennes et écarts-types.

Modèles de Cox

Les Hazard ratios (HRs) et les intervalles de confiance à 95 % (IC à 95 %) de l'association entre la **consommation de compléments alimentaires en bêta-carotène et vitamines A, C, D et E en 1995 (Q4)** et le risque de cancers cutanés ont été estimés grâce à des modèles à risques proportionnels de Cox avec l'âge comme échelle de temps. Nous avons réalisé trois modèles : le 1er modèle était ajusté uniquement sur l'âge ; le 2ème était ajusté sur l'âge, les facteurs pigmentaires (sensibilité de la peau au soleil, nombre de nævi, nombre de taches de rousseur et couleur de la peau et des cheveux), les antécédents familiaux de cancers cutanés et le niveau d'UV dans le département de naissance et le département de résidence à Q3 ; et le 3ème modèle était ajusté en plus sur l'IMC, l'activité physique, le statut tabagique et le niveau d'études.

Ces associations ont également été estimées indépendamment pour les variables de consommation de compléments alimentaires récoltées en 2000 (Q6) et en 2002 (Q7). Cependant, le suivi étant plus court et la puissance insuffisante pour ces analyses, ces résultats ne seront pas présentés dans ce travail.

Par ailleurs, ces associations ont été évaluées prospectivement en créant une variable dépendante du temps, en prenant en compte les questionnaires de 1995 (Q4), 2000 (Q6) et 2002 (Q7). Une première méthode a consisté à considérer une femme comme « exposée » uniquement pendant la

durée du suivi où elle a déclaré prendre ce type de complément. Par exemple, si une femme déclarait la prise d'un complément alimentaire au questionnaire Q4 mais pas au questionnaire Q6, elle était considérée comme « exposée » entre les dates de réponse aux questionnaires Q4 et Q6, puis comme « non-exposée » entre les dates de réponse aux questionnaires Q6 et Q7, et ainsi de suite. Une deuxième méthode a été réalisée en considérant les **« non consommatrices »** et les **« consommatrices passées et actuelles »**. Dans cette méthode, lorsque la femme déclarait prendre un complément au questionnaire Q4, elle était considérée comme « exposée » et ce jusqu'à la fin du suivi. Etant donné la similarité des résultats obtenus, seuls les résultats issus de cette deuxième méthode seront présentés dans ce travail.

Dans un deuxième temps, nous avons estimé les associations entre la **consommation totale en nutriments** et le risque de cancers cutanés. Ces analyses sur la consommation totale ont été menées en considérant le complément alimentaire récolté en 1995 (analyse principale), ainsi qu'en dépendant du temps, selon les deux méthodes décrites ci-dessus (« Oui » *vs*. « Non » et « non consommatrices » *vs*. « consommatrices passées ou actuelles ») (données non présentées). Pour ces variables, nous avons testé la tendance linéaire en utilisant chaque tercile de l'apport en nutriments comme une variable continue dans nos modèles.

Ensuite, en utilisant des tests de Wald, nous avons testé les interactions potentielles entre la consommation de compléments alimentaires et le niveau d'UV dans le département de résidence, la zone d'habitation (nord, centre et sud) et le statut tabagique sur le risque de cancers cutanés. Nous avons également testé l'interaction entre la consommation de compléments alimentaires et l'apport alimentaire du même nutriment sur la survenue de cancers cutanés. Lorsqu'un test d'interaction était statistiquement significatif, des analyses stratifiées ont été réalisées.

Nous avons également mené plusieurs analyses complémentaires. Premièrement, grâce aux données de l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp, nous avons étudié le profil (pigmentaire et d'exposition solaire) des femmes selon leur niveau d'UV dans le département de résidence. Deuxièmement, afin de tester l'hypothèse d'un biais de causalité inverse, des analyses de sensibilité ont été effectuées en excluant les cas de cancers cutanés survenus dans les 5 années suivant le début du suivi. Les résultats obtenus étant similaires à ceux obtenus dans les analyses principales, ils ne seront pas présentés dans ce travail.

Données manquantes

Pour les variables d'exposition principale (compléments alimentaires), nous avons considéré que l'information était manquante lorsque la participante n'a répondu à aucune question du questionnaire.

Dans notre étude, toutes les variables d'ajustement avaient moins de 5 % de valeurs manquantes. Celles-ci ont été imputées à la valeur médiane dans la population étudiée, pour les variables quantitatives, ou à la valeur modale, pour les variables qualitatives.

3 Résultats

3.1 Caractéristiques de la population d'analyse

Parmi les 65 806 femmes incluses dans l'étude, 482 cas de mélanome, 1546 cas de CBC et 273 cas de CSC ont été déclarés sur la durée du suivi (de 1995 à 2008). La durée moyenne du suivi était de 11,3 ans. Dans notre population d'étude, les apports journaliers moyens des différents nutriments provenant de l'alimentation étaient de (moyenne (± DS)) : 1233,4 (± 1208,6) µg/j pour le rétinol, 4253,9 (± 1859,7) µg/j pour le bêta-carotène, 145,1 (± 64,2) mg/j pour la vitamine C, 2,6 (± 1,3) µg/j pour la vitamine D et 13,1 (± 5,1) mg/j pour la vitamine E.

Les fréquences de consommation des différents compléments alimentaires à chaque questionnaire de suivi (Q4, Q6 et Q7) sont présentées dans l'**Annexe 10**. Au début de l'étude en 1995 (Q4), 2,2 % des femmes ont déclaré avoir pris des compléments en bêta-carotène, 3,4 % en vitamine A, 5,8 % en vitamine C, 3,2 % en vitamine D et 5,3 % en vitamine E. Nous constatons qu'il y a une augmentation de la fréquence de consommation au cours des différents questionnaires, quel que soit le type de compléments.

Dans notre étude, les cas de cancers cutanés avaient plus tendance à avoir une sensibilité élevée de la peau au soleil, un nombre élevé de nævi et de taches de rousseur et une peau claire par rapport aux femmes n'ayant pas été diagnostiquées d'un cancer cutané (**Tableau 34**). Tandis que les cas de mélanome et de CBC avaient plus tendance à avoir les cheveux blonds ou roux, les cas de CSC avaient plus tendance à avoir des cheveux roux ou châtains, par rapport aux non-cas. Les cas de cancers cutanés avaient également plus tendance à avoir un niveau d'études élevé, un IMC faible, à être non-fumeuses, et à avoir des antécédents familiaux de cancers cutanés.

Par ailleurs, tandis que les cas de mélanome avaient plus tendance à consommer des compléments en vitamine C, les cas de CBC avaient plus tendance à consommer des compléments en vitamines A et E, et les cas de CSC des compléments en vitamine E, comparés aux non-cas (**Tableau 35**). Il n'y avait pas d'autres différences significatives de consommation de compléments alimentaires selon le statut cas/non-cas des différents types de cancers cutanés.

Tableau 34 : Caractéristiques de la population d'étude selon le statut cas et non-cas de cancers cutanés, cohorte E3N (N = 65 806)

	Mélanome			CBC			CSC		
	Cas (%) (n = 482)	Non-cas (%) (n = 65 324)	p-valeur	Cas (%) (n = 1546)	Non-cas (%) (n = 64 249)	p-valeur	Cas (%) (n = 273)	Non-cas (%) (n = 65 533)	p-valeur
Sensibilité de la peau au soleil			<0,001			<0,001			<0,001
Élevée	185 (38,3)	18 118 (27,7)		492 (31,8)	17 805 (27,7)		107 (39,1)	18 196 (27,7)	
Modérée	228 (47,3)	32 344 (49,5)		794 (51,3)	31 774 (49,4)		131 (47,9)	32 441 (49,5)	
Faible	69 (14,3)	14 862 (22,7)		260 (16,8)	14 670 (22,8)		35 (12,8)	14 896 (22,7)	
Nombre de nævi			<0,001			<0,001			<0,001
Beaucoup	116 (24,1)	6933 (10,6)		241 (15,6)	6807 (10,6)		39 (14,2)	7010 (10,7)	
Quelques-uns	222 (46,0)	28 253 (43,2)		747 (48,3)	27 723 (43,1)		101 (37,0)	28 374 (43,3)	
Peu/Aucun	144 (29,8)	30 138 (46,1)		558 (36,1)	29 719 (46,2)		133 (48,7)	30 149 (46,0)	
Nombre de taches de rousseur			<0,001			<0,001			<0,001
Beaucoup	43 (9,1)	3254 (5,1)		126 (8,4)	3170 (5,0)		43 (15,9)	3254 (5,1)	
Quelques-unes	183 (38,7)	18 792 (29,5)		515 (34,3)	18455 (29,5)		105 (39,0)	18 870 (29,5)	
Peu	119 (25,2)	15 766 (24,8)		372 (24,8)	15511 (24,8)		54 (20,0)	15 831 (24,8)	
Aucune	128 (27,0)	25 751 (40,5)		486 (32,4)	25390 (40,6)		67 (24,9)	25 812 (40,4)	
Couleur de la peau			<0,001			<0,001			<0,001
Albinos/Laiteuse/Claire	353 (73,2)	38 601 (59,1)		1004 (64,9)	37 940 (59,0)		208 (76,1)	38 746 (59,1)	
Mate/Brune/Noire	129 (26,7)	26 723 (40,9)		542 (35,0)	26 309 (40,9)		65 (23,8)	26 787 (40,8)	
Couleur des cheveux			<0,001			<0,001			<0,001
Roux	19 (3,9)	1053 (1,6)		37 (2,4)	1035 (1,6)		10 (3,6)	1062 (1,6)	
Blond/Albinos	83 (17,2)	6507 (9,9)		178 (11,5)	6412 (9,9)		22 (8,0)	6568 (10,0)	
Châtain	291 (60,4)	39 426 (60,3)		948 (61,3)	38 761 (60,3)		10 (66,6)	39 535 (60,3)	
Brun/Noir	89 (18,4)	18 338 (28,1)		948 (24,7)	18 041 (28,0)		59 (21,6)	18 368 (28,0)	
Niveau d'études (années)			0,80			<0,001			<0,001
<12	65 (13,5)	9497 (14,5)		183 (11,8)	9378 (14,6)		26 (9,5)	9536 (14,5)	
12-15	248 (51,4)	33 279 (50,9)		782 (50,6)	32 742 (50,9)		145 (53,1)	33 382 (50,9)	
≥15	169 (35,0)	22 548 (34,5)		581 (37,6)	22 129 (34,4)		102 (37,3)	22 615 (34,5)	

Tableau 34 : Caractéristiques de la population d'étude selon le statut cas et non-cas de cancers cutanés, cohorte E3N (N = 65 806)

	Mélanome			CBC			CSC		
	Cas (%) (n = 482)	**Non-cas (%) (n = 65 324)**	**p-valeur**	**Cas (%) (n = 1546)**	**Non-cas (%) (n = 64 249)**	**p-valeur**	**Cas (%) (n = 273)**	**Non-cas (%) (n = 65 533)**	**p-valeur**
IMC (kg/m²)			<0,001			<0,001			<0,001
<18,5	137 (28,4)	3624 (5,5)		380 (24,5)	3376 (5,2)		73 (26,7)	3688 (5,6)	
18,5-24,9	260 (53,9)	46 418 (71,0)		948 (61,3)	45 724 (71,1)		159 (58,2)	46 519 (70,9)	
25-30	67 (13,9)	12 406 (18,9)		181 (11,7)	12 292 (19,1)		35 (12,8)	12 438 (18,9)	
>30	18 (3,7)	2876 (4,4)		37 (2,3)	2857 (4,4)		6 (2,2)	2888 (4,4)	
Statut tabagique			<0,001			<0,001			<0,001
Non-fumeuse	316 (65,5)	35 335 (54,0)		997 (64,4)	34 648 (53,9)		183 (67,0)	35 468 (54,1)	
Ex-fumeuse	121 (25,1)	22 678 (34,7)		442 (28,5)	22 354 (34,7)		69 (25,2)	22 730 (34,6)	
Fumeuse	45 (9,34)	7311 (11,1)		107 (6,9)	7247 (11,2)		21 (7,6)	7335 (11,1)	
Activité physique (METs-h)			<0,001			<0,001			<0,001
<10	160 (33,2)	15 781 (24,1)		464 (30,0)	15 472 (24,0)		75 (24,4)	15 866 (24,2)	
10-20	90 (18,6)	16 142 (24,7)		359 (23,2)	15 472 (24,7)		50 (18,3)	16 182 (24,6)	
>20	232 (48,1)	33 401 (51,1)		723 (46,7)	32 906 (51,2)		148 (54,2)	33 485 (51,1)	
Antécédents familiaux de cancers cutanés			0,30			<0,001			<0,001
Non	474 (98,3)	64 589 (98,8)		1509 (97,6)	63 545 (98,9)		260 (95,2)	64 803 (98,8)	
Oui	8 (1,6)	735 (1,1)		37 (2,3)	704 (1,1)		13 (4,7)	730 (1,1)	

Tableau 35 : Description de la consommation de compléments alimentaires (en 1995) selon le statut cas et non-cas de cancers cutanés, cohorte E3N (N = 65 806)[a]

	Mélanome			CBC			CSC		
	Cas (%) (n = 482)	Non-cas (%) (n = 65 324)	p-valeur	Cas (%) (n = 1546)	Non-cas (%) (n = 64 249)	p-valeur	Cas (%) (n = 273)	Non-cas (%) (n = 65 533)	p-valeur
Bêta-carotène			0,08			0,99			0,16
Non	347 (96,4)	63 308 (97,7)		1217 (97,7)	62431 (97,7)		211 (96,3)	63444 (97,7)	
Oui	13 (3,6)	1451 (2,3)		28 (2,3)	1435 (2,3)		8 (3,65)	1456 (2,3)	
Vitamine A			0,10			0,02			0,09
Non	342 (95,0)	62 542 (96,5)		1188 (95,4)	61688 (96,6)		207 (94,5)	62677 (96,6)	
Oui	18 (5,0)	2217 (3,5)		57 (4,6)	2178 (3,4)		12 (5,5)	2223 (3,4)	
Vitamine C			0,02			0,55			0,41
Non	329 (91,4)	60966 (94,2)		1167 (93,7)	60120 (94,1)		209 (95,4)	61086 (94,1)	
Oui	31 (8,6)	3793 (5,8)		78 (6,3)	3746 (5,9)		10 (4,6)	3814 (5,9)	
Vitamine D			0,88			0,40			0,25
Non	348 (96,7)	62685 (96,8)		1200 (96,4)	61826 (96,8)		209 (95,4)	62824 (96,8)	
Oui	12 (3,3)	2075 (3,3)		45 (3,6)	2041 (3,2)		10 (4,6)	2077 (3,2)	
Vitamine E			0,88			0,02			0,005
Non	340 (94,6)	61269 (94,6)		1159 (93,1)	60442 (94,6)		198 (90,4)	61411 (94,6)	
Oui	20 (5,5)	3490 (5,4)		86 (6,9)	3424 (5,4)		21 (9,6)	3489 (5,4)	

[a]Il y avait 687 données manquantes pour la consommation de compléments alimentaires (dont 122 cas de mélanomes, 301 cas de CBC et 54 cas de CSC).

3.2 Associations entre la consommation de compléments alimentaires et le risque de cancers cutanés

Les résultats des associations entre la consommation de compléments alimentaires et le risque des différents types de cancers cutanés issus des modèles de Cox sont présentés dans le **Tableau 36**.

Nos résultats ne montrent aucune association statistiquement significative entre la consommation de compléments en **bêta-carotène** et le risque des trois types de cancers cutanés. Cependant, par rapport au 1er tercile d'apport alimentaire en bêta-carotène, les utilisatrices de compléments en bêta-carotène avaient un risque augmenté de mélanome (HR = 1,80, IC 95% = 1,01-3,21 ; p_{tend} = 0,37), bien que cette association ne soit plus significative après ajustement sur les principaux facteurs de risque de cancers cutanés (modèle 2) et sur les autres facteurs (modèle 3). Aucune association n'a été observée avec le risque de CBC ou de CSC.

Nous n'avons observé aucune association entre la consommation de **vitamine A**, sous forme de complément uniquement ou totale, et le risque de mélanome ou de CSC. Néanmoins, il y avait une augmentation du risque de CBC associée à la consommation de compléments en vitamine A dans le modèle 1 (HR = 1,35, IC 95% = 1,03-1,76) mais pas dans les deux autres modèles. Une augmentation du risque de CBC chez les utilisatrices de compléments en vitamine A, comparées à celles qui sont dans le 1er tercile d'apport alimentaire en rétinol, a également été observée dans le modèle 1 (HR = 1,36, IC 95% = 1,03-1,80, p_{tend} = 0,22).

Lorsque la consommation de compléments en **équivalent rétinol** était considérée (en regroupant les compléments en bêta-carotène et en vitamine A), il y avait une augmentation du risque de CSC dans les modèles ajustés sur l'âge (modèle 1 : HR = 1,74, IC 95% = 1,06-2,85) et sur les principaux facteurs de risque de cancers cutanés (modèle 2 : HR = 1,67, IC 95% = 1,02-2,76), mais pas dans le modèle 3. Concernant la consommation d'**équivalent rétinol total** (estimée en additionnant l'apport alimentaire en rétinol et en bêta-carotène après application du coefficient d'équivalence, et sous forme de compléments), nous avons observé une diminution du risque de mélanome dans le 2ème tercile de consommation alimentaire en équivalent rétinol total (HR= 0,73, IC 95% = 0,55-0,97) ainsi qu'une diminution du risque de CSC avec la consommation alimentaire en équivalent rétinol total (HR = 0,66, IC 95% = 0,46-0,94 pour le 2ème tercile et HR = 0,73, IC 95% = 0,52-1,02 pour le 3ème tercile, comparés au 1er tercile). En revanche, il y avait des associations positives (mais non statistiquement significatives) entre la consommation de compléments en équivalent rétinol (bêta-carotène et vitamine A) et le risque de mélanome et CSC. Aucune association n'a été observée entre la consommation en équivalent rétinol total et le risque de CBC.

La consommation de compléments en **vitamine C** était associée à une augmentation du risque de mélanome dans le modèle 1 (HR = 1,53, IC 95% = 1,06-2,21) mais pas dans les deux autres modèles, tandis qu'aucune association n'a été observée avec les carcinomes cutanés. Comparé au 1er tercile de consommation alimentaire de vitamine C, la consommation de compléments en vitamine C était associée à une augmentation du risque de mélanome dans le modèle 1 (HR = 1,56, IC 95% = 1,04-2,33 ; p_{tend} = 0,11) mais pas dans les deux autres modèles. En revanche, aucune association n'a été observée avec le risque de CBC ou de CSC.

Nous n'avons observé aucune association statistiquement significative entre la consommation de compléments en **vitamine D** et le risque des trois types de cancers cutanés.

Bien qu'aucune association n'ait été observée entre la consommation de compléments en **vitamine E** et le risque de mélanome, la consommation de compléments en vitamine E était associée à une augmentation du risque de CBC dans les modèles 1 (HR = 1,30, IC 95% = 1,05-1,62) et 2 (HR = 1,26, IC 95% = 1,01-1,57), et du risque de CSC dans les 3 modèles (modèle 3 : HR = 1,62, IC 95% = 1,03-2,54). Ces associations disparaîssaient lorsque la consommation totale de vitamine E était considérée.

Lorsque nous avons considéré la consommation de compléments alimentaires en dépendant du temps (**« non consommatrices » *vs*. « consommatrices passées ou actuelles »),** nous n'avons observé aucune association entre les différents types de compléments alimentaires et les trois types de cancers cutanés (**Annexe 11**). En effet, les associations entre la consommation de compléments en vitamines A et E et le risque de CBC ainsi qu'entre les compléments en vitamine C et le risque de mélanome n'étaient plus statistiquement significatives dans ces analyses. En revanche, l'association entre la consommation de compléments en vitamine E et le risque de CSC était statistquement significative dans le modèle 1 (HR = 1,49, IC 95% = 1,01-2,20).

Tableau 36 : HR (IC 95 %) des associations entre la consommation de compléments alimentaires et le risque de cancers cutanés, cohorte E3N (suivi 1995 – 2008, N = 65 806)

	Mélanome			CBC			CSC		
	Modèle 1	**Modèle 2**	**Modèle 3**	**Modèle 1**	**Modèle 2**	**Modèle 3**	**Modèle 1**	**Modèle 2**	**Modèle 3**
Compléments en bêta-carotène									
Non	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Oui	1,66 (0,95-2,88)	1,51 (0,87-2,64)	1,48 (0,85-2,57)	1,02 (0,70-1,49)	0,97 (0,67-1,41)	0,93 (0,64-1,35)	1,73 (0,85-3,51)	1,63 (0,80-3,30)	1,48 (0,73-3,00)
Bêta-carotène total									
Tercile 1	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Tercile 2	1,21 (0,93-1,58)	1,19 (0,91-1,56)	1,17 (0,90-1,53)	1,00 (0,87-1,16)	1,00 (0,86-1,15)	0,99 (0,86-1,15)	1,27 (0,90-1,79)	1,26 (0,90-1,79)	1,23 (0,87-1,77)
Tectile 3	1,04 (0,79-1,37)	1,04 (0,79-1,37)	1,01 (0,77-1,34)	0,98 (0,85-1,13)	0,99 (0,85-1,14)	1,00 (0,87-1,16)	1,04 (0,73-1,49)	1,05 (0,73-1,50)	1,04 (0,73-1,49)
Complément	**1,80 (1,01-3,21)**	1,63 (0,91-2,91)	1,57 (0,88-2,81)	1,00 (0,68-1,47)	0,96 (0,65-1,41)	0,92 (0,63-1,36)	1,87 (0,89-3,93)	1,74 (0,83-3,67)	1,60 (0,76-3,37)
P_{tend}	0,37	0,44	0,57	0,87	0,82	0,93	0,49	0,52	0,58
Compléments en vitamine A									
Non	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Oui	1,50 (0,93-2,40)	1,39 (0,87-2,24)	1,36 (0,85-2,20)	**1,35 (1,03-1,76)**	1,30 (0,99-1,70)	1,25 (0,95-1,63)	1,64 (0,91-2,93)	1,56 (0,87-2,79)	1,42 (0,79-2,55)
Vitamine A totale									
Tercile 1	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Tercile 2	0,81 (0,62-1,06)	0,81 (0,62-1,06)	0,81 (0,62-1,06)	1,05 (0,90-1,21)	1,04 (0,90-1,21)	1,07 (0,92-1,23)	0,88 (0,63-1,23)	0,87 (0,62-1,22)	0,90 (0,64-1,26)
Tectile 3	0,87 (0,67-1,12)	0,85 (0,66-1,11)	0,85 (0,65-1,10)	1,02 (0,89-1,18)	1,02 (0,88-1,18)	1,07 (0,93-1,24)	0,81 (0,57-1,14)	0,80 (0,57-1,12)	0,83 (0,59-1,18)
Complément	1,34 (0,81-2,20)	1,23 (0,75-2,03)	1,21 (0,74-1,99)	**1,36 (1,03-1,80)**	1,31 (0,99-1,74)	1,30 (0,98-1,72)	1,45 (0,78-2,67)	1,35 (0,74-2,50)	1,30 (0,70-2,40)
P_{tend}	0,78	0,63	0,58	0,22	0,3	0,12	0,68	0,58	0,71
Compléments en équivalent rétinol[a]									
Non	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Oui	1,46 (0,97-2,21)	1,38 (0,91-2,10)	1,36 (0,89-2,06)	1,20 (0,95-1,54)	1,16 (0,91-1,48)	1,11 (0,86-1,42)	**1,74 (1,06-2,85)**	**1,67 (1,02-2,76)**	1,53 (0,93-2,52)
Équivalent rétinol total[b]									
Tercile 1	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Tercile 2	**0,74 (0,56-0,97)**	**0,74 (0,56-0,98)**	**0,73 (0,55-0,97)**	0,94 (0,81-1,09)	0,94 (0,81-1,09)	0,96 (0,83-1,11)	**0,67 (0,47-0,95)**	**0,65 (0,46-0,93)**	**0,66 (0,46-0,94)**
Tectile 3	0,90 (0,69-1,17)	0,91 (0,70-1,18)	0,89 (0,68-1,16)	1,02 (0,88-1,18)	1,02 (0,88-1,17)	1,07 (0,92-1,24)	**0,71 (0,50-0,99)**	**0,70 (0,50-0,99)**	0,73 (0,52-1,02)
Complément[+]	1,29 (0,83-2,00)	1,22 (0,78-1,89)	1,18 (0,76-1,84)	1,18 (0,91-1,52)	1,13 (0,87-1,47)	1,11 (0,71-2,01)	1,35 (0,80-2,28)	1,28 (0,76-2,17)	1,22 (0,72-2,07)
P_{tend}	0,84	0,91	0,98	0,31	0,45	0,22	0,42	0,39	0,45

Tableau 36 : HR (IC 95 %) des associations entre la consommation de compléments alimentaires et le risque de cancers cutanés, cohorte E3N (suivi 1995 – 2008, N = 65 806)

	Mélanome			CBC			CSC		
	Modèle 1	**Modèle 2**	**Modèle 3**	**Modèle 1**	**Modèle 2**	**Modèle 3**	**Modèle 1**	**Modèle 2**	**Modèle 3**
Compléments en vitamine C									
Non	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Oui	**1,53 (1,06-2,21)**	1,45 (0,99-2,09)	1,41 (0,97-2,04)	1,10 (0,87-1,38)	1,06 (0,84-1,34)	1,02 (0,81-1,29)	0,80 (0,41-1,50)	0,77 (0,41-1,45)	0,71 (0,37-1,34)
Vitamine C totale									
Tercile 1	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Tercile 2	0,97 (0,73-1,28)	0,96 (0,73-1,27)	0,94 (0,71-1,24)	1,02 (0,88-1,17)	1,01 (0,87-1,17)	1,01 (0,87-1,16)	0,89 (0,63-1,27)	0,90 (0,63-1,27)	0,86 (0,61-1,23)
Tectile 3	1,07 (0,81-1,40)	1,06 (0,81-1,39)	1,02 (0,78-1,34)	0,99 (0,86-1,16)	0,99 (0,86-1,15)	1,00 (0,86-1,16)	1,03 (0,74-1,44)	1,06 (0,75-1,47)	1,03 (0,73-1,45)
Complément	**1,56 (1,04-2,33)**	1,46 (0,98-2,19)	1,40 (0,94-2,10)	1,09 (0,85-1,39)	1,05 (0,82-1,34)	1,02 (0,80-1,31)	0,76 (0,39-1,49)	0,74 (0,38-1,44)	0,68 (0,35-1,33)
P_{tend}	0,11	0,15	0,25	0,77	0,87	0,88	0,85	0,87	0,71
Compléments en vitamine D									
Non	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Oui	1,05 (0,59-1,86)	0,98 (0,55-1,75)	0,98 (0,55-1,74)	1,08 (0,80-1,46)	1,02 (0,785-1,37)	1,05 (0,78-1,42)	1,22 (0,64-2,30)	1,14 (0,60-2,15)	1,14 (0,60-2,15)
Vitamine D totale									
Tercile 1	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Tercile 2	1,29 (0,98-1,68)	1,26 (0,96-1,64)	1,24 (0,95-1,63)	1,10 (0,95-1,27)	1,09 (0,94-1,25)	1,10 (0,95-1,27)	1,24 (0,88-1,75)	1,22 (0,87-1,72)	1,23 (0,87-1,74)
Tectile 3	1,17 (0,89-1,54)	1,13 (0,86-1,49)	1,11 (0,84-1,46)	1,00 (0,86-1,16)	0,98 (0,85-1,14)	1,02 (0,88-1,18)	1,14 (0,81-1,62)	1,11 (0,78-1,57)	1,14 (0,80-1,62)
Complément	1,20 (0,66-2,19)	1,11 (0,61-2,02)	1,10 (0,60-2,01)	1,11 (0,81-1,51)	1,06 (0,77-1,44)	1,05 (0,77-1,43)	1,35 (0,69-2,64)	1,28 (0,66-2,50)	1,29 (0,65-2,51)
P_{tend}	0,29	0,45	0,54	0,80	0,90	0,76	0,34	0,46	0,38
Compléments en vitamine E									
Non	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Oui	1,03 (0,66-1,62)	0,98 (0,62-1,54)	0,96 (0,61-1,51)	**1,30 (1,05-1,62)**	**1,26 (1,01-1,57)**	1,21 (0,97-1,50)	**1,82 (1,16-2,86)**	**1,75 (1,12-2,75)**	**1,62 (1,03-2,54)**
Vitamine E totale									
Tercile 1	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Tercile 2	1,12 (0,86-1,47)	1,11 (0,85-1,46)	1,10 (0,84-1,45)	0,94 (0,81-1,08)	0,93 (0,80-1,08)	0,94 (0,81-1,09)	0,89 (0,63-1,26)	0,88 (0,63-1,25)	0,89 (0,63-1,26)
Tectile 3	0,99 (0,76-1,31)	0,99 (0,75-1,30)	0,98 (0,74-1,29)	0,90 (0,78-1,04)	0,90 (0,78-1,04)	0,93 (0,81-1,08)	0,78 (0,55-1,11)	0,77 (0,54-1,09)	0,80 (0,56-1,14)
Complément	1,08 (0,66-1,74)	1,01 (0,62-1,63)	0,99 (0,61-1,60)	1,21 (0,96-1,54)	1,17 (0,93-1,48)	1,15 (0,91-1,45)	1,60 (0,99-2,61)	1,52 (0,93-2,48)	1,46 (0,90-2,38)
P_{tend}	0,97	0,88	0,80	0,97	0,81	0,94	0,87	0,99	0,90

Tableau 36 : HR (IC 95 %) des associations entre la consommation de compléments alimentaires et le risque de cancers cutanés, cohorte E3N (suivi 1995 – 2008, N = 65 806)

	Mélanome			CBC			CSC		
	Modèle 1	**Modèle 2**	**Modèle 3**	**Modèle 1**	**Modèle 2**	**Modèle 3**	**Modèle 1**	**Modèle 2**	**Modèle 3**

Modèle 1 : Ajusté sur l'âge.

Modèle 2 : Ajusté sur l'âge, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur, la couleur de la peau et des cheveux, les antécédents familiaux de cancers cutanés et les doses UV dans les départements de naissance et résidence.

Modèle 3 : Ajusté sur les facteurs du modèle 2 et sur le niveau d'études, le statut tabagique, l'IMC et l'activité physique.

[a]Estimé en regroupant les compléments en bêta-carotène et en vitamine A.

[b]Estimé en additionnant l'apport alimentaire en rétinol et en bêta-carotène après application du coefficient d'équivalence.

3.3 Études d'interaction

Dans le cadre de cette étude, nous avons testé diverses interactions potentielles. Tandis qu'il n'y avait pas d'interaction entre la consommation des différents compléments alimentaires et le statut tabagique ou la zone d'habitation vis-à-vis de la survenue de cancers cutanés, il y avait une interaction entre la consommation totale de bêta-carotène et le niveau d'UV dans le département de résidence vis-à-vis de la survenue de mélanome ($p_{interaction}$ = 0,02). Il y avait une interaction similaire avec la consommation totale de vitamine C ($p_{interaction}$ = 0,01).

En effet, lorsque les résultats étaient stratifiés selon les terciles du niveau d'UV du département de résidence, nous avons observé une association positive entre la consommation totale de bêta-carotène et le risque de mélanome dans le 1er tercile du niveau d'UV (HR = 2,70, IC 95% = 1,04-7,05 pour la consommation de compléments ; p_{tend} = 0,02). De même, la consommation totale de vitamine C était associée à un risque accru de mélanome dès le deuxième tercile (HR = 2,47, IC 95% = 1,23-4,96 pour la consommation de compléments ; p_{tend} = 0,003) (**Tableau 37**).

Tableau 37 : HR (IC 95 %) de l'association entre la consommation totale de bêta-carotène et de vitamine C et le risque de mélanome selon le niveau d'UV dans le département de résidence, cohorte E3N

	Mélanome			
	HR (IC à 95%)[a]	**HR (IC à 95%)[a]**	**HR (IC à 95%)[a]**	***P*interaction**
	Niveau d'UV dans le département de résidence à Q3			
	Tercile 1	**Tercile 2**	**Tercile 3**	
Bêta-carotène total				**0,02**
Tercile 1	1,00	1,00	1,00	
Tercile 2	**2,03 (1,27-3,25)**	0,65 (0,40-1,07)	1,10 (0,70-1,72)	
Tercile 3	**1,69 (1,03-2,75)**	0,71 (0,43-1,18)	0,84 (0,53-1,34)	
Complément	**2,70 (1,04-7,05)**	1,70 (0,67-4,37)	0,82 (0,25-2,67)	
P_{tend}	**0,02**	0,54	0,39	
Vitamine C totale				**0,01**
Tercile 1	1,00	1,00	1,00	
Tercile 2	**1,69 (1,02-2,81)**	0,60 (0,35-1,01)	0,78 (0,50-1,23)	
Tercile 3	**1,95 (1,18-3,21)**	0,70 (0,42-1,17)	0,75 (0,48-1,17)	
Complément	**2,47 (1,23-4,96)**	1,41 (0,69-2,85)	0,85 (0,41-1,77)	
P_{tend}	**0,003**	0,83	0,31	

[a]Ajusté sur l'âge, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur, la couleur de la peau et des cheveux, les antécédents familiaux de cancers cutanés, la dose UV dans le département de naissance, le niveau d'études, le statut tabagique, l'IMC et l'activité physique.

Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que les femmes se trouvant dans le 1er tercile du niveau résidentiel d'UV, c'est-à-dire résidant dans des zones moins ensoleillées au moment de la réponse au questionnaire Q3, pourraient en contrepartie avoir des expositions solaires recréationnelles plus élevées et des profils pigmentaires plus clairs que celles se trouvant dans les 2ème et 3ème terciles de niveaux d'UV. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons utilisé les données de l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp, contenant des données plus précises sur les niveaux d'exposition solaire résidentielle et recréationnelle, afin d'explorer les profils d'exposition solaire et pigmentaires des femmes selon le tercile du niveau d'UV du département de résidence à Q3 mesuré dans la cohorte.

Nous avons observé que les femmes classées dans le 1er tercile de niveau d'UV dans la cohorte avaient plus tendance à avoir une pigmentation claire (couleur de la peau et des yeux plus claire, sensibilité au soleil élevée), à avoir déjà utilisé des lampes UV et à avoir des antécédents familiaux de cancers cutanés. Elles avaient également plus tendance à être classées dans le 1er tercile des nombres d'heures d'exposition solaire totale et résidentielle, par rapport aux femmes classées dans les 2ème et 3ème terciles (**Annexe 12**).

Il y avait également une interaction statistiquement significative entre la consommation de compléments en vitamine A et les apports alimentaires en rétinol sur la survenue de CSC ($p_{interaction}$ = 0,04). En effet, après stratification, nous avons observé une association positive entre la consommation de compléments en vitamine A et le risque de CSC (HR = 3,20, IC 95% = 1,45-7,01) dans le 3ème tercile des apports alimentaires en vitamine A (**Tableau 38**). De même, il y avait une association positive entre la consommation de compléments en équivalent rétinol total (bêta-carotène et vitamine A) et le risque de CSC dans le 3ème tercile des apports alimentaires en équivalent rétinol total (HR = 3,92, IC 95% = 2,09-7,34) ($p_{interaction}$ = 0,03), alors que des associations inverses (mais non statistiquement significatives) étaient observées dans les 1ers terciles de consommation.

Tableau 38 : HR (IC 95 %) de l'association entre la consommation de compléments en vitamine A et équivalent rétinol (bêta-carotène et vitamine A) et le risque de CSC selon l'apport alimentaire en vitamine A et en équivalent rétinol total, cohorte E3N

		CSC			
		HR (IC à 95%)[a]	**HR (IC à 95%)[a]**	**HR (IC à 95%)[a]**	***P*interaction**
		Apport en rétinol			
		Tercile 1	**Tercile 2**	**Tercile 3**	**0,04**
Compléments en vitamine A					
	Non	1,00	1,00	1,00	
	Oui	0,61 (0,15-2,48)	1,23 (0,38-3,95)	**3,20 (1,45-7,01)**	
		Apport en équivalent rétinol total[b]			
		Tercile 1	**Tercile 2**	**Tercile 3**	
Compléments en équivalent rétinol[c]					**0,03**
	Non	1,00	1,00	1,00	
	Oui	0,45 (0,11-1,84)	0,60 (0,15-2,50)	**3,92 (2,09-7,34)**	

[a]Ajusté sur l'âge, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur, la couleur de la peau et des cheveux, les antécédents familiaux de cancers cutanés, les doses UV dans les départements de naissance et résidence, le niveau d'études, le statut tabagique, l'IMC et l'activité physique.
[b]Estimé en additionnant l'apport alimentaire en rétinol et en bêta-carotène après application du coefficient d'équivalence.
[c]Estimé en regroupant les compléments en bêta-carotène et en vitamine A.

4 Discussion

4.1 Résultats principaux

Dans cette étude de cohorte prospective auprès de femmes françaises, nous avons observé des associations positives entre la consommation de compléments en vitamine C et le risque de mélanome, entre la consommation de compléments en vitamines A et E et le risque de CBC et entre la consommation de compléments en équivalent rétinol (bêta-carotène et vitamine A) et en vitamine E et le risque de CSC. Néanmoins, après ajustement sur les facteurs de risque connus de cancer cutané et sur d'autres facteurs de confusion potentiels, seule l'association entre la consommation de compléments en vitamine E et le risque de CSC restait statistiquement significative. Il n'y avait pas d'association entre la consommation totale des différents nutriments et le risque de cancers cutanés. Par ailleurs, nous avons observé une association positive entre la consommation de compléments en bêta-carotène et en vitamine C et le risque de mélanome dans le tercile le plus faible de niveau d'UV, ainsi qu'une association positive entre la consommation de compléments en vitamine A, ou en équivalent rétinol (bêta-carotène et vitamine A) et le risque de CSC dans le 3ème tercile des apports alimentaires en vitamine A, ou en équivalent rétinol total.

4.2 Confrontation à la littérature

Bêta-carotène

À l'heure actuelle, les études disponibles ne fournissent aucune preuve évidente d'un effet bénéfique des caroténoïdes, et en particulier du bêta-carotène, sur la survenue de cancers cutanés. En effet, la plupart des études épidémiologiques n'ont pas observé d'association entre la consommation de compléments en bêta-carotène (198–201,225,373), les apports alimentaires en bêta-carotène (208,374–376) ou des taux sanguins circulants de bêta-carotène (224,373,377,378) et le risque de cancers cutanés. Une méta-analyse portant sur 9 essais randomisés n'a montré aucune association entre la supplémentation en bêta-carotène et le risque de mélanome (RR = 0,98, IC 95% = 0,65-1,46), de carcinomes cutanés (RR = 0,99, IC 95% = 0,93–1,05) ou de tous types de cancer (RR = 1,01, IC 95% = 0,98-1,04) (206), ce qui concorde avec l'absence d'association entre la consommation de compléments en bêta-carotène et le risque de cancers cutanés dans notre étude.

Par ailleurs, plusieurs études ont rapporté que chez les sujets exposés à des cancérogènes tels que le tabac, la consommation de compléments en bêta-carotène était associée à un risque augmenté de cancer du poumon, suggérant ainsi que le bêta-carotène pouvait agir comme pro-oxydant en présence de certains carcinogènes (38,39). De manière similaire à l'étude sur les compléments solaires (Chapitre V, sous-objectif 1), nous avons émis l'hypothèse d'une interaction potentielle entre l'utilisation des compléments en bêta-carotène et l'exposition solaire sur le risque de cancers cutanés, ce qui n'a jamais été exploré à ce jour. Contrairement à nos attentes, nos résultats suggèrent une augmentation du risque de mélanome associée à la consommation de compléments en bêta-carotène dans le tercile le plus faible de niveau d'UV dans le département de résidence. Ici aussi, il est possible que l'exposition solaire récréationnelle, facteur de risque majeur de cancer cutané, puisse masquer l'effet potentiel de ces compléments dans la strate la plus élevée de niveau d'UV dans le département de résidence.

Vitamine A

Plusieurs études ont suggéré qu'il n'y avait pas d'effet protecteur de la vitamine A sur le risque de cancers cutanés (194,196). En effet, une méta-analyse sur la consommation de compléments en vitamine A et le risque de cancers cutanés n'a pas pu mettre en évidence d'association statistiquement significative (RR = 0,56, IC 95% = 0,26-1,20) (204). Néanmoins, d'autres études suggèrent un effet protecteur de la vitamine A, notamment vis-à-vis du risque de mélanome : en effet, une association inverse a été rapportée dans une étude cas-témoin (191), et une étude prospective récente a mis en évidence une diminution du risque de mélanome chez les femmes prenant des compléments alimentaires en rétinol (194). De plus, une autre méta-analyse, basée sur 3328 cas de mélanome et 233 295 non-cas, a montré une diminution du risque de mélanome avec l'apport total en équivalent rétinol (RR = 0,80, IC 95% = 0,69-0,92), mais pas en vitamine A (RR = 0,86, IC 95% = 0,59-1,25) ou en bêta-carotène (RR = 0,87, IC 95% = 0,62-1,20) (222), ce qui concorde avec nos résultats d'une association inverse entre apports alimentaires en équivalents rétinol totaux et risque de mélanome dans notre étude.

Par ailleurs, bien que le risque de CSC ne semble pas associé à la supplémentation en vitamine A dans la littérature (196,374), nous avons observé une association positive entre la consommation de compléments alimentaires en équivalent rétinol total et le risque de CSC. De plus, cette augmentation du risque semblait limitée aux femmes ayant une consommation élevée en équivalent rétinol total, alors qu'une association inverse était observée chez celles qui avaient une consommation faible, suggérant un potentiel effet-seuil du rétinol sur le risque de cancers cutanés, en particulier de CSC. Plusieurs mécanismes pourraient être impliqués selon des études *in vitro* : la vitamine A pourrait devenir pro-oxydante lorsqu'elle est administrée à des doses élevées et ainsi augmenter les dommages oxydatifs de l'ADN, modifier la prolifération cellulaire et l'apoptose des cellules et ainsi favoriser la carcinogénèse cutanée (379).

Enfin, nos résultats d'une faible augmentation du risque de CBC avec l'utilisation de compléments en vitamine A concordent avec les résultats d'une étude américaine (OR = 1,16, IC 95% = 1,06-1,26) (376), bien qu'une étude européenne n'ait observé aucune association (380).

Vitamine C

Un rôle de chimio-prévention des cancers cutanés a été suggéré pour les aliments riches en vitamine C (61), car cette dernière pourrait inhiber la croissance et le potentiel métastatique du mélanome chez des souris (80,381). Cependant, les études épidémiologiques ayant porté sur la vitamine C ont montré des résultats divergents. En effet, une étude cas-témoin a observé un risque accru de mélanome chez les femmes ayant des concentrations plasmatiques élevées en vitamine C (208), et une étude de la *Nurses' Health Study* a suggéré une association positive entre la consommation alimentaire de vitamine C et le risque de mélanome (192). En revanche, deux études cas-témoin n'ont montré aucune association (208,382) et deux autres ont suggéré une légère diminution du risque (190,383). Ces études n'ont en revanche pas montré d'association avec la consommation totale (alimentaire et complémentaire) de vitamine C (190,192,208), ce qui concorde avec notre étude.

Néanmoins, plusieurs études ont suggéré des effets cancérigènes et phototoxiques des agrumes, naturellement riches en vitamine C ainsi qu'en furocoumarines[35] telles que les psoralènes. En effet, une analyse récente de la *Nurses' Health Study* et de la *Health Professionals Follow-Up Study* a montré une relation dose-effet positive entre la consommation globale d'agrumes et le risque de mélanome (HR de 1,10, 1,26, 1,27 et 1,36 pour des catégories croissantes de consommation d'agrumes, $p_{tend} < 0,001$) (384), confirmant les résultats d'une précédente étude (192). Les auteurs ont suggéré une interaction entre les furocoumarines et l'exposition aux UV, conduisant à la stimulation de la mélanogénèse (192,385). Ces interactions pourraient expliquer l'augmentation du risque de mélanome associée à la consommation totale de vitamine C dans notre étude, bien que cette augmentation de risque était limitée au 1er tercile du niveau d'UV dans le département de résidence. Des études détaillées focalisées sur la consommation d'aliments riches en vitamine C, comme les agrumes, aideraient à mieux comprendre les relations entre la vitamine C et le risque de mélanome.

Tandis que notre étude ne suggère aucune association entre la supplémentation en vitamine C et le risque de carcinomes cutanés, ces résultats concordent avec les précédentes études menées sur le CSC (196,374). En revanche, plusieurs études ont montré une association positive avec le risque de CBC (374,376).

Vitamine D

Les études ayant exploré les associations entre la consommation de vitamine D et le risque de cancers cutanés montrent des résultats divergents (**Tableau 39**). En effet, deux études cas-témoin ont suggéré un effet bénéfique de la vitamine D sur le risque de mélanome (190,386), et d'autres études ont montré une association inverse entre le taux de vitamine D et l'indice de Breslow au moment du diagnostic (387–390). Cependant, plusieurs études n'ont pas montré d'association entre la supplémentation en vitamine D et le risque de carcinomes cutanés (196,391) ou de mélanome (382,387,391–393). Deux études prospectives récentes (Danemark et Australie) ont même suggéré que des concentrations élevées de vitamine D pouvaient augmenter le risque de mélanome et de carcinomes cutanés (394,395).

Par ailleurs, une méta-analyse a rapporté une association positive entre les taux plasmatiques de vitamine D et le risque de carcinomes cutanés (RR = 1,64, IC 95% = 1,02-2,65) ; cependant, il n'y avait pas d'association entre l'apport alimentaire en vitamine D et le risque de carcinomes cutanés (RR = 1,03, IC 95% = 0,95-1,13) ou de mélanome (RR = 0,86, IC 95% = 0,63-1,13) (396), ce qui concorde avec les résultats d'une autre méta-analyse (397), et avec ceux de notre étude.

[35] Substances produites par certaines plantes et responsables de la photosensibilisation.

Tableau 39 : Principales études sur la consommation de vitamine D et le risque de cancers cutanés

Auteur, année	Design d'étude (pays)	Population d'étude	Résultats
Caini *et al*. 2014	Méta-analyse	1420 mélanomes et 2317 carcinomes cutanés	Taux plasmatiques de vitamine D (élevé *vs.* faible) : **Mélanome** : RR = 1,46 (0,60–3,53) **Carcinomes cutanés** : **RR = 1,64 (1,02–2,65)** Quintiles de consommation de vitamine D (le plus élevé *vs.* le plus faible) : **Mélanome** : RR = 0,86 (0,63–1,13) **Carcinomes cutanés** : RR = 1,03 (0,95–1,13)
Afzal *et al*. 2015	Etude de cohorte prospective (Danemark)	78 mélanomes, 590 carcinomes cutanés/ 10060 sujets Durée de suivi : 28 ans	Taux plasmatiques de vitamine D (tercile élevé *vs.* faible) : **Mélanome** : **HR = 6,30 (1,38–28,8)** **Carcinomes cutanés** : **HR = 4,02 (2,45–6,60)**
Van der Polds *et al*. 2013	Etude prospective (Australie)	17 mélanomes, 300 CBC, 176 CSC / 1174 sujets Durée de suivi : 11 ans	Taux sériques de vitamine D > 75nmol l^{-1} : **Mélanome :** OR = 2,71 (0,98–7,48), **p_{tend} = 0,05** **CBC :** OR = **1,51 (1,10–2,07), p_{tend} = 0,01** **CSC :** OR = 0,67 (0,44–1,03), p_{tend} = 0,07
Asgari *et al*. 2011	Etude cas-témoin (USA)	415 CSC/415 témoins	**CSC :** Compléments en vitamine D : OR = 0,78 (0,46-1,32)
Tang *et al*. 2011	Etude randomisée (USA)	*Women's Health Initiative* (WHI) (N = 36282) Durée de suivi : 7 ans	Supplémentation en calcium/vitamine D : **Mélanome :** HR = 0,86 (0,64-1,16) (**HR = 0,43 (0,21-0,90)** chez celles qui ont déclaré des antécédents de carcinomes cutanés) **Carcinomes cutanés :** HR = 1,02 (0,95-1,07)
Vinceti *et al*. 2011	Etude cas-témoin (Italie)	380 mélanomes /719 témoins Période d'étude : 2005-2006	**Mélanome** : Quintiles de consommation de vitamine D (le plus élevé *vs.* le plus faible) : **OR = 0,53 (0,31-0,88)**, **p_{tend} = 0,005**
Asgari *et al*. 2009	Etude de cohorte prospective (USA)	Etude VITAL 455 mélanomes/68611 sujets Période de suivi : 2000-2006	**Mélanome** : Quartiles de consommation de vitamine D (le plus élevé *vs.* le plus faible) : RR = 1,31 (0,94-1,82), **p_{tend} = 0,05** Apport moyen de supplémentation en vitamine D sur 10 ans (quartile le plus élevé *vs*. le plus faible) : RR = 1,13 (0,89-1,43) Apport alimentaire et supplémentaire : RR = 1,05 (0,79-1,40)
Vinceti *et al*. 2005	Etude cas-témoin (Italie)	59 mélanomes / 59 témoins Durée de suivi : 3 ans	**Mélanome** : Terciles de consommation de vitamine D (le plus élevé *vs.* le plus faible) : RR = 0,76 (0,23-2,50), p_{tend} = 0,35
Millen *et al*. 2004	Etude cas-témoin (USA)	502 mélanomes /565 témoins Période d'étude : 1991-1992	**Mélanome** : Apport alimentaire en vitamine D : **OR = 0,61 (0,40-0,95)**, **p_{tend} = 0,03** Apport total en vitamine D : OR = 0,66 (0,42-1,02), **p_{tend} = 0,04**

Tableau 39 : Principales études sur la consommation de vitamine D et le risque de cancers cutanés

Auteur, année	Design d'étude (pays)	Population d'étude	Résultats
Weinstock *et al*. 1992	Etude cas-témoin (USA)	165 mélanomes /209 témoins	**Mélanome** : Apport total en vitamine D : RR = 1,8 (0,9-3,5) Compléments en vitamine D : RR = 1,3 (0,8-2,2)

Vitamine E

Certaines études expérimentales ont suggéré un effet préventif de la vitamine E (398) sur le risque de cancers cutanés. En outre, d'autres études expérimentales ont également suggéré que l'administration topique et orale de vitamines C et E avait des propriétés anti-cancérigènes et photo-protectrices vis-à-vis de la peau (399–401) et qu'elle pourrait prévenir le développement de tumeurs malignes cutanées (402). En effet, la combinaison des vitamines C et E semble avoir un effet photo-protecteur considérable comparé à l'administration séparée de ces vitamines (401). Cependant, une étude expérimentale a également montré que les antioxydants, notamment la vitamine E, pouvaient augmenter le risque de métastase chez les souris atteintes de mélanome malin et également avoir des propriétés invasives pour les cellules humaines de mélanome (403). De plus, un essai d'intervention récent a constaté une augmentation du risque de cancer de la prostate de 17 % chez les hommes prenant des doses élevés de vitamine E (404).

Parmi les études épidémiologiques, une diminution du risque de mélanome a été décrite dans certaines études (190,223,375), mais pas dans d'autres (192,224,382,405), tandis qu'une étude a rapporté un risque accru de mélanome chez les femmes supplémentées en vitamine E, mais également chez les hommes ayant des taux plasmatiques élevés de vitamine E (208). Néanmoins, nos résultats ne suggèrent aucune association entre la consommation de compléments en vitamine E et le risque de mélanome.

En revanche, nos résultats suggèrent des associations positives entre ces compléments et les risques de CBC et de CSC. Ces résultats confirment ceux de deux précédentes études sur le CBC ; les études de cohorte prospectives américaine, la *Nurses' Health Study* (376), et australienne, *The Nambour Skin Cancer trial* (374), ont en effet montré une association positive entre la consommation totale de vitamine E et le risque de CBC (RR = 1,15, IC 95% = 1,06-1,26 et RR = 2,6, IC 95% = 1,1-6,3, respectivement), bien que d'autres études n'aient pas montré d'association (377,405). En revanche, contrairement à notre étude, plusieurs études ne suggèrent aucune association entre la supplémentation en vitamine E et le risque de CSC (196,374).

Comment les antioxidants peuvent accélérer l'apparition de cancers ?

Il a été suggéré que les radicaux libres, également appelés dérivés réactifs de l'oxygène (DRO, en anglais *reactive oxygen species*, ROS) puissent à la fois accélérer et retarder l'initiation et la progression du cancer (345). Ces résultats contradictoires s'expliquent par les multiples rôles que jouent les DRO dans l'évolution des cellules cancéreuses.

Les agents oxydants sont générés en petite quantité par la chaîne de transport des électrons au niveau de la mitochondrie et par les NADPH oxydases[36] localisées sur la membrane plasmique (**Figure 32**). Les DRO générés à ces endroits spécifiques activent une variété de mécanismes stimulant l'apparition de cancer (augmentation de la prolifération cellulaire, protection contre l'apoptose, augmentation de l'adaptation métabolique) et sont appelés « *tumor-promoting ROS* » (406). À distance de leur site de production, les DRO endommagent des macromolécules, comme l'ADN, l'ARN, lipides et protéines, et sont toxiques pour la cellule, qu'elle soit normale ou cancéreuse.

En comparaison aux cellules normales, les cellules cancéreuses génèrent plus de DRO, et nécessitent donc une plus grande capacité antioxydante pour réduire les dommages causés par les DRO distants, permettant ainsi simultanément aux « *tumor-promoting ROS* » de promouvoir la prolifération de la cellule et sa survie (407). Les antioxydants alimentaires contribuent à augmenter les niveaux de glutathion[37] et de thioredoxine[38], et réduisent ainsi la toxicité des DRO distants, mais n'ont aucun impact sur les DRO générés localement et tumorigènes.

Ainsi, Chandel & Tuveson suggèrent que l'apport en antioxydants via l'alimentation ou sous forme de compléments n'aura aucun effet contre le cancer car ceux-ci n'agissent pas à l'endroit même de la cellule où les DRO sont produits (mitochondries) (345). En revanche, les antioxydants s'accumulent à des endroits dispersés de la cellule, fournissant une défense naturelle qui permettra à la cellule cancéreuse de maintenir un niveau élevé d'agents oxydants et de poursuivre sa croissance.

D'après Chandel & Tuveson, les thérapies qui augmentent le niveau d'agents oxydants dans les cellules cancéreuses seraient bénéfiques, bien qu'elles soient toxiques autant pour les cellules normales que cancéreuses (345). Par exemple, les radiothérapies et chimiothérapies tuent les cellules cancéreuses en augmentant considérablement les niveaux d'agents oxydants. Au contraire, les thérapies dont l'action est antioxydante stimuleraient davantage les cellules cancéreuses.

Ainsi, ces mécanismes pourraient potentiellement expliquer nos résultats en ce qui concerne la consommation de certains micronutriments antioxydants et le risque de cancers cutanés.

[36] Coenzyme présente au niveau de la membrane plasmatique et intervenant dans plusieurs processus cellulaires du corps humain, dont la production de dérivés réactifs de l'oxygène.
[37] Tripeptide formé par la condensation d'acide glutamique, de cystéine et de glycine. Le glutathion intervient dans le maintien du potentiel redox du cytoplasme de la cellule. Il intervient aussi dans un certain nombre de réactions de détoxication et d'élimination de dérivés réactifs de l'oxygène.
[38] Enzyme agissant comme antioxydant en facilitant la réduction d'autres protéines par formation de ponts disulfure entre résidus cystéine. C'est la raison pour laquelle on la trouve dans presque toutes les cellules ; elle est notamment indispensable aux mammifères.

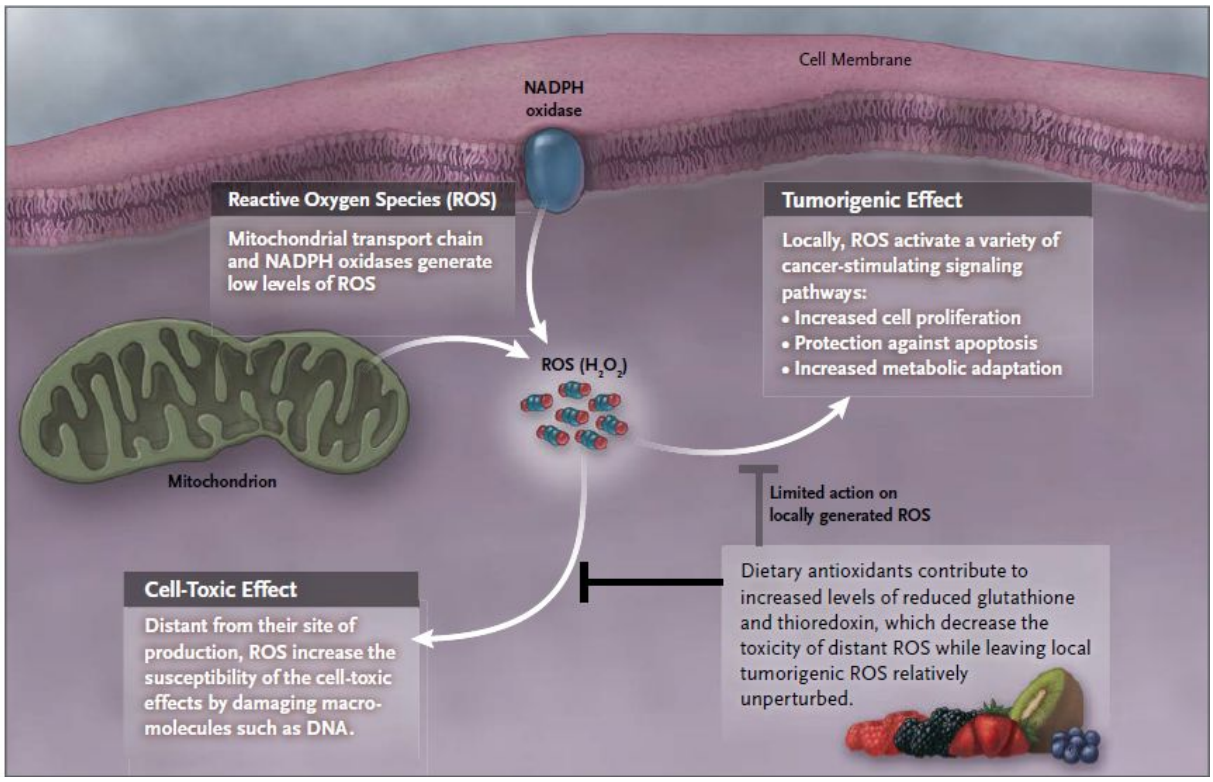


Figure 32 : Effet des antioxydants alimentaires sur les dérivés réactifs de l'oxygène (DRO)

Source : Chandel & Tuveson 2014 (345)

4.3 Forces et limites de l'étude

Le design prospectif de l'étude E3N, qui a permis de récolter des informations sur la consommation de compléments alimentaires avant le diagnostic du cancer, ainsi que la confirmation des cas par compte-rendu anatomopathologique (95 % des cas) sont des points forts de notre étude. Nous disposions également de données répétées sur la consommation de compléments alimentaires, prises en compte dans nos analyses en dépendant du temps, ainsi que de nombreuses données sur les facteurs de risque de cancers cutanés (facteurs pigmentaires et d'exposition solaire) et d'autres facteurs de confusion potentiels, collectés une à plusieurs fois au cours du suivi. De plus, un questionnaire alimentaire validé nous a permis d'estimer les apports alimentaires en vitamines et d'étudier les associations entre les apports totaux des différents nutriments et le risque de cancers cutanés. Nous disposions également de données précises sur l'exposition solaire des femmes d'un sous-échantillon de la cohorte ayant participé à l'étude cas-témoin nichée, généralement absentes des études réalisées jusqu'à présent. Enfin, la taille importante de l'échantillon d'analyse et la durée de suivi de l'étude nous ont permis de disposer d'une puissance suffisante pour rechercher de potentielles interactions.

Notre étude présente néanmoins plusieurs limites. Premièrement, les participantes de la cohorte E3N ont un niveau socio-économique plus élevé et sont globalement plus soucieuses de leur santé que la population des femmes françaises. Il faut donc être prudent dans l'interprétation et l'extrapolation de ces résultats. Deuxièmement, nous n'avions pas d'information sur la durée de consommation des compléments alimentaires, ni sur leur composition. Ces éléments sont néanmoins importants à prendre en compte dans l'étude de ces relations. Enfin, il est important de souligner

que les consommations alimentaires et complémentaires ont été rapportées dans des questionnaires auto-déclarés, ce qui a pu entraîner des biais de mémoire et de classement qui pourraient avoir un impact sur nos résultats.

4.4 Conclusion

Dans cette étude de cohorte prospective, nous avons observé une augmentation du risque de CSC associée à la consommation de compléments en équivalent rétinol (bêta-carotène et vitamine A) ainsi qu'une augmentation des risques de CBC et de CSC associée à la consommation de compléments en vitamine E, après ajustement sur les facteurs de risque connus de cancers cutanés. Nos résultats suggèrent également que la consommation de compléments en bêta-carotène et en vitamine C est associée à une augmentation du risque de mélanome chez les femmes résidant dans des zones peu ensoleillées. De plus, cette étude suggère que l'augmentation du risque de CSC associée à la consommation de compléments en vitamine A, ou en équivalent rétinol, est limitée aux femmes ayant des apports alimentaires élevés en vitamine A, ou en équivalent rétinol total.

Alors que les résultats des modèles multivariés soulignent l'importance de prendre en compte le profil pigmentaire et l'exposition solaire dans l'analyse de ces associations, les analyses stratifiées suggèrent que le niveau d'exposition solaire et les apports alimentaires en certains nutriments pourraient moduler l'impact de la consommation des compléments alimentaires sur la survenue de cancers cutanés. Par ailleurs, afin de mieux comprendre les associations complexes entre la consommation de compléments alimentaires riches en antioxydants et le risque de cancers cutanés, il serait intéressant de prendre en compte la durée de consommation ainsi que les doses contenues dans les différents compléments et d'approfondir ainsi les recherches en étudiant les relations dose-réponse avec le risque de cancers cutanés.

Etant donné l'importance de la prise en charge des cancers cutanés en termes de santé publique, d'autres études sont nécessaires afin de mieux comprendre ces associations et d'établir des recommandations de prévention adaptées contre ces cancers.

CHAPITRE VI : DISCUSSION GÉNÉRALE

1 Principaux résultats

La première partie de ce travail a tout d'abord porté sur l'étude des différents facteurs d'exposition solaire associés au risque des trois types de cancers cutanés à partir des données de l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp. Dans cette étude, nous avons observé que les risques de mélanome, de CBC et de CSC étaient associés à différents profils d'exposition aux UV. Tandis que le risque de mélanome était principalemnt associé au nombre de coups de soleil avant l'âge de 25 ans, le risque de CBC était plus fortement lié à l'exposition récréationnelle au soleil, et le risque de CSC aux expositions solaires totale et résidentielle, ce qui confirme les résultats des études précédentes. Par ailleurs, si l'utilisation de crème solaire à IPS élevé avant l'âge de 25 ans était associée à un risque plus faible de CBC, l'utilisation à partir de l'âge de 25 ans et la réapplication de la crème solaire étaient associées à des risques plus élevés des trois types de cancers cutanés. Ce résultat, déjà observé dans la littérature, pourrait être expliqué par un allongement de la durée d'exposition solaire lié à l'utilisation de crème solaire. Enfin, bien que l'utilisation de lampes UV constitue un facteur de risque connu de cancers cutanés, celle-ci n'était pas associée au risque de cancers cutanés dans notre étude.

Afin de mieux comprendre ces associations, une deuxième étude a porté sur l'exploration des facteurs associés à l'utilisation de crème solaire et de lampes UV parmi les témoins de l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp. Celle-ci a montré que l'utilisation de crème solaire avec un IPS élevé était associée à des comportements favorables à la santé (IMC faible, niveau d'activité physique élevé et alimentation saine) et à des niveaux plus faibles d'exposition solaire (nombre d'heures d'exposition, score UV), ne soutenant ainsi pas l'hypothèse avancée dans la littérature vis-à-vis d'une durée d'exposition prolongée associée à l'utilisation de crème solaire. Néanmoins, nos résultats ont montré que l'utilisation de crème solaire était associée à un profil pigmentaire plus clair et à un nombre élevé de coups de soleil, qui constituent des facteurs de risque de cancers cutanés. Par ailleurs, ils suggèrent que l'utilisation de lampes UV est associée à des comportements à risque pour la santé (tabagisme, consommation d'alcool et niveau d'activité physique faible) et pour le risque de cancers cutanés (nombre élevé de coups de soleil et utilisation de crème solaire à faible IPS). Les utilisatrices de lampes UV semblaient également avoir un phénotype plus clair.

La deuxième partie de ce travail avait pour objectif de mieux comprendre l'influence des compléments alimentaires en antioxydants sur le risque de cancers cutanés. Tout d'abord, nous avons étudié les associations entre la consommation de compléments solaires et le risque de cancers cutanés dans l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp. Nos résultats ont montré que l'utilisation de compléments solaires était associée à un risque accru de carcinomes cutanés, et en particulier de CBC. Ces associations demeuraient statistiquement significatives après ajustement sur les facteurs pigmentaires et les expositions UV récréationnelles et semblaient plus marquées chez les femmes s'exposant peu au soleil et ayant un profil pigmentaire plus foncé. Nos résultats peuvent être expliqués par au moins deux hypothèses : un effet médié par les caractéristiques pigmentaires et d'exposition solaire des utilisatrices, ou un effet délétère de fortes doses de supplémentation en antioxydants sur le risque de cancers cutanés.

Afin d'explorer la première hypothèse, nous avons étudié les déterminants de la consommation de compléments solaires parmi les témoins de l'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp. Nos résultats ont montré que, bien que l'utilisation de compléments alimentaires soit généralement associée à des habitudes saines, les facteurs associés à l'utilisation de compléments solaires comprennent à la fois des comportements sains (IMC faible, niveau d'activité physique élevé et protection solaire) et des comportements à risque pour la santé (tabagisme, consommation d'alcool, nombre élevé de coups de soleil et utilisation de lampes UV). Les utilisatrices de compléments solaires avaient également un phénotype plus sensible au soleil, suggérant un risque inhérent plus élevé de cancers cutanés. Ces résultats suggèrent que les utilisateurs de compléments alimentaires pourraient avoir des comportements différents selon le type de complément utilisé et mettent en évidence un profil particulier ayant pu conduire à une association positive entre l'utilisation de compléments solaires et le risque de cancers cutanés dans notre étude.

Enfin, afin d'explorer la seconde hypothèse et ainsi mieux comprendre l'infuence de la supplémentation en antioxydants sur le risque de cancers cutanés, le dernier sous-objectif de cette partie a porté sur l'étude des associations entre la consommation de compléments alimentaires en bêta-carotène et vitamines A, C, D, et E et le risque de cancers cutanés dans la cohorte prospective E3N. Dans cette étude, nous avons observé des associations positives entre la consommation de compléments en vitamine C et le risque de mélanome, entre la consommation de compléments en vitamines A et E et le risque de CBC, et entre la consommation de compléments en vitamine E et le risque de CSC. Néanmoins, après ajustement sur les facteurs de risque connus de cancers cutanés et sur d'autres facteurs potentiellement confondants, seule l'association entre la consommation de compléments en vitamine E et le risque de CSC restait statistiquement significative, ce qui souligne l'importance de prendre en compte les caractéristiques pigmentaires et l'exposition solaire dans l'étude de ces associations. Par ailleurs, nous avons observé une association positive entre la consommation de compléments en bêta-carotène et en vitamine C et le risque de mélanome dans le tercile le plus faible de niveau d'UV et une association positive entre la consommation de compléments en vitamine A et le risque de CSC dans le 3ème tercile des apports alimentaires en rétinol. Ces résultats suggèrent que le niveau d'exposition solaire et les apports alimentaires de certains nutriments pourraient moduler l'impact de la consommation des compléments alimentaires sur la survenue de cancers cutanés.

2 Perspectives de recherche

Parmi les perspectives qu'offre l'étude des facteurs d'exposition solaire associés au risque de cancers cutanés, des analyses complémentaires selon le site anatomique de la tumeur et selon le type histologique, en particulier pour le mélanome, permettraient de confirmer les données de la littérature. En effet, il semblerait que les mélanomes se développant à différents sites anatomiques sont associés à des profils distincts d'exposition au soleil ; tandis que les mélanomes de la tête et du cou sont associés à une exposition chronique au soleil, les mélanomes du tronc sont associés à une exposition intermittente (28). Cette analyse permettrait ainsi d'étayer l'hypothèse selon laquelle les mélanomes peuvent apparaître selon des voies causales différentes.

Par ailleurs, la mesure de l'exposition solaire, de par son ubiquité, constitue la principale difficulté rencontrée dans les études épidémiologiques pour l'étude des effets de l'exposition aux UV sur la santé. Dans notre étude, bien que les calendriers de lieux de résidence et de vacances aient permis de calculer différentes mesures d'exposition, telles que le nombre d'heures d'exposition solaire et le score UV, en termes d'exposition résidentielle et récréationnelle, ces informations ont été collectées rétrospectivement et peuvent induire un biais de mémoire différentiel et des erreurs de classification de l'exposition. Afin d'améliorer la précision de l'estimation de l'exposition solaire dans les futures études, il est nécessaire de récolter des informations précises, si possible objectives au moyen d'un dosimètre, et de manière prospective afin de limiter les biais de mémoire et de classement.

Les résultats issus de ce travail suggèrent que l'utilisation de crème solaire, de lampes UV et de compléments solaires sont associées à plusieurs comportements sains, mais également à des comportements à risque pour la santé. Ces résultats incitent à explorer l'impact pontentiel que pourraient avoir ces profils complexes sur les associations entre ces comportements d'exposition solaire et le risque de cancers cutanés. La mise en place de la cohorte E4N, rassemblant les enfants des femmes E3N, ainsi que leurs pères biologiques, et les petits-enfants des femmes E3N, permettra de reproduire ce travail chez les hommes ainsi que chez des participants plus jeunes et ainsi d'élargir nos recherches sur ce sujet. De plus, avec l'inclusion des enfants et petits-enfants des femmes E3N, les comportements à prendre en considération pourront être adaptés à une société moderne, différente de celle des femmes E3N nées entre 1925 et 1950. La prévalence plus importante de l'utilisation de crème solaire, notamment à des âges jeunes, de lampes UV et de compléments solaires parmi ces générations permettra d'augmenter la puissance des analyses. Des informations précises sur l'utilisation d'autres moyens de protection solaire, sur l'âge à la première utilisation de lampes UV ainsi que sur la composition et la fréquence d'utilisation de compléments solaires permettront également d'approfondir les analyses et nos connaissances sur ce sujet.

Tout comme la collecte de données UV, la récolte de données alimentaires dans les études épidémiologiques est complexe et sujette à de nombreux biais, tels que les biais de mémoire. Au terme de ce travail, nous pouvons formuler quelques suggestions concernant les études qui seront menées à l'avenir sur l'étude de l'influence de l'utilisation de compléments alimentaires, y compris les compléments solaires, sur le risque de cancers cutanés. Globalement, afin de mieux connaître l'influence de l'utilisation de compléments alimentaires sur le risque de cancers cutanés, des études prospectives récoltant des données détaillées, et ce de manière répétée, sur la consommation de ces compléments ainsi que sur leur composition et fréquence d'utilisation seront nécessaires. En effet, lorsque l'information sur la consommation de compléments alimentaires est récoltée uniquement au

début du suivi, les utilisateurs sont susceptibles d'avoir modifié leur utilisation, par exemple pour se tourner vers d'autres types de compléments, ce qui peut entraîner des biais de classement importants. En outre, comme la consommation de compléments alimentaires, et surtout de compléments solaires, se fait généralement de façon périodique en France, recueillir des informations de manière répétée permettrait d'augmenter les chances d'identifier les utilisateurs de ces compléments. De plus, l'utilisation de compléments alimentaires est plus susceptible de varier au cours du temps que les apports alimentaires, et disposer d'une seule mesure à l'inclusion sur la consommation de compléments alimentaires pourrait entraîner un manque de puissance pour l'étude des relations avec le risque de cancers cutanés. Il est néanmoins difficile de recueillir des informations de qualité sur la consommation de compléments alimentaires dans les études de cohorte. La notion de complément solaire ou alimentaire peut être difficile à définir auprès des participants du fait de la grande diversité de produits présents sur le marché. Par ailleurs, les produits disponibles actuellement contiennent des doses de micronutriments très différentes. C'est pourquoi il est important de recueillir les doses consommées ainsi que la fréquence d'utilisation de ces produits. L'étude E4N représente ici encore une excellente opportunité de récolter ce type de données sur la consommation de compléments solaires et alimentaires, permettant de plus de comparer les résultats dans différentes catégories d'âge, ainsi que chez les hommes.

Enfin, nos résultats montrent également l'importance de prendre en compte le profil pigmentaire et l'exposition solaire dans l'analyse de l'influence de l'utilisation de compléments solaires et alimentaires sur le risque de cancers cutanés dans les études à venir. Toujours selon nos résultats, il paraît intéressant de tester les interactions potentielles avec l'exposition solaire ainsi qu'avec les apports nutritionnels des différents nutriments étudiés.

3 Implications en termes de santé publique

Les résultats issus de ce travail de recherche ont un impact potentiel en santé publique, particulièrement en termes de prévention des cancers cutanés.

Tout d'abord, nos résultats sur les facteurs d'exposition solaire associés au risque de cancers cutanés indiquent que la protection solaire reste un moyen important pour réduire la prévalence des cancers cutanés. Ainsi, éviter les coups de soleil à tout âge, en particulier chez les enfants et les jeunes adultes, est fortement recommandé pour prévenir les cancers cutanés et des mesures de protection doivent être prises contre tous les types d'exposition aux UV (récréationelle ou résidentielle) afin de minimiser le risque de développer une forme quelconque de cancer cutané.

Ensuite, au vu de la complexité de l'étude des facteurs de protection solaire et l'hétérogénéité des études menées jusqu'à présent, les messages de santé publique pour la prévention des cancers cutanés demeurent difficiles à établir. En effet, les crèmes solaires ont une place en photoprotection chez le sujet sain à condition d'être correctement utilisées et de ne pas avoir pour but premier d'augmenter la durée des expositions solaires ou le bronzage. En outre, elles devraient avoir pour objectif de compléter les mesures de protection vestimentaire et de bon « usage » du soleil, qui doivent rester au premier plan. Cependant, bien que les messages de prévention varient en fonction de l'acceptabilité, des coûts, et du milieu d'intervention, ils entrent en conflit avec le désir d'une peau bronzée, perçue comme saine et attrayante. En outre, les médias encouragent l'utilisation de crème solaire, au dépend des autres méthodes de protection solaire, car celle-ci favorise simultanément le développement d'une peau bronzée. Si la crème solaire continue d'être le choix privilégié des utilisateurs, les efforts de prévention devraient alors être davantage focalisés sur une meilleure information quant à son utilisation correcte afin de maximiser son efficacité.

En ce qui concerne l'utilisation de lampes UV, malgré le manque d'association dans notre étude vis-à-vis du risque de cancers cutanés, la prévention demeure le meilleur moyen de diminuer le risque de cancers cutanés lié aux rayonnements UV artificiels. Au cours des dernières années, de nombreuses réglementations ont été instaurées dans de nombreux pays, comme la restriction aux sujets âgés de moins de 18 ans et les nombreuses campagnes pour sensibilier les utilisateurs et limiter leur exposition. Cependant, l'encadrement règlementaire de l'utilisation des lampes UV en France ne permet pas d'éliminer l'augmentation du risque de cancers cutanés mais vise seulement à en limiter les conséquences sanitaires à court et long termes. Il paraît dès lors nécessaire de renforcer la réglementation de cette activité, de mettre un terme aux idées reçues en sensibilisant et en informant la population générale et les utilisateurs sur les risques liés à cette pratique, afin d'assurer la sécurité de l'utilisateur. La prévention reste donc un moyen important pour réduire la prévalence des cancers cutanés liés à l'exposition aux UV artificiels, en particulier chez les jeunes adultes, qui constituent une population particulièrement à risque.

Plus généralement, outre l'objectif d'informer sur les risques, les campagnes de prévention devraient davantage prendre en compte la valorisation subjective du bronzage et les bénéfices attendus à court terme de l'exposition au soleil et inclure ces paramètres dans les messages diffusés, éventuellement en ciblant spécifiquement les populations les plus à risque, telles que les jeunes et les femmes. Une piste intéressante serait de souligner l'impact délétère d'une exposition excessive au soleil non seulement pour la santé mais aussi pour l'apparence physique (408). En effet, les

conséquences esthétiques de l'exposition aux UV, comme le vieillissement accéléré cutané photo-induit, pourraient constituer un levier efficace pour réduire les expositions prolongées aux UV naturels et artificiels.

Enfin, compte tenu du manque de preuves d'un effet bénéfique de la consommation d'antioxydants sur le risque de cancers cutanés, il ne paraît pas essentiel pour l'instant d'introduire des recommandations nutritionnelles spécifiques vis-à-vis du risque de cancers cutanés. Néanmoins, étant donné l'importance de la prise en charge des cancers cutanés en terme de santé publique, d'autres études seront nécessaires afin de mieux comprendre ces associations et d'établir des recommandations de prévention adaptées contre ces cancers. Par ailleurs, étant donné l'augmentation importante de l'utilisation des compléments solaires dans la population générale française, il apparaît urgent de mieux comprendre leurs effets à long terme sur le risque de cancers cutanés afin d'adapter, si nécessaire, les stratégies de prévention contre ces cancers.

ANNEXES

Annexe 1 : Caractéristiques des répondantes et des non-répondantes, étude E3N-SunExp

	Répondantes		Non-répondantes		
	N	% / Moy (DS)	N	% / Moy (DS)	p-valeur
Age au moment du questionnaire (années)	5783	68,9 (6,4)	1470	69,8 (7,0)	<0,001
Statut de cancer cutané					<0,001
Cas	1566	27,1	246	16,7	
Témoin	4217	72,9	1224	83,3	
Niveau d'études (années)					<0,001
<12	484	8,4	181	12,3	
12-15	2958	51,2	716	48,7	
≥15	2109	36,5	514	35,0	
Manquant	232	4,0	59	4,0	
Sensibilité de la peau au soleil					0,89
Élevée	1701	29,5	424	28,8	
Modérée	2689	46,5	680	46,3	
Faible	1279	22,1	337	22,9	
Manquant	108	1,9	29	2,0	
Nombre de nævi					0,45
Beaucoup	695	12,0	157	10,7	
Quelques-uns	2387	41,3	609	41,4	
Peu/Aucun	2593	44,8	680	46,3	
Manquant	108	1,9	24	1,6	
Nombre de taches de rousseur					0,63
Beaucoup	352	6,1	77	5,2	
Quelques-unes	1752	30,3	430	29,3	
Peu	1420	24,6	367	25,0	
Aucune	2096	36,2	553	37,6	
Manquant	163	2,8	43	2,9	
Couleur des cheveux					0,59
Roux	126	2,2	25	1,7	
Blond	602	10,4	164	11,2	
Châtain	3426	59,2	885	60,2	
Brun/Noir	1527	26,4	373	25,4	
Manquant	102	1,8	23	1,6	
Couleur de la peau					0,92
Laiteuse/Claire	3411	59,0	872	59,3	
Mate/Brune/Noire	2261	39,1	572	38,9	
Manquant	111	1,9	26	1,8	
Antécédents familiaux de cancers cutanés					0,15
Non	5700	98,6	1456	99,0	
Oui	83	1,4	14	1,0	

Annexe 2 : OR (IC 95 %) de l'association entre les scores UV (UVA, UVB ou UV érythémal) et le risque de mélanome, de CBC et de CSC, étude E3N-SunExp (N = 5783)

	Mélanome		CBC		CSC	
	OR bruts (IC à 95%)	OR ajustés[a] (IC à 95%)	OR bruts (IC à 95%)	OR ajustés[a] (IC à 95%)	OR bruts (IC à 95%)	OR ajustés[a] (IC à 95%)
Score UV total						
UVA						
Tercile 1	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Tercile 2	1,26 (0,92-1,72)	1,31 (0,94-1,83)	1,18 (0,99-1,42)	1,23 (1,02-1,48)	2,05 (1,25-3,35)	2,67 (1,51-4,73)
Tercile 3	1,10 (0,80-1,53)	1,22 (0,85-1,75)	1,14 (0,94-1,37)	1,25 (1,03-1,52)	1,39 (0,86-2,23)	1,80 (1,06-3,08)
P_{tend}	0,53	0,25	0,18	0,02	0,26	0,05
UVB						
Tercile 1	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Tercile 2	1,20 (0,88-1,64)	1,25 (0,89-1,76)	1,17 (0,98-1,41)	1,23 (1,02-1,48)	1,68 (1,04-2,72)	2,09 (1,21-3,62)
Tercile 3	1,05 (0,76-1,46)	1,17 (0,82-1,69)	1,18 (0,98-1,42)	1,29 (1,07-1,57)	1,35 (0,84-2,16)	1,68 (1,00-2,83)
P_{tend}	0,75	0,37	0,09	0,009	0,26	0,06
UV érythémal						
Tercile 1	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Tercile 2	1,21 (0,88-1,65)	1,28 (0,91-1,80)	1,20 (1,00-1,44)	1,25 (1,03-1,51)	1,56 (0,96-2,52)	1,92 (1,11-3,31)
Tercile 3	1,04 (0,75-1,44)	1,16 (0,81-1,68)	1,20 (0,99-1,44)	1,31 (1,08-1,59)	1,33 (0,83-2,12)	1,64 (0,98-2,76)
P_{tend}	0,81	0,39	0,06	0,006	0,28	0,07

[a]Ajusté sur la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.

Population d'étude selon le cancer étudié : n = 1219 pour le mélanome ; n = 3453 pour le CBC ; et n = 528 pour le CSC.

Annexe 3 : OR (IC 95 %) de l'association entre la consommation de boissons alcoolisées et l'utilisation de crème solaire, étude E3N-SunExp (N = 3711)[a]

	Pas de protection	Protection faible (IPS ≤ 30)			Protection élevée (IPS > 30)		
	N (%)	N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]	N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]
Vin, champagne (mL/jour)							
Non-consommatrices	156 (24,7)	298 (15,4)	1,00	1,00	216 (18,8)	1,00	1,00
<37,8	123 (19,5)	450 (23,3)	1,84 (1,39-2,44)	1,81 (1,36-2,40)	262 (22,8)	1,50 (1,11-2,02)	1,48 (1,09-2,01)
37,8-126,7	124 (19,7)	452 (23,4)	1,90 (1,44-2,53)	1,87 (1,40-2,48)	257 (22,3)	1,49 (1,11-2,01)	1,47 (1,08-1,99)
≥126,8	144 (22,8)	455 (23,6)	1,67 (1,27-2,20)	1,72 (1,30-2,27)	261 (22,7)	1,32 (0,98-1,76)	1,38 (1,03-1,87)
P_{tend}			0,0008	0,0004		0,08	0,04
Cidre (mL/jour)							
Non-consommatrices	481 (76,2)	1343 (69,6)	1,00	1,00	796 (69,2)	1,00	1,00
<9,9	19 (3,0)	104 (5,4)	1,78 (1,07-2,95)	1,77 (1,06-2,94)	71 (6,2)	2,12 (1,26-3,56)	2,20 (1,29-3,74)
9,9-22,1	21 (3,3)	94 (4,9)	1,60 (0,98-2,61)	1,59 (0,97-2,61)	73 (6,3)	2,10 (1,27-3,46)	2,11 (1,27-3,50)
≥22,2	26 (4,1)	114 (5,9)	1,36 (0,87-2,12)	1,43 (0,91-2,24)	56 (4,9)	1,18 (0,73-1,91)	1,23 (0,75-2,02)
P_{tend}			0,01	0,009		0,009	0,007
Muscat, porto (mL/jour)							
Non-consommatrices	257 (40,7)	650 (33,7)	1,00	1,00	452 (39,3)	1,00	1,00
<4,6	90 (14,3)	293 (15,2)	1,33 (1,01-1,77)	1,29 (0,97-1,72)	154 (13,4)	0,99 (0,73-1,35)	0,91 (0,67-1,24)
4,6-9,9	110 (17,4)	323 (16,7)	1,10 (0,85-1,44)	1,08 (0,83-1,42)	198 (17,2)	0,99 (0,75-1,31)	0,97 (0,73-1,29)
≥10,0	90 (14,3)	389 (20,2)	1,68 (1,28-2,21)	1,68 (1,27-2,22)	192 (16,7)	1,20 (0,89-1,61)	1,15 (0,85-1,55)
P_{tend}			0,001	0,002		0,35	0,52
Whisky, gin, vodka (mL/jour)							
Non-consommatrices	446 (70,7)	1289 (66,8)	1,00	1,00	824 (71,7)	1,00	1,00
<2,6	33 (5,2)	124 (6,4)	1,34 (0,90-2,01)	1,42 (0,94-2,13)	60 (5,2)	1,00 (0,64-1,56)	1,18 (0,75-1,86)
2,6-6,5	31 (4,9)	123 (6,4)	1,31 (0,87-1,98)	1,35 (0,89-2,05)	62 (5,4)	1,05 (0,67-1,64)	1,14 (0,72-1,80)
≥6,6	37 (5,9)	119 (6,2)	1,04 (0,71-1,54)	1,10 (0,74-1,63)	50 (4,3)	0,70 (0,45-1,09)	0,78 (0,50-1,23)

Annexe 3 : OR (IC 95 %) de l'association entre la consommation de boissons alcoolisées et l'utilisation de crème solaire, étude E3N-SunExp (N = 3711)[a]

	Pas de protection	Protection faible (IPS ≤ 30)			Protection élevée (IPS > 30)		
	N (%)	N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]	N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]
P_{tend}			0,30	0,15		0,25	0,72
Alcools anisés (Pastis,…) (mL/jour)							
Non-consommatrices	483 (76,5)	1444 (74,8)	1,00	1,00	890 (77,4)	1,00	1,00
<2,0	23 (3,6)	74 (3,8)	1,11 (0,68-1,81)	1,14 (0,69-1,87)	37 (3,2)	0,89 (0,52-1,52)	0,95 (0,55-1,64)
2,0-4,7	7 (1,1)	71 (3,7)	3,18 (1,45-7,00)	3,35 (1,51-7,42)	40 (3,5)	2,96 (1,31-6,68)	3,17 (1,39-7,25)
≥4,8	34 (5,4)	66 (3,4)	0,63 (0,41-0,98)	0,71 (0,46-1,11)	29 (2,5)	0,45 (0,27-0,76)	0,52 (0,31-0,88)
P_{tend}			0,78	0,80		0,14	0,41
Cocktails, punch, kir (mL/jour)							
Non-consommatrices	422 (66,9)	1091 (56,5)	1,00	1,00	694 (60,3)	1,00	1,00
<6,6	33 (5,2)	209 (10,8)	2,28 (1,55-3,36)	2,27 (1,53-3,36)	102 (8,9)	1,79 (1,19-2,71)	1,83 (1,20-2,79)
6,6-13,7	45 (7,1)	188 (9,7)	1,47 (1,04-2,09)	1,54 (1,08-2,19)	76 (6,6)	0,97 (0,65-1,43)	1,06 (0,71-1,57)
≥13,8	47 (7,4)	167 (8,7)	1,22 (0,86-1,73)	1,24 (0,87-1,77)	124 (10,8)	1,48 (1,04-2,13)	1,49 (1,03-2,16)
P_{tend}			0,01	0,007		0,03	0,02

[a]Données manquantes : n = 513 (13,8 %) pour toutes les boissons alcoolisées étudiées.

[b]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire.

[c]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.

Annexe 4 : OR (IC 95 %) de l'association entre les nombres d'heures d'exposition solaire au cours de la vie et les scores UV et l'utilisation de crème solaire, étude E3N-SunExp (N = 3767)

	Pas de protection	Protection faible (IPS ≤ 30)			Protection élevée (IPS > 30)		
	N (%)	N (%)	OR (IC à 95%)[a]	OR (IC à 95%)[b]	N (%)	OR (IC à 95%)[a]	OR (IC à 95%)[b]
Nombre d'heures d'exposition solaire au cours de la vie							
Total							
16673,4	171 (26,6)	604 (30,9)	1,00	1,00	468 (40,0)	1,00	1,00
16673,4-27057,1	169 (26,3)	668 (34,2)	1,19 (0,93-1,52)	1,22 (0,95-1,56)	407 (34,8)	0,91 (0,71-1,17)	0,98 (0,76-1,27)
≥27057,1	303 (47,1)	681 (34,9)	0,72 (0,58-0,90)	0,76 (0,61-0,95)	296 (25,3)	0,38 (0,30-0,49)	0,44 (0,35-0,56)
P_{tend}			0,001	0,006		<0,0001	<0,0001
Résidentiel							
<4231,5	182 (28,3)	645 (33,0)	1,00	1,00	416 (35,5)	1,00	1,00
4231,5-10060,6	186 (28,9)	641 (32,8)	1,11 (0,87-1,40)	1,15 (0,90-1,46)	416 (35,5)	1,06 (0,83-1,36)	1,17 (0,90-1,50)
≥10060,6	275 (42,8)	667 (34,2)	0,82 (0,65-1,02)	0,87 (0,70-1,09)	339 (28,9)	0,60 (0,47-0,76)	0,69 (0,54-0,88)
P_{tend}			0,046	0,16		<0,0001	0,002
Récréationnel							
<10149,9	168 (26,1)	593 (30,4)	1,00	1,00	483 (41,2)	1,00	1,00
10149,9-16531,4	176 (27,4)	673 (34,5)	1,17 (0,92-1,49)	1,18 (0,92-1,50)	393 (33,6)	0,81 (0,63-1,05)	0,83 (0,64-1,07)
≥16531,4	299 (46,5)	687 (35,2)	0,69 (0,56-0,87)	0,72 (0,57-0,90)	295 (25,2)	0,36 (0,28-0,45)	0,40 (0,32-0,52)
P_{tend}			0,0003	0,001		<0,0001	<0,0001
Score UV							
Total							
<19846328,3	166 (25,8)	611 (31,3)	1,00	1,00	466 (39,8)	1,00	1,00
19846328,3-33694736,2	184 (28,6)	655 (33,5)	1,04 (0,82-1,32)	1,06 (0,83-1,35)	404 (34,5)	0,82 (0,64-1,05)	0,89 (0,69-1,14)
≥33694736,3	293 (45,6)	687 (35,2)	0,71 (0,57-0,89)	0,76 (0,61-0,95)	301 (25,7)	0,39 (0,31-0,50)	0,46 (0,36-0,58)
P_{tend}			0,001	0,009		<0,0001	<0,0001

Annexe 4 : OR (IC 95 %) de l'association entre les nombres d'heures d'exposition solaire au cours de la vie et les scores UV et l'utilisation de crème solaire, étude E3N-SunExp (N = 3767)

	Pas de protection	Protection faible (IPS ≤ 30)			Protection élevée (IPS > 30)		
	N (%)	N (%)	OR (IC à 95%)[a]	OR (IC à 95%)[b]	N (%)	OR (IC à 95%)[a]	OR (IC à 95%)[b]
Résidentiel							
<4668326,92	187 (29,1)	625 (32,0)	1,00	1,00	432 (36,9)	1,00	1,00
4668326,9-11194207,7	197 (30,6)	646 (33,1)	1,08 (0,86-1,37)	1,10 (0,87-1,39)	400 (34,2)	0,94 (0,73-1,19)	0,99 (0,77-1,27)
≥11194207,8	259 (40,3)	682 (34,9)	0,90 (0,72-1,13)	0,96 (0,77-1,21)	339 (28,9)	0,61 (0,48-0,78)	0,70 (0,55-0,90)
P_{tend}			0,31	0,66		<0,0001	0,004
Récréationnel							
<10860660,2	186 (28,9)	603 (30,9)	1,00	1,00	455 (38,9)	1,00	1,00
10860660,2-17728642,6	197 (30,6)	636 (32,6)	1,03 (0,82-1,30)	1,03 (0,81-1,30)	409 (34,9)	0,87 (0,68-1,11)	0,91 (0,71-1,16)
≥17728642,7	260 (40,4)	714 (36,6)	0,86 (0,69-1,07)	0,87 (0,70-1,09)	307 (26,2)	0,49 (0,38-0,62)	0,55 (0,43-0,70)
P_{tend}			0,15	0,20		<0,0001	<0,0001

[a]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire.

[b]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.

Annexe 5 : OR (IC 95 %) de l'association entre la consommation de boissons alcoolisées et l'utilisation de lampes UV, étude E3N-SunExp (N = 4100)[a]

	Non utilisatrices, N (%)	Utilisatrices, N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]
Vin, champagne (mL/jour)				
Non-consommatrices	700 (18,9)	50 (12,5)	1,00	1,00
<37,8	834 (22,5)	82 (20,4)	1,33 (0,92-1,92)	1,30 (0,90-1,88)
37,8-128,6	801 (21,7)	109 (27,2)	1,91 (1,34-2,71)	1,87 (1,31-2,66)
≥128,6	853 (23,1)	96 (23,9)	1,61 (1,12-2,30)	1,58 (1,10-2,27)
P_{tend}			0,003	0,003
Cidre (mL/jour)				
Non-consommatrices	2613 (70,6)	279 (69,6)	1,00	1,00
<9,9	196 (5,3)	22 (5,5)	0,95 (0,60-1,51)	0,95 (0,59-1,51)
9,9-22,3	181 (4,9)	19 (4,7)	0,97 (0,59-1,58)	0,95 (0,58-1,56)
≥22,3	198 (5,4)	17 (4,2)	0,71 (0,42-1,19)	0,70 (0,42-1,18)
P_{tend}			0,25	0,21
Muscat, porto (mL/jour)				
Non-consommatrices	1357 (36,7)	150 (37,4)	1,00	1,00
<4,6	551 (14,9)	44 (11,0)	0,74 (0,52-1,05)	0,73 (0,51-1,04)
<4,6-10,0	627 (17,0)	59 (14,7)	0,81 (0,59-1,11)	0,81 (0,59-1,11)
≥10,0	653 (17,7)	84 (20,9)	1,13 (0,85-1,51)	1,11 (0,83-1,48)
P_{tend}			0,67	0,73
Whisky, gin, vodka (mL/jour)				
Non-consommatrices	2583 (69,8)	244 (60,8)	1,00	1,00
<2,6	213 (5,8)	31 (7,7)	1,58 (1,06-2,37)	1,60 (1,06-2,40)
2,6-6,6	202 (5,5)	31 (7,7)	1,58 (1,05-2,37)	1,58 (1,05-2,38)
≥6,6	190 (5,1)	31 (7,7)	1,62 (1,08-2,43)	1,67 (1,11-2,52)
P_{tend}			0,001	0,0008
Alcools anisés (Pastis,…) (mL/jour)				
Non-consommatrices	2800 (75,7)	295 (73,6)	1,00	1,00
<2,0	136 (3,7)	9 (2,2)	0,65 (0,33-1,29)	0,64 (0,32-1,28)
2,0-5,3	120 (3,2)	19 (4,7)	1,39 (0,84-2,31)	1,37 (0,82-2,27)
≥5,3	132 (3,6)	14 (3,5)	1,00 (0,57-1,77)	1,01 (0,57-1,79)
P_{tend}			0,68	0,71
Cocktails, punch, kir (mL/jour)				
Non-consommatrices	2238 (60,5)	210 (52,4)	1,00	1,00
<6,6	331 (8,9)	44 (11,0)	1,31 (0,92-1,86)	1,28 (0,90-1,82)
6,6-13,8	265 (7,2)	29 (7,2)	1,02 (0,68-1,55)	1,03 (0,68-1,56)
≥13,8	354 (9,6)	54 (13,5)	1,45 (1,05-2,00)	1,42 (1,02-1,96)
P_{tend}			0,03	0,048

[a]Données manquantes : n = 575 (14,0 %) pour toutes les boissons alcoolisées étudiées.

[b]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire.

[c]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.

Annexe 6 : OR (IC 95 %) de l'association entre les nombres d'heures d'exposition solaire au cours de la vie et les scores UV et l'utilisation de lampes UV, étude E3N-SunExp (N = 4159)

	Non utilisatrices, N (%)	Utilisatrices, N (%)	OR (IC à 95%)[a]	OR (IC à 95%)[b]
Nombre d'heures d'exposition solaire au cours de la vie				
Total				
<16622,8	1219 (32,5)	153 (37,6)	1,00	1,00
16622,8-26975,9	1251 (33,3)	122 (30,0)	0,81 (0,63-1,05)	0,82 (0,63-1,06)
≥26975,9	1282 (34,2)	132 (32,4)	0,93 (0,72-1,19)	0,96 (0,74-1,23)
P_{tend}			0,53	0,68
Résidentiel				
<4280,4	1215 (32,4)	157 (38,6)	1,00	1,00
4280,4-10094,3	1244 (33,2)	129 (31,7)	0,89 (0,70-1,15)	0,91 (0,71-1,17)
≥10094,3	1293 (34,5)	121 (29,7)	0,85 (0,66-1,10)	0,87 (0,67-1,13)
P_{tend}			0,21	0,29
Récréationnel				
<10046,3	1240 (33,0)	132 (32,4)	1,00	1,00
10046,3-16264,6	1245 (33,2)	128 (31,4)	1,03 (0,79-1,33)	1,03 (0,79-1,33)
≥16264,6	1267 (33,8)	147 (36,1)	1,16 (0,90-1,49)	1,19 (0,92-1,53)
P_{tend}			0,25	0,18
Score UV				
Total				
<19720405,5	1227 (32,7)	146 (35,9)	1,00	1,00
19720405,5-33341771,1	1240 (33,0)	131 (32,2)	0,93 (0,73-1,20)	0,93 (0,72-1,20)
≥33341771,1	1285 (34,2)	130 (31,9)	0,94 (0,73-1,22)	0,97 (0,75-1,25)
P_{tend}			0,65	0,81
Résidentiel				
<4677748,6	1214 (32,4)	159 (39,1)	1,00	1,00
4677748,6-11116765,2	1246 (33,2)	125 (30,7)	0,83 (0,64-1,06)	0,83 (0,65-1,07)
≥11116765,2	1292 (34,4)	123 (30,2)	0,81 (0,63-1,04)	0,83 (0,64-1,07)
P_{tend}			0,10	0,14
Récréationnel				
<11116765,2	1249 (33,3)	123 (30,2)	1,00	1,00
11116765,2-17434564,8	1236 (32,9)	137 (33,7)	1,14 (0,88-1,47)	1,13 (0,87-1,47)
≥17434564,8	1267 (33,8)	147 (36,1)	1,18 (0,92-1,52)	1,20 (0,93-1,56)
P_{tend}			0,21	0,16

[a]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire.

[b]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.

Annexe 7 : OR (IC 95 %) de l'association entre l'utilisation de compléments solaires et le risque de cancers cutanés, avec imputation multiple, étude E3N-SunExp (N = 5783)

Utilisation de compléments solaires	**Modèle 1** OR (IC à 95%)	**Modèle 2** OR (IC à 95%)	**Modèle 3** OR (IC à 95%)	**Modèle 4** OR (IC à 95%)
		Mélanome		
Jamais	1,00	1,00	1,00	1,00
Parfois	0,99 (0,64-1,54)	0,91 (0,56-1,47)	0,99 (0,64-1,55)	0,90 (0,55-1,46)
Souvent/Toujours	0,88 (0,44-1,75)	0,75 (0,36-1,58)	0,83 (0,41-1,67)	0,70 (0,33-1,49)
P_{tend}	0,80	0,46	0,70	0,35
		Carcinomes cutanés (CBC et CSC)		
Jamais	1,00	1,00	1,00	1,00
Parfois	1,22 (0,97-1,55)	1,17 (0,91-1,49)	1,20 (0,94-1,52)	1,15 (0,90-1,47)
Souvent/Toujours	1,57 (1,12-2,20)	1,46 (1,03-2,07)	1,53 (1,09-2,15)	1,43 (1,00-2,03)
P_{tend}	0,003	0,02	0,006	0,02
		CBC		
Jamais	1,00	1,00	1,00	1,00
Parfois	1,24 (0,97-1,59)	1,17 (0,91-1,51)	1,22 (0,96-1,57)	1,16 (0,90-1,50)
Souvent/Toujours	1,57 (1,09-2,24)	1,44 (0,99-2,09)	1,55 (1,08-2,23)	1,42 (0,98-2,06)
P_{tend}	0,004	0,02	0,006	0,03
		CSC		
Jamais	1,00	1,00	1,00	1,00
Parfois	1,03 (0,45-2,34)	1,11 (0,46-2,67)	0,99 (0,43-2,26)	1,03 (0,42-2,51)
Souvent/Toujours	1,58 (0,60-4,19)	1,62 (0,54-4,84)	1,36 (0,48-3,80)	1,23 (0,38-4,02)
P_{tend}	0,42	0,42	0,60	0,69

Modèle 1 : non-ajusté.

Modèle 2 : ajusté sur les **facteurs pigmentaires** : la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.

Modèle 3 : ajusté sur les **variables d'exposition récréationnelle aux UV** : le score UV récréationnel et le nombre de coups de soleil après 25 ans.

Modèle 4 : ajusté sur les facteurs pigmentaires et les variables d'exposition récréationnelle aux UV.

Population d'étude selon le cancer étudié : n = 1219 pour le mélanome ; n = 3453 pour le CBC ; et n = 528 pour le CSC.

Annexe 8 : OR (IC 95 %) de l'association entre la consommation de boissons alcoolisées et l'utilisation de compléments solaires, étude E3N-SunExp (N = 3875)[a]

	Non utilisatrices, N (%)	Utilisatrices, N (%)	OR (IC à 95%)[b]	OR (IC à 95%)[c]
Vin, champagne (mL/jour)				
Non-consommatrices	639 (19,0)	63 (12,1)	1,00	1,00
<37,6	747 (22,3)	119 (22,9)	1,57 (1,14-2,18)	1,53 (1,10-2,13)
37,6-126,7	733 (21,8)	130 (25,0)	1,82 (1,32-2,51)	1,79 (1,29-2,47)
≥126,8	774 (23,1)	117 (22,5)	1,56 (1,12-2,16)	1,54 (1,11-2,15)
P_{tend}			0,01	0,01
Cidre (mL/jour)				
Non-consommatrices	2375 (70,8)	350 (67,4)	1,00	1,00
<9,9	177 (5,3)	26 (5,0)	0,90 (0,59-1,39)	0,88 (0,57-1,36)
9,9-22,2	165 (4,9)	25 (4,8)	1,00 (0,65-1,56)	0,98 (0,63-1,53)
≥22,3	176 (5,2)	28 (5,4)	0,96 (0,63-1,46)	0,92 (0,60-1,41)
P_{tend}			0,82	0,63
Muscat, porto (mL/jour)				
Non-consommatrices	1241 (37,0)	174 (33,5)	1,00	1,00
<4,6	496 (14,8)	66 (12,7)	0,98 (0,72-1,33)	0,98 (0,72-1,34)
4,6-9,9	563 (16,8)	86 (16,6)	1,05 (0,79-1,39)	1,08 (0,81-1,43)
≥10,0	593 (17,7)	103 (19,8)	1,21 (0,92-1,58)	1,20 (0,91-1,56)
P_{tend}			0,19	0,16
Whisky, gin, vodka (mL/jour)				
Non-consommatrices	2334 (69,5)	330 (63,6)	1,00	1,00
<2,6	200 (6,0)	35 (6,7)	1,28 (0,87-1,87)	1,29 (0,88-1,90)
2,6-6,3	171 (5,1)	28 (5,4)	1,10 (0,72-1,68)	1,08 (0,71-1,66)
≥6,4	188 (5,6)	36 (6,9)	1,29 (0,88-1,88)	1,32 (0,90-1,93)
P_{tend}			0,14	0,10
Alcools anisés (Pastis,…) (mL/jour)				
Non-consommatrices	2547 (75,9)	362 (69,7)	1,00	1,00
<2,0	115 (3,4)	22 (4,2)	1,41 (0,87-2,27)	1,42 (0,88-2,30)
2,0-5,2	111 (3,3)	23 (4,4)	1,35 (0,85-2,16)	1,31 (0,81-2,10)
≥5,3	120 (3,6)	22 (4,2)	1,32 (0,82-2,12)	1,33 (0,82-2,14)
P_{tend}			0,07	0,08
Cocktails, punch, kir (mL/jour)				
Non-consommatrices	2048 (61,0)	257 (49,5)	1,00	1,00
<6,6	297 (8,8)	57 (11,0)	1,42 (1,03-1,95)	1,40 (1,02-1,93)
6,6-13,7	270 (8,0)	47 (9,1)	1,25 (0,89-1,76)	1,26 (0,90-1,78)
≥13,8	278 (8,3)	68 (13,1)	1,74 (1,29-2,34)	1,68 (1,24-2,28)
P_{tend}			0,0002	0,0004

[a]Données manquantes : n = 553 (14,3 %) pour toutes les boissons alcoolisées étudiées.

[b]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire.

[c]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.

Annexe 9 : OR (IC 95 %) de l'association entre les nombres d'heures d'exposition solaire au cours de la vie et les scores UV et l'utilisation de compléments solaires, étude E3N-SunExp (N = 3933)

	Non utilisatrices, N (%)	Utilisatrices, N (%)	OR (IC à 95%)[a]	OR (IC à 95%)[b]
Nombre d'heures d'exposition solaire au cours de la vie				
Total				
<16615,4	1128 (33,1)	170 (32,3)	1,00	1,00
16615,4-26839,6	1106 (32,5)	192 (36,4)	1,22 (0,97-1,53)	1,23 (0,98-1,55)
≥26839,7	1172 (34,4)	165 (31,3)	1,06 (0,84-1,34)	1,10 (0,87-1,40)
P_{tend}			0,59	0,40
Résidentiel				
<4284,9	1114 (32,7)	184 (34,9)	1,00	1,00
4284,9-10084,7	1124 (33,0)	174 (33,0)	1,05 (0,84-1,32)	1,07 (0,85-1,35)
≥10084,8	1168 (34,3)	169 (32,1)	1,04 (0,83-1,31)	1,06 (0,84-1,34)
P_{tend}			0,75	0,62
Récréationnel				
<10045,4	1124 (33,0)	173 (32,8)	1,00	1,00
10045,4-16261,8	1118 (32,8)	180 (34,2)	1,12 (0,89-1,41)	1,13 (0,90-1,42)
≥16261,9	1164 (34,2)	174 (33,0)	1,03 (0,82-1,30)	1,07 (0,85-1,35)
P_{tend}			0,78	0,56
Score UV				
Total				
<19722406,3	1129 (33,1)	169 (32,1)	1,00	1,00
19722406,3-33219203,6	1111 (32,6)	186 (35,3)	1,18 (0,94-1,48)	1,19 (0,95-1,50)
≥33219203,7	1166 (34,2)	172 (32,6)	1,10 (0,88-1,39)	1,14 (0,90-1,45)
P_{tend}			0,40	0,27
Résidentiel				
<4678883,1	1118 (32,8)	179 (34,0)	1,00	1,00
4678883,1-11081831,1	1126 (33,1)	173 (32,8)	1,05 (0,83-1,31)	1,07 (0,85-1,34)
≥11081831,2	1162 (34,1)	175 (33,2)	1,06 (0,85-1,34)	1,08 (0,86-1,36)
P_{tend}			0,60	0,50
Récréationnel				
<10620401,0	1134 (33,3)	163 (30,9)	1,00	1,00
10620401,0-17415254,8	1125 (33,0)	173 (32,8)	1,08 (0,85-1,36)	1,09 (0,86-1,38)
17415254,9	1147 (33,7)	191 (36,2)	1,16 (0,93-1,46)	1,20 (0,95-1,51)
P_{tend}			0,19	0,12

[a]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire.

[b]Ajusté sur l'âge au moment du questionnaire, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur et la couleur des yeux, de la peau et des cheveux.

Annexe 10 : Fréquence de consommation des différents compléments alimentaires à chaque questionnaire au cours du suivi, cohorte E3N

	Q4 (1995) (n = 65 806)		Q6 (2000) (n = 78 230)		Q7 (2002) (n = 76 373)	
	Utilisatrices (%)	Non-utilisatrices (%)	Utilisatrices (%)	Non-utilisatrices (%)	Utilisatrices (%)	Non-utilisatrices (%)
Bêta-carotène	1464 (2,2)	63 655 (97,7)	1914 (2,4)	76 188 (97,5)	2339 (3,1)	73 892 (96,9)
Vitamine A	2235 (3,4)	62 884 (96,5)	2390 (3,1)	75 709 (96,9)	3096 (41)	73 135 (95,6)
Vitamine C	3824 (5,8)	61 295 (94,1)	4823 (6,2)	73 277 (93,8)	5789 (7,6)	70 442 (92,4)
Vitamine D	2087 (3,2)	63 033 (96,8)	3295 (4,2)	74 803 (95,8)	4373 (5,7)	71 858 (94,2)
Vitamine E	3510 (5,3)	61 609 (94,6)	4210 (5,4)	73 892 (94,6)	5314 (7,0)	70 917 (93,0)

Annexe 11 : HR (IC 95 %) des associations entre la consommation de compléments alimentaires (dépendants du temps) et le risque de cancers cutanés, cohorte E3N (suivi 1995 – 2008, N = 65 806)

	Mélanome			CBC			CSC		
	Modèle 1	**Modèle 2**	**Modèle 3**	**Modèle 1**	**Modèle 2**	**Modèle 3**	**Modèle 1**	**Modèle 2**	**Modèle 3**
Bêta-carotène									
Jamais	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Passée ou actuelle	1,05 (0,63-1,77)	0,95 (0,56-1,59)	0,93 (0,55-1,56)	1,16 (0,89-1,51)	1,10 (0,84-1,43)	1,05 (0,80-1,37)	1,52 (0,86-2,66)	1,40 (0,79-2,44)	1,29 (0,73-2,26)
Vitamine A									
Jamais	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Passée ou actuelle	1,05 (0,68-1,64)	0,98 (0,63-1,53)	0,96 (0,62-1,50)	1,21 (0,97-1,50)	1,16 (0,93-1,45)	1,12 (0,90-1,39)	1,35 (0,82-2,21)	1,28 (0,79-2,10)	1,18 (0,72-1,94)
Vitamine C									
Jamais	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Passée ou actuelle	1,29 (0,94-1,78)	1,20 (0,87-1,65)	1,18 (0,86-1,62)	1,07 (0,89-1,29)	1,03 (0,86-1,23)	0,99 (0,82-1,19)	1,13 (0,74-1,73)	1,08 (0,71-1,65)	1,01 (0,66-1,54)
Vitamine D									
Jamais	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Passée ou actuelle	0,76 (0,48-1,22)	0,71 (0,45-1,14)	0,71 (0,45-1,13)	0,97 (0,78-1,21)	0,94 (0,76-1,17)	0,91 (0,73-1,13)	1,09 (0,68-1,72)	1,03 (0,64-1,63)	0,98 (0,61-1,55)
Vitamine E									
Jamais	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Passée ou actuelle	0,81 (0,54-1,21)	0,76 (0,51-1,13)	0,74 (0,50-1,11)	1,15 (0,95-1,38)	1,10 (0,92-1,33)	1,05 (0,87-1,27)	**1,49 (1,01-2,20)**	1,42 (0,96-2,11)	1,32 (0,89-1,96)

Modèle 1 : Ajusté sur l'âge.

Modèle 2 : Ajusté sur l'âge, la sensibilité de la peau au soleil, le nombre de nævi, le nombre de taches de rousseur, la couleur de la peau et des cheveux, les antécédents familiaux de cancers cutanés et les doses UV dans les départements de naissance et résidence.

Modèle 3 : Ajusté sur les facteurs du modèle 2 et sur le niveau d'études, le statut tabagique, l'IMC et l'activité physique.

Annexe 12 : Description des caractéristiques (pigmentaires et d'exposition solaire) des femmes selon leur niveau d'UV dans le département de résidence, étude E3N-SunExp (N = 5783)[a]

	UV dans le département de résidence			
	Tercile 1	**Tercile 2**	**Tercile 3**	
	N (%)	N (%)	N (%)	P_{tend}
Sensibilité de la peau au soleil				**0,006**
Élevée	578 (30,6)	579 (30,1)	550 (27,9)	
Moyenne	902 (47,7)	874 (45,4)	913 (46,3)	
Faible	369 (19,5)	429 (22,3)	481 (24,4)	
Nombre de nævi				0,24
Beaucoup	217 (11,5)	232 (12,1)	246 (12,5)	
Quelques-uns	842 (44,6)	843 (43,8)	810 (41,1)	
Peu/Aucun	830 (4,9)	849 (44,1)	914 (46,4)	
Nombre de taches de rousseur				0,09
Beaucoup	127 (6,7)	103 (5,3)	122 (6,2)	
Quelques-unes	589 (31,2)	557 (28,9)	606 (30,7)	
Peu	480 (25,4)	477 (24,8)	463 (23,5)	
Aucune	693 (36,7)	787 (40,9)	779 (39,5)	
Couleur des cheveux				0,19
Roux	44 (2,3)	50 (2,6)	32 (1,6)	
Blond	199 (10,5)	208 (10,8)	195 (9,9)	
Châtain	1174 (62,1)	1146 (59,6)	1208 (61,3)	
Brun/Noir	472 (25,0)	520 (27,3)	535 (27,2)	
Couleur de la peau				**<0,0001**
Laiteuse/Claire	1219 (62,3)	1164 (58,2)	1139 (56,5)	
Mate/Brune/Noire	670 (35,5)	760 (39,5)	831 (42,2)	
Couleur des yeux				**<0,0001**
Bleu ou gris	621 (32,9)	559 (29,0)	463 (23,5)	
Vert/Noisette	875 (46,3)	927 (48,2)	1048 (53,2)	
Brun ou noir	393 (20,8)	438 (22,7)	459 (23,3)	
Antécédents familiaux de cancers cutanés				**0,002**
Non	1848 (97,8)	1908 (99,0)	1944 (98,7)	
Oui	41 (2,17)	16 (1,0)	26 (1,3)	
Lampes UV				0,06
Non	1682 (89,0)	1732 (90,0)	1798 (91,3)	
Oui	207 (11,0)	192 (10,0)	172 (8,7)	
Exposition totale				**<0,0001**
Tercile 1	696 (36,84)	647 (33,63)	565 (28,7)	
Tercile 2	634 (33,56)	625 (32,48)	650 (32,9)	
Tercile 3	559 (29,59)	652 (33,89)	755 (38,4)	
Exposition résidentielle				**<0,0001**
Tercile 1	737 (39,02)	633 (32,90)	538 (27,31)	
Tercile 2	614 (32,50)	626 (32,54)	668 (33,91)	
Tercile 3	538 (28,48)	665 (34,56)	764 (38,78)	
Exposition récréationnelle				**0,001**
Tercile 1	626 (33,14)	674 (35,03)	609 (30,91)	
Tercile 2	647 (34,25)	636 (33,06)	624 (31,68)	
Tercile 3	616 (32,61)	614 (31,91)	737 (37,41)	

[a]Il y avait 108 participantes avec des données manquantes pour la sensibilité de peau au soleil et 111 pour la couleur de la peau.

Annexe 13 : « *Patterns of ultraviolet radiation exposure and skin cancer risk: the E3N-SunExp study* » – Article sous presse dans le *Journal of Epidemiology*

Journal of Epidemiology

Original Article J Epidemiol 2018

Patterns of Ultraviolet Radiation Exposure and Skin Cancer Risk: the E3N-SunExp Study

Isabelle Savoye[1,2], Catherine M Olsen[3,4], David C Whiteman[3,4], Anne Bijon[1,2], Lucien Wald[5], Laureen Dartois[1,2], Françoise Clavel-Chapelon[1,2], Marie-Christine Boutron-Ruault[1,2], and Marina Kvaskoff[1,2]

[1]CESP, Fac. de médecine - Univ. Paris-Sud, Fac. de médecine - UVSQ, INSERM, Université Paris-Saclay, Villejuif, France
[2]Gustave Roussy, Villejuif, France
[3]Population Health Department, QIMR Berghofer Medical Research Institute, Herston, Queensland, Australia
[4]School of Public Health, the University of Queensland, Herston, Queensland, Australia
[5]MINES ParisTech, PSL-Research University, O.I.E. – Centre Observation, Impacts, Energy, Sophia Antipolis, France

Received August 3, 2016; accepted December 23, 2016; released online XXXXXXXXXXXX

ABSTRACT

Background: While ultraviolet (UV) radiation exposure is a recognized risk factor for skin cancer, associations are complex and few studies have allowed a direct comparison of exposure profiles associated with cutaneous melanoma, basal-cell carcinoma (BCC), and squamous-cell carcinoma (SCC) within a single population.

Methods: We examined associations between UV exposures and skin cancer risk in a nested case-control study within E3N, a prospective cohort of 98995 French women born in 1925–1950. In 2008, a lifetime UV exposure questionnaire was sent to all reported skin cancer cases and three controls per case, which were matched on age, county of birth, and education. Analyses were performed using conditional logistic regression and included 366 melanoma cases, 1027 BCC cases, 165 SCC cases, and 3647 controls.

Results: A history of severe sunburns <25 years was associated with increased risks of all skin cancers (melanoma: OR 2.7; BCC: OR 1.7; SCC: OR 2.0 for ≥6 sunburns vs. none), while sunburns ≥25 years were associated with BCC and SCC only. While high-sun protection factor sunscreen use before age 25 was associated with lower BCC risk ($P_{trend} = 0.02$), use since age 25 and reapplication of sunscreen were associated with higher risks of all three types of skin cancer. There were positive linear associations between total UV score and risks of BCC ($P_{trend} = 0.01$) and SCC ($P_{trend} = 0.09$), but not melanoma. While recreational UV score was strongly associated with BCC, total and residential UV scores were more strongly associated with SCC.

Conclusions: Melanoma, BCC, and SCC are associated with different sun exposure profiles in women.

Key words: melanoma; squamous cell carcinoma; basal cell carcinoma; sun exposure

Copyright © xxxx Isabelle Savoye et al. This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

INTRODUCTION

Ultraviolet radiation (UV) exposure is recognized as a major environmental risk factor for both melanoma and keratinocyte cancers,[1–6] two skin cancer types for which the incidence is rising.[7,8] However, this factor is difficult to quantify in epidemiological studies: sun exposure is ubiquitous, and individual UV doses vary dramatically depending upon location of residence, time of day and season, pigmentary characteristics, and individual behaviors.[9] While the influence of UV exposure on skin cancer risk has been well established in ecological studies, epidemiological studies typically fail to show robust associations.[10] The influence of UV exposures on skin cancer is complex and may differ between skin cancer types.

Nevertheless, the available epidemiological data to date suggest that melanoma and basal-cell carcinoma (BCC) are associated with similar patterns of sun exposure (ie, exposure during childhood and excessive sun exposure in adulthood), particularly in terms of number of sunburns.[3,11–17] In contrast, squamous-cell carcinoma (SCC) risk has been associated with cumulative exposure over the lifetime and occupational sun exposure.[3,13,16–18] However, while many studies have explored UV exposures in relation to skin cancer risk, most of the previous research compared risk factors across studies conducted separately for melanoma, BCC, and SCC. Very few investigations allowed a direct comparison of skin cancer types within the same study population,[16,19] and those studies did not include a comparison according to age at exposure. Moreover, it is currently unclear which spectrum of UV radiation contributes the most to skin cancer development, which is a gap in the literature in this field.[17]

Given the available knowledge, we aimed to quantify the associations between various UV exposures and the risks of melanoma, BCC, and SCC and to examine the patterns that are

Address for correspondence. Dr. Marina Kvaskoff, Inserm U1018, « Lifestyle, genes and health: integrative trans-generational epidemiology », Gustave Roussy, Espace Maurice Tubiana, 114 rue Edouard Vaillant, F-94805 Villejuif Cedex, France (e-mail: Marina.KVASKOFF@gustaveroussy.fr).

DOI https://doi.org/10.2188/jea.JE20160166
HOMEPAGE http://jeaweb.jp/english/journal/index.html

the most predictive of skin cancer risk in a population of French women. We also aimed to identify the type of UV radiation (UVA, UVB, erythemal UV, total UV) associated with each skin cancer type.

METHODS

Study population

E3N (*Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale*) is a prospective cohort study involving 98 995 women born in 1925–1950, living in metropolitan France at inclusion, and insured through a national health scheme primarily covering teachers.[20] Women were enrolled from February 1st, 1989, through November 30th, 1991 after returning a baseline self-administered questionnaire on their lifestyle and medical history, along with informed consent. Follow-up questionnaires were sent every 2–3 years thereafter. All cohort questionnaires inquired about the occurrence of skin cancers, requesting contact details of the participants' physicians and permission to contact them to retrieve histological records. The study received ethical approval from the French National Commission for Computerized Data and Individual Freedom.

In 2008, a case-control study nested within E3N, the E3N-SunExp study, was conducted to collect detailed data on UV exposures in a subset of participants. Women eligible for inclusion into the sub-study were those diagnosed with a first primary incident skin cancer up to January 10th, 2008 (cases) and women who were free of cancer at that date (controls). For each skin cancer case, three controls were randomly selected using incidence density sampling and were matched according to age, county of birth, and education level. A skin cancer case was defined as the first diagnosis of a primary incident melanoma, BCC, or SCC, whichever occurred first. In the case of concurrent diagnoses of BCC and melanoma or SCC, the case was regarded as melanoma ($n = 16$) or SCC ($n = 25$) over BCC. Histological confirmation was obtained for 99% of melanoma, 95% of BCC, and 96% of SCC cases. A total of 22/460 (4.8%) melanoma cases, 15/1286 (1.2%) BCC cases, and 4/215 (1.9%) SCC cases died before the study and could not be included as participants.

We collected UV exposure data through a self-completed questionnaire that was modelled on a similar instrument used in previous Australian studies and sent to participants on January 10th, 2008.[21] A reminder was sent to non-respondents on May 25th, 2008 ($n = 2237$). Questionnaires were mailed to 424 melanoma cases, 1193 BCC cases, 196 SCC cases, and 5438 matched controls and were successfully returned by 368 melanoma cases, 1032 BCC cases, 166 SCC cases, and 4215 matched controls, resulting in response rates of 87% for cases and 79% for controls. Compared with non-respondents, respondents were more likely to be cases than controls (27.1% vs. 16.7%), to be younger, and to have a higher level of education ($p < 0.001$). However, other characteristics (such as pigmentary traits and family history of skin cancer) were similar between the two groups (eTable 1). After excluding cases that had no matched control, our final sample consisted of 366 melanoma cases, 1027 BCC cases, 165 SCC cases, and 3647 matched controls.

Exposure assessment

Sunburn, sunscreen use, and indoor tanning

Women were asked to report the number of times they were sunburned so badly that they developed either blistering of the skin, soreness for 2 or more days, or peeling of the skin at different ages: before 15 years old, between 15 and 25 years, and since age 25 years (never, once, 2–3 times, 4–5 times, or ≥6 times). We also collected the sun protection factor (SPF) of the sunscreen that they usually used during each of these periods (no protection, <8, 8–14, 15–30, or >30/total sunblock) and their usual habits of reapplying sunscreen during sun exposure (never, sometimes, or always). Women were additionally asked to report if they had ever used indoor tanning devices, and if so, how frequently they used these devices on average, how many sessions they had in total over their lifetime, and how long they were exposed on average at each session.

Lifetime sun exposure

Participants were also asked to complete a lifetime diary of residence locations. For each location, women reported the ages at which they lived in each place, the amount of time they usually spent outdoors in the sun in spring/summer (≤1 hour/day, 2–3 hours/day, or ≥4 hours/day), and their level of sun protection using clothing or sunscreen when in the sun ("never or rarely", "sometimes", or "often or always"). We asked these questions separately for work/school days and weekends/days off. Women then completed a similar lifetime diary for holiday locations, where they were additionally asked to report the number of weeks that they spent in each place, along with their time spent in the sun and their level of sun protection. Using these data, we calculated two principal measures of UV exposure: lifetime number of hours of sun exposure, and a UV score (eMethods 1).

In addition to sunburn, which highly reflects intensity of UV exposure, the summary measures that we used allowed exploring both intensity and duration of exposure. While number of hours of sun exposure enabled us to study duration of exposure taking sun protection into account, UV scores included both intensity and duration by combining information on hours of sun exposure and UV dose associated with each place of residence/holiday.

Phenotypic factors

Phenotypic information was collected in the baseline questionnaire of the cohort in 1990 and included self-reported information on natural hair color (red, blond, chestnut, brown, or black), skin color (very fair, fair, medium, brown, or black), number of naevi (very many, many, few, or none), number of freckles (very many, many, few, or none), and skin sensitivity to sun exposure (high, moderate, or low). Eye color (blue or grey, green, hazel, brown, or black) was collected through the questionnaire of the E3N-SunExp sub-study.

Statistical methods

We used conditional logistic regression modelling to calculate odds-ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for the associations between UV exposures and skin cancer risk. ORs were first estimated in crude models (considering matching for age, county of birth, and education), then in models adjusted for phenotypic factors (skin sensitivity to sun exposure, number of naevi, number of freckles, and eye, skin, and hair color). ORs estimating risk associated with the number of sunburns were not adjusted for skin sensitivity to sun exposure. An additional model was further adjusted for family history of skin cancer; however, since the results were identical, we elected to present only those from the first two models. Tests for linear trend were performed using an ordinal score for each factor. Homogeneity tests were performed to test for differences in estimates between the three skin cancer types.[22] For all variables, multiple imputation of

missing values was performed. The data were imputed five times using a fully conditional specification method (SAS procedure PROC MI). The pooled estimate was obtained by averaging the estimates from the five imputed datasets and the confidence intervals took into account within- and between-imputation variances. The results obtained with multiple imputation were compared with those from the complete case analysis ($n = 2408$); since the results obtained with the two methods were almost identical, we only presented those arising from multiple imputations.

Stratification analyses were conducted for the number of hours of sun exposure and UV scores according to age of exposure (<25 years or ≥25 years) and homogeneity tests were performed to test for differences in estimates across strata.

The main analyses on UV score were conducted using data on total UV, and sensitivity analyses were performed according to the specific type of UV radiation (UVA, UVB, and erythemal UV). All statistical analyses were performed using SAS, version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

RESULTS

At the time of the questionnaire, the participants of the E3N-SunExp study were aged 57–85 years old, with a mean age of 68 (standard deviation, 7) years. For all cases, the time-interval between diagnosis and response to the questionnaire ranged from 3 to 18 years. Women with high skin sensitivity to sun exposure were more likely to be diagnosed with skin cancer, especially melanoma and SCC, compared with those with lower sensitivity (eTable 2). Melanoma and BCC cases had higher numbers of naevi and freckles and were more likely than controls to have a fair pigmentary profile: red/blond hair, fair skin, and blue/grey eyes. SCC cases were more likely than controls or other cases to have high numbers of freckles and fair skin.

Sunburn, sunscreen use, and indoor tanning

We observed positive linear relationships between a history of sunburns before 15 years and at 15–25 years and the risks of melanoma ($P_{trend} = 0.007$ and 0.002, respectively) and BCC ($P_{trend} < 0.0001$ for both) (Table 1). While strong positive linear associations were also observed for SCC in crude models ($P_{trend} = 0.0003$ for both age categories), associations were substantially attenuated after adjustment. Number of sunburns after age 25 was positively associated with BCC and SCC risks, but not with melanoma risk, although there was no heterogeneity across skin cancer types ($P_{homogeneity} = 0.60$).

Use of sunscreen with an SPF > 15 before age 15 years was inversely associated with BCC risk (OR 0.60; 95% CI, 0.34–1.08; $P_{trend} = 0.02$), but not with melanoma or SCC risks, although no heterogeneity was detected ($P_{homogeneity} = 0.14$). Use of sunscreen at ages 15–25 was inversely associated with BCC (SPF > 30: OR 0.49) and SCC (SPF 15–30: OR 0.41) risks, albeit with no evidence of linear relationships.

In contrast, use of high-SPF sunscreen (>30/total sunblock) after age 25 was positively associated with all skin cancer types, more strongly so for BCC (SPF > 30: OR 1.91, $P_{trend} < 0.0001$) and melanoma (SPF > 30: OR 1.80, $P_{trend} = 0.01$) than for SCC ($P_{trend} = 0.15$), although with no evidence of heterogeneity ($P_{homogeneity} = 0.73$). In a sensitivity analysis additionally adjusting for various recreational UV exposures (lifetime hours of recreational sun exposure, recreational UV score, number of sunburns since age 25), associations were attenuated but remained statistically significant (eTable 3).

Compared with women who reported that they never reapplied sunscreen during sun exposure, those who reported to always reapply sunscreen had higher risks of all skin cancer types, although statistical significance remained only for BCC and SCC after adjustment (BCC: OR 1.39, $P_{trend} = 0.008$; SCC: OR 2.11, $P_{trend} = 0.049$). After additional adjustment for other recreational UV exposures, these associations were similar (eTable 3).

We found no statistically significant association between ever use of an indoor tanning device and skin cancer risk, although there was a slightly increased risk of SCC (OR 1.72; 95% CI, 0.83–3.59).

Lifetime hours of sun exposure and UV score

Total number of hours of sun exposure was positively associated with BCC and SCC risks (Table 2). While hours of residential sun exposure were not significantly associated with skin cancer risk, hours of recreational sun exposure were positively associated with BCC risk ($P_{trend} = 0.001$).

Total UV score was associated with BCC (ORs of 1.26 and 1.27 across tertiles vs. the lowest, $P_{trend} = 0.01$) and SCC (ORs of 2.45 and 1.69, $P_{trend} = 0.09$) risks. While residential UV score was associated with SCC risk only (OR 1.90 in the second vs. first tertile), recreational UV score was strongly associated with BCC risk ($P_{trend} = 0.0001$) and to a lesser extent with SCC risk ($P_{trend} = 0.07$). However, no significant heterogeneity was observed between skin cancer subtypes for these exposures.

The associations with UV scores did not substantially differ when considering different types of UV (UVA, UVB, or erythemal UV; data not shown). Stratified analyses according to age at exposure (<25 or ≥25 years) showed stronger associations between total sun exposure before age 25 (hours of sun exposure and UV score) and BCC risk, although there was no statistically significant heterogeneity across strata (eTable 4).

DISCUSSION

In this nested case-control study within a large prospective cohort of women, we observed that melanoma, BCC, and SCC risks were associated with different patterns of UV exposure, although no statistically significant heterogeneity was observed across skin cancer types. While number of sunburns before age 25 was strongly associated with melanoma risk, recreational sun exposure was more strongly related to BCC, and total and residential sun exposure was more strongly related to SCC. In addition, while the use of high-SPF sunscreen before age 25 was associated with lower BCC risk, use since age 25 and reapplication of sunscreen were associated with higher risks of all three types of skin cancer.

Sunburn, sunscreen use, and indoor tanning

In our study, the number of sunburns was positively associated with skin cancer risk. Although ORs were attenuated after adjustment for phenotypic factors, associations remained statistically significant, indicating that a history of sunburns is a risk factor for melanoma, BCC, and SCC independently of the number of naevi and freckles and skin, hair, and eye color. However, we observed no association between number of sunburns occurring after age 25 years and melanoma risk. This is consistent with several studies suggesting that childhood and

Table 1. Crude and adjusted ORs for risks of melanoma, BCC and SCC associated with number of sunburns, sunscreen use, and use of tanning beds ($n = 5783$)

	Melanoma		BCC		SCC		
	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR[a] (95% CI)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR[a] (95% CI)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR[a] (95% CI)	*P* homogeneity
Number of sunburns							
Before 15 years							0.77
Never	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
1	1.13 (0.67–1.90)	1.10 (0.63–1.91)	1.41 (1.07–1.86)	1.26 (0.96–1.67)	1.40 (0.66–2.99)	1.16 (0.53–2.54)	
2–3	1.64 (1.11–2.43)	1.26 (0.82–1.95)	1.65 (1.32–2.06)	1.48 (1.18–1.86)	3.23 (1.66–6.27)	2.64 (1.24–5.65)	
4–5	2.61 (1.48–4.59)	2.10 (1.15–3.84)	2.42 (1.77–3.30)	2.08 (1.51–2.87)	2.39 (0.95–6.01)	2.27 (0.82–6.28)	
≥6	3.87 (2.26–6.63)	2.69 (1.49–4.88)	2.01 (1.40–2.88)	1.70 (1.16–2.48)	3.47 (1.54–7.84)	2.22 (0.87–5.65)	
P for trend	<0.0001	0.007	<0.0001	<0.0001	0.0003	0.02	
Between 15–25 years							0.97
Never	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
1	1.48 (1.01–2.19)	1.27 (0.83–1.93)	1.26 (1.01–1.58)	1.16 (0.92–1.46)	2.63 (1.47–4.71)	1.98 (1.07–3.68)	
2–3	1.51 (1.04–2.20)	1.25 (0.82–1.89)	1.54 (1.25–1.89)	1.38 (1.12–1.72)	1.89 (1.08–3.30)	1.29 (0.69–2.40)	
4–5	2.08 (1.29–3.34)	1.46 (0.86–2.48)	1.99 (1.52–2.60)	1.70 (1.28–2.24)	3.89 (1.75–8.66)	2.70 (1.15–6.37)	
≥6	3.02 (1.89–4.81)	2.49 (1.49–4.17)	2.35 (1.72–3.22)	1.99 (1.44–2.75)	3.41 (1.50–7.80)	1.91 (0.77–4.75)	
P for trend	<0.0001	0.002	<0.0001	<0.0001	0.0003	0.08	
Since 25 years							0.60
Never	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
1	0.71 (0.48–1.04)	0.69 (0.45–1.05)	1.18 (0.95–1.47)	1.15 (0.92–1.43)	1.27 (0.71–2.30)	1.24 (0.65–2.37)	
2–3	1.10 (0.78–1.54)	1.07 (0.74–1.55)	1.15 (0.94–1.41)	1.08 (0.88–1.32)	1.73 (1.05–2.83)	1.34 (0.76–2.36)	
4–5	1.03 (0.61–1.74)	0.92 (0.51–1.63)	1.48 (1.11–1.99)	1.33 (0.99–1.80)	2.57 (1.17–5.63)	2.53 (1.11–5.76)	
≥6	1.47 (0.93–2.31)	1.39 (0.85–2.29)	1.87 (1.38–2.53)	1.63 (1.19–2.24)	2.31 (1.00–5.35)	1.41 (0.56–3.54)	
P for trend	0.13	0.26	0.0001	0.006	0.002	0.07	
Sunscreen use and level of SPF							
Before 15 years							0.14
No protection	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
SPF 8	1.52 (0.83–2.78)	1.28 (0.65–2.51)	0.84 (0.55–1.28)	0.79 (0.52–1.20)	0.79 (0.31–2.01)	0.65 (0.23–1.83)	
SPF 8–15	1.33 (0.61–2.91)	1.27 (0.56–2.86)	0.70 (0.41–1.19)	0.67 (0.39–1.15)	1.77 (0.53–5.92)	1.66 (0.41–6.70)	
SPF >15	0.36 (0.07–1.79)	0.31 (0.06–1.55)	0.58 (0.32–1.02)	0.60 (0.34–1.08)	1.33 (0.48–3.64)	1.48 (0.50–4.36)	
P for trend	0.87	0.59	0.02	0.02	0.30	0.33	
Between 15–25 years							0.91
No protection	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
SPF 8	1.40 (0.92–2.13)	1.25 (0.79–1.98)	1.02 (0.81–1.29)	0.94 (0.74–1.20)	0.78 (0.42–1.44)	0.74 (0.38–1.48)	
SPF 8–15	1.56 (1.08–2.25)	1.20 (0.80–1.80)	1.09 (0.86–1.38)	1.02 (0.80–1.30)	1.28 (0.67–2.45)	0.92 (0.43–1.98)	
SPF 15–30	0.90 (0.54–1.48)	0.72 (0.43–1.19)	1.13 (0.88–1.44)	1.02 (0.80–1.32)	0.59 (0.30–1.14)	0.41 (0.19–0.91)	
SPF >30	1.28 (0.66–2.46)	0.98 (0.47–2.01)	0.54 (0.32–0.91)	0.49 (0.29–0.83)	1.63 (0.64–4.19)	1.16 (0.41–3.26)	
P for trend	0.38	0.58	0.57	0.18	0.99	0.38	
Since 25 years							0.73
No protection	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
SPF 8	1.52 (0.84–2.75)	1.43 (0.75–2.72)	1.08 (0.76–1.54)	1.09 (0.77–1.56)	0.99 (0.40–2.44)	1.12 (0.41–3.04)	
SPF 8–15	1.60 (0.96–2.68)	1.44 (0.82–2.53)	0.95 (0.70–1.29)	0.94 (0.69–1.29)	1.63 (0.70–3.80)	1.69 (0.65–4.36)	
SPF 15–30	1.55 (0.98–2.43)	1.31 (0.79–2.18)	1.19 (0.92–1.55)	1.11 (0.85–1.45)	2.16 (1.13–4.11)	2.42 (1.20–4.88)	
SPF >30	2.09 (1.33–3.26)	1.80 (1.09–2.96)	2.08 (1.63–2.66)	1.91 (1.48–2.46)	1.68 (0.94–3.00)	1.47 (0.76–2.82)	
P for trend	0.0007	0.01	<0.0001	<0.0001	0.03	0.15	
Reapplication of sunscreen							0.60
Never	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
Sometimes	1.68 (1.16–2.42)	1.42 (0.95–2.11)	1.36 (1.11–1.67)	1.31 (1.06–1.62)	1.32 (0.80–2.20)	1.30 (0.72–2.34)	
Always	1.83 (1.18–2.84)	1.51 (0.94–2.43)	1.49 (1.16–1.92)	1.39 (1.07–1.80)	2.07 (1.11–3.86)	2.11 (1.03–4.34)	
P for trend	0.008	0.09	0.001	0.008	0.03	0.049	
Tanning bed use							0.35
Never	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
Ever	1.01 (0.67–1.50)	0.92 (0.60–1.42)	1.10 (0.86–1.42)	1.06 (0.82–1.37)	1.45 (0.75–2.80)	1.72 (0.83–3.59)	

BCC, basal-cell carcinoma; CI, confidence interval; OR, odds ratio; SCC, squamous-cell carcinoma; SPF, sun protection factor.
[a]Adjusted for skin sensitivity to sun exposure, number of naevi, number of freckles, eye color, skin color, and hair color; matched for age, county of birth and education level.
Study population according to the cancer studied: $n = 1219$ for melanoma; $n = 3453$ for BCC; $n = 528$ for SCC.

adolescence are the most sensitive time periods for exposure to sunburns for this cancer,[14,15,23–25] although other studies have reported a positive association between a history of sunburn at any age and melanoma.[26–28]

Although lifetime number of severe sunburns has been associated with keratinocyte cancer risk,[16] few studies explored timing of exposure. A case-control study in the Netherlands reported that the recall of painful sunburns before age 20 years was associated with increased risks of SCC, nodular BCC, and multifocal superficial BCC.[29] In a Canadian case-control study, a history of severe sunburn in childhood (but not lifetime sunburns) was associated with higher BCC risk.[30] In our study, number of

Table 2. Crude and adjusted ORs for risks of melanoma, BCC and SCC associated with lifetime hours of sun exposure and UV score ($n = 5783$)

	Melanoma		BCC		SCC		
	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR[a] (95% CI)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR[a] (95% CI)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR[a] (95% CI)	*P* homogeneity
Lifetime hours of sun exposure							
Total							0.51
Tertile 1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
Tertile 2	1.04 (0.77–1.41)	1.07 (0.77–1.50)	1.19 (0.99–1.43)	1.23 (1.02–1.48)	1.70 (1.06–2.71)	1.99 (1.19–3.33)	
Tertile 3	0.90 (0.66–1.24)	0.98 (0.69–1.39)	1.08 (0.90–1.30)	1.20 (0.99–1.46)	1.10 (0.69–1.77)	1.36 (0.80–2.29)	
P for trend	0.52	0.91	0.41	0.06	0.69	0.25	
Residential							0.55
Tertile 1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
Tertile 2	0.82 (0.61–1.11)	0.89 (0.64–1.24)	0.98 (0.81–1.17)	1.01 (0.84–1.22)	1.31 (0.81–2.10)	1.42 (0.84–2.40)	
Tertile 3	0.79 (0.58–1.09)	0.92 (0.65–1.31)	0.88 (0.73–1.06)	0.94 (0.78–1.14)	1.11 (0.68–1.80)	1.29 (0.76–2.18)	
P for trend	0.15	0.62	0.18	0.54	0.71	0.37	
Recreational							0.09
Tertile 1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
Tertile 2	0.94 (0.69–1.27)	0.90 (0.64–1.27)	1.26 (1.05–1.51)	1.27 (1.05–1.53)	0.76 (0.47–1.21)	0.87 (0.52–1.47)	
Tertile 3	0.83 (0.61–1.14)	0.88 (0.62–1.24)	1.28 (1.06–1.54)	1.37 (1.13–1.66)	0.88 (0.56–1.38)	1.11 (0.66–1.86)	
P for trend	0.25	0.47	0.01	0.001	0.59	0.69	
UV Score							
Total							0.73
Tertile 1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
Tertile 2	1.24 (0.91–1.69)	1.27 (0.91–1.78)	1.20 (1.00–1.44)	1.26 (1.04–1.52)	1.87 (1.15–3.04)	2.45 (1.39–4.32)	
Tertile 3	1.10 (0.79–1.52)	1.21 (0.85–1.73)	1.15 (0.96–1.39)	1.27 (1.05–1.55)	1.34 (0.84–2.15)	1.69 (1.00–2.87)	
P for trend	0.57	0.27	0.14	0.01	0.30	0.09	
Residential							0.62
Tertile 1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
Tertile 2	0.90 (0.66–1.22)	0.97 (0.69–1.35)	0.96 (0.80–1.15)	0.98 (0.81–1.18)	1.53 (0.95–2.45)	1.90 (1.12–3.23)	
Tertile 3	0.95 (0.69–1.31)	1.11 (0.78–1.57)	1.03 (0.85–1.23)	1.11 (0.92–1.34)	1.23 (0.76–2.00)	1.47 (0.86–2.52)	
P for trend	0.76	0.56	0.78	0.28	0.43	0.16	
Recreational							0.67
Tertile 1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
Tertile 2	1.18 (0.87–1.61)	1.20 (0.86–1.69)	1.31 (1.08–1.59)	1.32 (1.08–1.61)	0.88 (0.55–1.41)	0.97 (0.57–1.64)	
Tertile 3	1.17 (0.85–1.61)	1.27 (0.90–1.79)	1.40 (1.16–1.69)	1.47 (1.21–1.79)	1.22 (0.78–1.91)	1.62 (0.96–2.72)	
P for trend	0.34	0.18	0.0005	0.0001	0.38	0.07	

BCC, basal-cell carcinoma; CI, confidence interval; OR, odds ratio; SCC, squamous-cell carcinoma; UV, ultraviolet.
[a]Adjusted for skin sensitivity to sun exposure, number of naevi, number of freckles, eye color, skin color and hair color; matched for age, county of birth and education level.
Study population according to the cancer studied: $n = 1219$ for melanoma; $n = 3453$ for BCC; $n = 528$ for SCC.

sunburns at any age was associated with BCC, and a linear relationship was apparent only for sunburns occurring before age 15 for SCC risk.

Data from randomized controlled trials suggest protective effects of sunscreen use on melanoma and SCC risks.[31,32] More generally, a recent review of randomized controlled trials suggested that the evidence, though limited, supports beneficial effects of sunscreen application on the occurrence of skin cancers.[33] However, findings from observational studies have been inconsistent,[33] with some studies showing an inverse association[25,34–37] and others suggesting a positive association.[38,39] This heterogeneity may be explained by the fact that non-randomized studies are unable to distinguish the main determinants of sunscreen use from those of skin cancer because they are similar[40] (eg, sun-sensitive phenotypes). For example, it has been proposed that sunscreen use may encourage prolonged sun exposure duration because it delays sunburn occurrence,[41] especially when exposure is associated with intention to tan or stay in the sun.[42] In our study, additional adjustment for recreational UV exposure variables had little impact on the results. However, other factors could interact in these relationships, and residual confounding cannot be ruled out.

Recently, two meta-analyses showed that tanning bed use was associated with significantly increased risks of melanoma, BCC, and SCC.[43,44] We found a positive association with SCC risk only, although the OR did not reach statistical significance. Because tanning beds started to be commonly used in the 1980s, it is likely that the women in our study population, who were aged 57–85 years when responding to the questionnaire in 2008, were not exposed at young ages. Young age at first exposure, which was not available in our data, has indeed been associated with high risks of both melanoma[43,45,46] and keratinocyte cancers.[44,47]

Lifetime hours of sun exposure and UV score

In our study, both total number of hours of sun exposure and total UV score increased the risk of developing BCC and SCC, which is consistent with previous studies.[13,29] Although we found no association with melanoma, a positive association between total sun exposure and melanoma risk (RR 1.34; 95% CI, 1.02–1.77) was reported in a meta-analysis.[15] While hours of residential sun exposure were not associated with skin cancer risk in our study, the residential UV score was associated with an increased SCC risk, consistent with the hypothesis of SCC being associated with long-term, cumulative exposure.[9,16,18,19] However, English et al

showed that SCC was more strongly related to total sun exposure than to residential sun exposure,[3] which was also the case in our study.

Substantial evidence suggests that recreational sun exposure is the major causal factor of BCC.[9,12] Consistently, in our study, hours of recreational sun exposure and the recreational UV score were associated with increased BCC risk, and BCC risk was more strongly associated with recreational exposure than with total (both residential and recreational) exposure. Recreational sun exposure is also known to be strongly associated with melanoma,[15,16,25,48] which was not evidenced through lifetime hours of recreational sun exposure or recreational UV score in our analyses.

While the damaging effects of UV exposure on the skin are thought to be caused by direct cellular damage and alterations in immunologic function, there is uncertainty regarding the mechanism by which each skin cancer type develops in relation to different types of solar exposure (frequent or intermittent).[17] Several studies suggested that childhood and adolescence may be sensitive periods regarding BCC risk in adulthood.[30,49,50] However, we found no statistically significant heterogeneity in associations between total sun exposure and BCC risk across strata of age of exposure, although associations were stronger before age 25.

While UVA and UVB are both important in skin cancer development,[17] comparisons of skin cancer data from Norway, Australia, and New Zealand suggest that SCC and BCC are mainly related to annual solar UVB, while UVA plays a larger role in melanoma.[51] However, our analyses by UV type showed similar trends for UVA, UVB, and erythemal UV across skin cancer types.

Several limitations should be considered in the interpretation of our findings. First, because UV exposures were collected retrospectively and after diagnosis for cases, our results are subject to recall bias — a bias inherent to the case-control design that may lead to differential misclassification and biased risk estimates, especially considering the time interval between past exposures and study inception.[52] In particular, this bias may have led to a spurious positive association between sunscreen use since age 25 and skin cancer risk, and potentially to a null association between tanning bed use and skin cancer. Second, because sunscreen is likely used by at-risk subjects, an indication bias may have occurred and could again potentially have led to a spurious positive association between sunscreen use after age 25 and skin cancer — although inverse associations with use before age 25 were observed. In addition, when asked about sunscreen use since age 25, it is possible that cases have reported their most frequent use of sunscreen after diagnosis, which could also explain part of the positive association between sunscreen use and skin cancer risk. Third, selection bias could be a concern, given the lower response rate in controls than in cases; however, apart from case-control status, other characteristics were similar between respondents and non-respondents. Finally, because skin cancer cases who died prior to the study could not be included as participants, a survival bias may have occurred, which may lead to an underestimation of associations. However, given the low numbers of cases deceased before the study, a substantial impact of this bias on the findings is unlikely. Despite these limitations, our study has several strengths, particularly its high study response rate, the fact that cases and controls were sampled from the same source population, the ability to control for pigmentary traits, and the availability of summary variables quantifying sun exposure over lifetime, using different types of UV radiation, and including data on sun protection. We were also able to compare UV exposure patterns across skin cancer types, an analysis that has rarely been possible in previous research.

In conclusion, our findings suggest that skin cancer types are associated with different patterns of sun exposure. While number of sunburns before age 25 was strongly associated with risk of melanoma, recreational sun exposure was more strongly related to BCC, and total and residential sun exposure was more strongly related to SCC. Avoiding sunburns at any age, and especially at younger ages, is strongly recommended to prevent skin cancer, and protective measures should be taken against all types of UV exposure (recreational or residential) to minimize the risk of developing any form of skin cancer.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to the study subjects for their continued participation and to practitioners for providing pathology reports. We also thank all members of the E3N-EPIC study group, particularly Rafika Chaït, Lyan Hoang, Céline Kernaleguen, Maxime Valdenaire, Marie Fangon, Camille Laplanche, Pascale Gerbouin-Rérolle, and Maryvonne Niravong for their technical assistance.

Funding: The E3N study was supported by the Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN); the European Community; the French League against Cancer (LNCC); the Gustave Roussy Institute; and the French Institute of Health and Medical Research (Inserm). The E3N-SunExp study was supported by a grant from the French National Cancer Institute (INCA #2010-1-PL SHS-11-INSERM 11-1). IS was supported by the Foundation of France. DCW was supported by a Research Fellowship (APP1058522) from the National Health and Medical Research Council of Australia. CMO was supported by a Program Grant (#1073898) from the National Health and Medical Research Council of Australia. DCW is supported by a Research Fellowship (APP1058522) from the National Health and Medical Research Council of Australia. CMO is supported by a Program Grant (#1073898) from the National Health and Medical Research Council of Australia.

Conflicts of interest: None declared.

APPENDIX A. SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary data related to this article can be found at https://doi.org/10.2188/jea.JE20160166.

REFERENCES

1. Solar and ultraviolet radiation. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1992;55:1–316.
2. Armstrong BK, Kricker A, English DR. Sun exposure and skin cancer. *Australas J Dermatol*. 1997;38(Suppl 1):S1–S6.
3. English DR, Armstrong BK, Kricker A, Fleming C. Sunlight and cancer. *Cancer Causes Control*. 1997;8:271–283.
4. Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL. Review: Ultraviolet radiation and skin cancer. *Int J Dermatol*. 2010;49:978–986.
5. Chen ST, Geller AC, Tsao H. Update on the epidemiology of melanoma. *Curr Dermatol Rep*. 2013;2:24–34.
6. Xiang F, Lucas R, Hales S, Neale R. Incidence of nonmelanoma skin cancer in relation to ambient UV radiation in white populations, 1978–2012: empirical relationships. *JAMA Dermatol*. 2014;150:1063–1071.

7. Arnold M, Holterhues C, Hollestein LM, et al. Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:1170–1178.
8. Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol*. 2014;170:11–19.
9. Young C. Solar ultraviolet radiation and skin cancer. *Occup Med (Lond)*. 2009;59:82–88.
10. Lucas RM, McMichael AJ, Armstrong BK, Smith WT. Estimating the global disease burden due to ultraviolet radiation exposure. *Int J Epidemiol*. 2008;37:654–667.
11. Whiteman D, Green A. Melanoma and sunburn. *Cancer Causes Control*. 1994;5:564–572.
12. Kricker A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? a case-control study in Western Australia. *Int J Cancer*. 1995;60:489–494.
13. Armstrong BK, Kricker A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B*. 2001;63:8–18.
14. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control*. 2001;12:69–82.
15. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005;41:45–60.
16. Han J, Colditz GA, Hunter DJ. Risk factors for skin cancers: a nested case–control study within the Nurses' Health Study. *Int J Epidemiol*. 2006;35:1514–1521.
17. Leiter U, Eigentler T, Garbe C. Epidemiology of skin cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2014;810:120–140.
18. Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. *Lancet*. 2010;375:673–685.
19. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case–case–control study. *Br J Cancer*. 2006;94:743–751.
20. Clavel-Chapelon F; E3N Study Group. Cohort profile: the French E3N Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2015;44:801–809.
21. Kvaskoff M, Pandeya N, Green AC, et al. Site-specific determinants of cutaneous melanoma: a case-case comparison of patients with tumors arising on the head or trunk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22:2222–2231.
22. Hosmer D, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York: John Wiley & Sons Inc; 2000.
23. Oliveria SA, Saraiya M, Geller AC, Heneghan MK, Jorgensen C. Sun exposure and risk of melanoma. *Arch Dis Child*. 2006;91:131–138.
24. Dennis LK, Vanbeek MJ, Beane Freeman LE, et al. Sunburns and risk of cutaneous melanoma: does age matter? A comprehensive meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 2008;18:614–627.
25. Nikolaou VA, Sypsa V, Stefanaki I, et al. Risk associations of melanoma in a Southern European population: results of a case/control study. *Cancer Causes Control*. 2008;19:671–679.
26. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer*. 1997;73:198–203.
27. Pfahlberg A, Kölmel KF, Gefeller O; Febim Study Group. Timing of excessive ultraviolet radiation and melanoma: epidemiology does not support the existence of a critical period of high susceptibility to solar ultraviolet radiation-induced melanoma. *Br J Dermatol*. 2001;144:471–475.
28. Fortes C, Mastroeni S, Melchi F, et al. A protective effect of the Mediterranean diet for cutaneous melanoma. *Int J Epidemiol*. 2008;37:1018–1029.
29. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, De Gruijl FR, Bouwes Bavinck JN; Leiden Skin Cancer Study. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol*. 2003;120:1087–1093.
30. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer: I. basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 1995;131:157–163.
31. Green A, Williams G, Neale R, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;354:723–729.
32. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol*. 2011;29:257–263.
33. Iannacone MR, Hughes MCB, Green AC. Effects of sunscreen on skin cancer and photoaging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2014;30:55–61.
34. Espinosa Arranz J, Sanchez Hernandez JJ, Bravo Fernandez P, et al. Cutaneous malignant melanoma and sun exposure in Spain. *Melanoma Res*. 1999;9:199–205.
35. Bakos L, Wagner M, Bakos RM, et al. Sunburn, sunscreens, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. *Int J Dermatol*. 2002;41:557–562.
36. Lazovich D, Vogel RI, Berwick M, Weinstock MA, Warshaw EM, Anderson KE. Melanoma risk in relation to use of sunscreen or other sun protection methods. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20:2583–2593.
37. Ghiasvand R, Weiderpass E, Green AC, Lund E, Veierød MB. Sunscreen use and subsequent melanoma risk: a population-based cohort study. *J Clin Oncol*. 2016 [Epub ahead of print].
38. Autier P, Doré JF, Schifflers E, et al. Melanoma and use of sunscreens: an Eortc case-control study in Germany, Belgium and France. *Int J Cancer*. 1995;61:749–755.
39. Wolf P, Quehenberger F, Müllegger R, Stranz B, Kerl H. Phenotypic markers, sunlight-related factors and sunscreen use in patients with cutaneous melanoma: an Austrian case-control study. *Melanoma Res*. 1998;8:370–378.
40. Huncharek M, Kupelnick B. Use of topical sunscreens and the risk of malignant melanoma: a meta-analysis of 9067 patients from 11 case-control studies. *Am J Public Health*. 2002;92:1173–1177.
41. Autier P. Sunscreen abuse for intentional sun exposure. *Br J Dermatol*. 2009;161 Suppl 3:40–45.
42. Autier P, Boniol M, Doré JF. Sunscreen use and increased duration of intentional sun exposure: still a burning issue. *Int J Cancer*. 2007;121:1–5.
43. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4757.
44. Wehner MR, Shive ML, Chren MM, Han J, Qureshi AA, Linos E. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e5909.
45. International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: a systematic review. *Int J Cancer*. 2007;120:1116–1122.
46. Gandini S, Autier P, Boniol M. Reviews on sun exposure and artificial light and melanoma. *Prog Biophys Mol Biol*. 2011;107:362–366.
47. Veierød MB, Couto E, Lund E, Adami HO, Weiderpass E. Host characteristics, sun exposure, indoor tanning and risk of squamous cell carcinoma of the skin. *Int J Cancer*. 2014;135:413–422.
48. Fargnoli MC, Piccolo D, Altobelli E, Formicone F, Chimenti S, Peris K. Constitutional and environmental risk factors for cutaneous melanoma in an Italian population. A case-control study. *Melanoma Res*. 2004;14:151–157.
49. Corona R, Dogliotti E, D'Errico M, et al. Risk factors for basal cell carcinoma in a mediterranean population: role of recreational sun exposure early in life. *Arch Dermatol*. 2001;137:1162–1168.
50. Iannacone MR, Wang W, Stockwell HG, et al. Patterns and timing of sunlight exposure and risk of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin—a case-control study. *BMC Cancer*. 2012;12:417.
51. Moan JE, Baturaite Z, Dahlback A, Porojnicu AC. Ultraviolet radiation and cutaneous malignant melanoma. *Adv Exp Med Biol*. 2014;810:359–374.
52. de Vries E, Boniol M, Severi G, et al. Public awareness about risk factors could pose problems for case-control studies: the example of sunbed use and cutaneous melanoma. *Eur J Cancer*. 2005;41:2150–2154.

JE20160166
SUPPLEMENTARY DATA

eMethods 1. Detailed calculation of lifetime number of hours of sun exposure and UV score

eTable 1. Characteristics of respondents and non-respondents, E3N-SunExp study

eTable 2. Characteristics of the study population according to skin cancer status in the E3N-SunExp study

eTable 3. ORs for risks of melanoma, BCC and SCC associated with sunscreen use after additional adjustment for UV exposures

eTable 4. ORs for risks of melanoma, BCC and SCC associated with UV exposures according to age of exposure

eMethods 1. Detailed calculation of lifetime number of hours of sun exposure and UV score

Lifetime number of hours of sun exposure

To calculate the total number of hours of recreational sun exposure, we multiplied the number of weeks of holidays and weekends/days off in each location by the amount of time spent in the sun in those locations. Weights were assigned to each category of time spent in the sun as follows: 0.5, 2.5 and 6 for "1h/day or less", "2-3 h/day" and "4 h/day or more", respectively. The number of hours of residential sun exposure was calculated in a similar manner, additionally subtracting number of weeks of holidays and weekends/days off from the calculation (considering a total of 2.5 days per week for weekends/days off). In order to take into account sun protection level in the calculations, we assigned the following weights to each category of sun protection: 0.33, 0.66 and 1 for "never or rarely", "sometimes" and "often or always", respectively, and we applied these weights to the calculations. To obtain a total lifetime number of hours of sun exposure, we summed total numbers of recreational and residential hours of sun exposure. The precise formulas used for these calculations are detailed in the Supplementary Methods.

UV score

To calculate a score based on the estimated doses of different types of UV radiation, we first extracted data on latitude and longitude of each residence and holiday locations reported by the study participants using publicly available databases (latitude-longitude geocoding database of the French National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE); Geographic Directory of French Counties (RGC) database of the French National Geography Institute (IGN)).

We then linked this geocoding information to an international database containing UV irradiance data according to latitude and longitude,[1] which is available via the Internet-based Solar Radiation Data (SoDa) service (MINES ParisTech website: www.soda-is.com).[2] Briefly, the UV data contained in this database resulted from a clear-sky model with modifications for cloud effects. We used the default inputs to the model proposed by the SoDa service:[1] total atmospheric column content of ozone and water vapour, Linke turbidity factor, Angström coefficient for aerosols and cloud cover, ground albedo, and surface elevation above mean sea level. These variables came from different sources covering various periods: 1996-2000 for ozone, Linke turbidity factor, and cloud cover; 1987-1996 for water vapour; and 1981-1990 for Angström coefficient.[1,3] We thus obtained monthly means of daily sums (daily doses) for total UV, UVA, UVB, and erythemal UV in J/m². The modelled UV values were within 10% of measurements taken at Reading in the United Kingdom.[1]

By linkage to the SoDa data, we obtained mean daily UV doses for spring/summer (April-September) and autumn/winter (October-March) for each residence and holiday location, which we used to calculate UV exposure scores for each participant.

We first calculated a recreational UV score by summing UV doses in holiday locations over lifetime (weighted by holiday duration in each location) and UV dose over weekends/days off. A residential UV score per year of age was then calculated by summing autumn/winter and spring/summer score calculations of work/school days only, and by taking into account holiday duration for each year of age. The total UV score for each year of age was the sum of the recreational and residential scores.

Lifetime hours of sun exposure and UV scores were categorized in tertiles for the analyses.

There were high correlations between total number of hours of sun exposure and total UV score ($r_{Spearman}$=0.86), residential number of hours of sun exposure and residential UV score (r=0.84) and recreational number of hours of sun exposure and recreational UV score (r=0.76).

1. Kift, R., Webb, A. R., Page, J., Rimmer, J. & Janjai, S. A Web-based Tool for UV lrradiance Data: Predictions for European and Southeast Asian Sites. Photochem. Photobiol. 82, 579–586 (2006).

2. Gschwind, B., Ménard, L., Albuisson, M. & Wald, L. Converting a successful research project into a sustainable service: The case of the SoDa Web service. Environ. Model. Softw. 21, 1555–1561 (2006).

3. Remund, J. Advanced parameters WP 5.2b: chain of algorithms: short- and longwave radiation with associated temperature prediction resources. IN Report to the European Commission. (2002).

eTable 1. Characteristics of respondents and non-respondents, E3N-SunExp study

	Respondents		Non-respondents		
	N	**% / Mean (SD)**	**N**	**% / Mean (SD)**	**p-value**
Age at the time of the questionnaire (years)	5783	68.9 (6.4)	1470	69.8 (7.0)	<0.001
Skin cancer status					<0.001
Cases	1566	27.1	246	16.7	
Controls	4217	72.9	1224	83.3	
Education level (years)					<0.001
<12	484	8.4	181	12.3	
12-15	2958	51.2	716	48.7	
≥15	2109	36.5	514	35.0	
Missing	232	4.0	59	4.0	
Skin sensitivity to sun exposure					0.89
High	1701	29.5	424	28.8	
Moderate	2689	46.5	680	46.3	
Low	1279	22.1	337	22.9	
Missing	108	1.9	29	2.0	
Number of naevi					0.45
Very many	695	12.0	157	10.7	
Many	2387	41.3	609	41.4	
A few/None	2593	44.8	680	46.3	
Missing	108	1.9	24	1.6	
Number of freckles					0.63
Very many	352	6.1	77	5.2	
Many	1752	30.3	430	29.3	
A few	1420	24.6	367	25.0	
None	2096	36.2	553	37.6	
Missing	163	2.8	43	2.9	
Hair colour					0.59
Red	126	2.2	25	1.7	
Blond	602	10.4	164	11.2	
Chestnut	3426	59.2	885	60.2	
Brown/Dark	1527	26.4	373	25.4	
Missing	102	1.8	23	1.6	
Skin colour					0.92
Very fair/fair	3411	59.0	872	59.3	
Medium/Olive/Dark	2261	39.1	572	38.9	
Missing	111	1.9	26	1.8	
Family history of skin cancer					0.15
No	5700	98.6	1456	99.0	
Yes	83	1.4	14	1.0	

SD. standard deviation.

eTable 2. Characteristics of the study population according to skin cancer status in the E3N-SunExp study

	Melanoma		BCC		SCC		Controls	
	N	% / Mean (SD)	N	% / Mean (SD)	N	% / Mean (SD)	N	%
Age at diagnosis (years)	366	57 (7)	1027	59 (7)	165	63 (8)		
Education level (years)								
<12	35	9.6	92	9.0	11	6.7	293	8.1
12-15	194	53.0	511	49.8	84	50.9	1877	51.5
≥15	124	33.9	381	37.1	64	38.8	1328	36.5
Missing	13	3.6	43	4.2	6	3.6	144	4.0
Skin sensitivity to sun exposure								
High	144	39.3	337	32.8	69	41.8	1022	28.1
Moderate	169	46.2	493	48.0	75	45.5	1677	46.1
Low	49	13.4	173	16.9	19	11.5	881	24.2
Missing	4	1.1	24	2.3	2	1.2	62	1.7
Number of nævi								
Very many	86	23.5	163	15.9	17	10.3	372	10.2
Many	174	47.5	488	47.5	58	35.2	1454	39.9
A few/None	100	27.3	354	34.5	88	53.3	1756	48.2
Missing	6	1.6	22	2.1	2	1.2	60	1.7
Number of freckles								
Very many	39	10.7	90	8.8	28	17.0	164	4.5
Many	145	39.6	354	34.5	54	32.7	1040	28.6
A few	78	21.3	228	22.2	36	21.8	929	25.5
None	97	26.5	328	31.9	44	26.7	1405	38.6
Missing	7	1.9	27	2.6	3	1.8	104	2.9
Hair colour								
Red	21	5.7	31	3.0	5	3.0	63	1.7
Blond	60	16.4	114	11.1	11	6.7	353	9.7
Chestnut	221	60.4	609	59.3	112	67.9	2139	58.7
Brown/Dark	61	16.7	255	24.8	33	20.0	1026	28.2
Missing	3	0.8	18	1.8	4	2.4	61	1.7
Skin colour								
Very fair/fair	261	71.3	644	62.7	124	75.2	2074	57.0
Medium/Olive/Dark	100	27.3	361	35.2	37	22.4	1507	41.4
Missing	5	1.4	22	2.1	4	2.4	61	1.7
Eye colour								
Blue/Grey	118	32.2	298	29.0	49	29.7	1010	27.7
Green/Hazel	186	50.8	513	50.0	91	55.2	1734	47.6
Brown/Black	58	15.9	206	20.1	25	15.2	868	23.8
Missing	4	1.1	10	1.0	0	0.0	30	0.8
Number of sunburns								
Before 15 years								
Never	119	32.5	362	35.3	53	32.1	1720	47.2
1	24	6.6	96	9.4	12	7.3	325	8.9
2-3	54	14.8	151	14.7	29	17.6	444	12.2

eTable 2. Characteristics of the study population according to skin cancer status in the E3N-SunExp study

	Melanoma		BCC		SCC		Controls	
	N	% / Mean (SD)	N	% / Mean (SD)	N	% / Mean (SD)	N	%
4-5	32	8.7	79	7.7	8	4.9	148	4.1
≥6	39	10.7	70	6.8	16	9.7	162	4.5
Don't know	64	17.5	160	15.6	23	13.9	407	11.2
Missing	34	9.3	109	10.6	24	14.6	436	12.0
Between 15-25 years								
Never	75	20.5	236	23.0	33	20.0	1151	31.6
1	73	20.0	176	17.1	34	20.6	686	18.8
2-3	94	25.8	279	27.2	39	23.6	893	24.5
4-5	43	11.8	128	12.5	18	10.9	298	8.2
≥6	54	14.8	100	9.7	15	9.1	221	6.1
Don't know	10	2.7	44	4.3	13	7.9	116	3.2
Missing	17	4.6	64	6.2	13	7.9	277	7.6
Since 25 years								
Never	142	38.8	379	36.9	53	32.1	1511	41.5
1	47	12.8	161	15.7	20	12.1	565	15.5
2-3	77	21.0	210	20.5	41	24.9	731	20.1
4-5	34	9.3	93	9.1	17	10.3	248	6.8
≥6	40	10.9	89	8.7	11	6.7	207	5.7
Don't know	6	1.6	21	2.0	10	6.1	65	1.8
Missing	20	5.5	74	7.2	13	7.9	315	8.7
Sunscreen use and level of SPF								
Before 15 years								
No protection	217	59.3	678	66.0	104	63.0	2190	60.1
SPF 8	19	5.2	34	3.3	6	3.6	130	3.6
SPF 8-15	10	2.7	18	1.8	5	3.0	89	2.4
SPF >15	2	0.6	14	1.4	6	3.6	84	2.3
Don't know	93	25.4	215	20.9	33	20.0	791	21.7
Missing	25	6.8	68	6.6	11	6.7	358	9.8
Between 15-25 years								
No protection	123	33.6	389	37.9	72	43.6	1317	36.2
SPF 8	57	15.6	142	13.8	16	9.7	488	13.4
SPF 8-15	64	17.5	140	13.6	21	12.7	436	12.0
SPF 15-30	32	8.7	129	12.6	13	7.9	392	10.8
SPF >30	14	3.8	20	2.0	9	5.5	130	3.6
Don't know	53	14.5	153	14.9	25	15.2	580	15.9
Missing	23	6.3	54	5.3	9	5.5	299	8.2
Since 25 years								
No protection	35	9.6	120	11.7	19	11.5	560	15.4
SPF 8	26	7.1	68	6.6	10	6.1	299	8.2
SPF 8-15	50	13.7	101	9.8	14	8.5	481	13.2
SPF 15-30	92	25.1	233	22.7	44	26.7	907	24.9
SPF >30	133	36.3	424	41.3	63	38.2	1012	27.8

eTable 2. Characteristics of the study population according to skin cancer status in the E3N-SunExp study

	Melanoma		BCC		SCC		Controls	
	N	% / Mean (SD)	N	% / Mean (SD)	N	% / Mean (SD)	N	%
Don't know	16	4.4	50	4.9	8	4.9	225	6.2
Missing	14	3.8	31	3.0	7	4.2	158	4.3
Reapplication of sunscreen								
Never	41	11.2	132	12.9	25	15.2	588	16.1
Sometimes	224	61.2	608	59.2	83	50.3	2033	55.8
Always	73	20.0	192	18.7	30	18.2	585	16.1
Don't know	5	1.4	9	0.9	3	1.8	50	1.4
Missing	23	6.3	86	8.4	24	14.6	386	10.6
Tanning bed use								
No	326	89.1	925	90.1	149	90.3	3291	90.4
Yes	40	10.9	102	9.9	16	9.7	351	9.6
Lifetime hours of sun exposure								
Total[a]								
Tertile 1	132	36.1	311	30.3	41	24.9	1228	33.7
Tertile 2	126	34.4	363	35.4	69	41.8	1170	32.1
Tertile 3	108	29.5	353	34.4	55	33.3	1244	34.2
Residential[a]								
Tertile 1	141	38.5	347	33.8	45	27.3	1191	32.7
Tertile 2	117	32.0	344	33.5	59	35.8	1197	32.9
Tertile 3	108	29.5	336	32.7	61	37.0	1254	34.4
Recreational[a]								
Tertile 1	138	37.7	292	28.4	56	33.9	1217	33.4
Tertile 2	119	32.5	355	34.6	51	30.9	1203	33.0
Tertile 3	109	29.8	380	37.0	58	35.2	1222	33.6
UV Score								
Total[b]								
Tertile 1	126	34.4	303	29.5	41	24.9	1236	33.9
Tertile 2	127	34.7	362	35.3	67	40.6	1165	32.0
Tertile 3	113	30.9	362	35.3	57	34.6	1241	34.1
Residential[b]								
Tertile 1	132	36.1	343	33.4	42	25.5	1208	33.2
Tertile 2	115	31.4	325	31.7	65	39.4	1198	32.9
Tertile 3	119	32.5	359	35.0	58	35.2	1236	33.9
Recreational[b]								
Tertile 1	126	34.4	300	29.2	56	33.9	1221	33.5
Tertile 2	116	31.7	335	32.6	49	29.7	1223	33.6
Tertile 3	124	33.9	392	38.2	60	36.4	1198	32.9

BCC, basal-cell carcinoma; SCC, squamous-cell carcinoma; SD, standard deviation; SPF, sun protection factor; UV, ultraviolet.

[a]Cut-off points for tertiles were as follows: 16 799.12 and 26 774.13 for total number of hours of sun exposure; 4230 and 9947.16 for hours of residential sun exposure; and 10 156.01 and 16 365.05 for hours of recreational sun exposure.

[b]Cut-off points for tertiles were as follows: 20 003 924.57 and 33 338 466.05 for total UV score; 4 668 326.93 and 11 121 039.83 for residential UV score; and 10 861 934.69 and 17 783 706.71 for recreational UV score.

eTable 3. ORs for risks of melanoma, BCC and SCC associated with sunscreen use after additional adjustment for UV exposures

	Melanoma	**BCC**	**SCC**
	OR[a] (95% CI)	OR[a] (95% CI)	OR[a] (95% CI)
Level of SPF since 25 years			
No protection	1.00	1.00	1.00
SPF 8	1.39 (0.72-2.69)	1.04 (0.72-1.49)	0.98 (0.33-2.90)
SPF 8-15	1.46 (0.81-2.64)	0.92 (0.67-1.26)	1.47 (0.52-4.16)
SPF 15-30	1.31 (0.77-2.21)	1.08 (0.83-1.42)	2.40 (1.13-5.10)
SPF >30	1.83 (1.09-3.07)	1.96 (1.51-2.53)	1.45 (0.73-2.87)
P for trend	0.02	<0.0001	0.12
Reapplication of sunscreen			
Never	1.00	1.00	1.00
Sometimes	1.38 (0.91-2.08)	1.30 (1.06-1.61)	1.22 (0.65-2.29)
Always	1.50 (0.92-2.46)	1.43 (1.10-1.85)	2.13 (1.00-4.54)
P for trend	0.12	0.004	0.06

BCC, basal-cell carcinoma; CI, confidence interval; OR, odds ratio; SCC, squamous-cell carcinoma; SPF, sun protection factor.

[a]Adjusted for skin sensitivity to sun exposure, number of nævi, number of freckles, eye colour, skin colour, hair colour, number of recreational sun exposure, recreational UV score and sunburns >25 years; matched for age, county of birth and education level.

eTable 4. ORs for risks of melanoma, BCC and SCC associated with UV exposures according to age of exposure

		Melanoma			BCC			SCC		
		<25 years	≥25 years		<25 years	≥25 years		<25 years	≥25 years	
		Adjusted OR[a] (95% CI)	Adjusted OR[a] (95% CI)	*P* homogeneity	Adjusted OR[a] (95% CI)	Adjusted OR[a] (95% CI)	*P* homogeneity	Adjusted OR[a] (95% CI)	Adjusted OR[a] (95% CI)	*P* homogeneity
Lifetime hours of sun exposure										
Total										
	Tertile 1	1.00	1.00	0.85	1.00	1.00	0.19	1.00	1.00	0.72
	Tertile 2	0.98 (0.71-1.35)	1.03 (0.73-1.44)		1.10 (0.91-1.33)	1.11 (0.92-1.34)		1.55 (0.90-2.65)	2.05 (1.16-3.62)	
	Tertile 3	0.96 (0.69-1.34)	0.82 (0.58-1.17)		1.32 (1.09-1.59)	1.02 (0.84-1.24)		1.53 (0.90-2.62)	1.21 (0.70-2.08)	
	P for trend	0.81	0.30		0.005	0.82		0.13	0.70	
Residential										
	Tertile 1	1.00	1.00	0.72	1.00	1.00	0.64	1.00	1.00	0.95
	Tertile 2	0.75 (0.53-1.05)	0.82 (0.58-1.16)		0.99 (0.82-1.19)	0.87 (0.71-1.05)		0.97 (0.58-1.60)	1.43 (0.84-2.45)	
	Tertile 3	0.69 (0.49-0.97)	0.85 (0.60-1.20)		0.98 (0.81-1.18)	0.85 (0.71-1.03)		1.10 (0.64-1.87)	1.26 (0.75-2.13)	
	P for trend	0.03	0.35		0.80	0.11		0.74	0.43	
Recreational										
	Tertile 1	1.00	1.00	0.41	1.00	1.00	0.11	1.00	1.00	0.95
	Tertile 2	1.15 (0.83-1.61)	1.04 (0.74-1.46)		1.32 (1.09-1.59)	1.09 (0.90-1.31)		1.03 (0.61-1.71)	1.48 (0.88-2.48)	
	Tertile 3	1.16 (0.83-1.64)	0.83 (0.59-1.19)		1.54 (1.27-1.86)	1.16 (0.96-1.40)		1.12 (0.67-1.85)	1.26 (0.75-2.11)	
	P for trend	0.39	0.31		<0.0001	0.13		0.67	0.38	
UV Score										
Total										
	Tertile 1	1.00	1.00	0.58	1.00	1.00	0.21	1.00	1.00	0.76
	Tertile 2	1.34 (0.97-1.84)	1.04 (0.74-1.46)		1.12 (0.92-1.36)	1.11 (0.92-1.33)		1.55 (0.90-2.68)	2.19 (1.26-3.80)	
	Tertile 3	1.17 (0.83-1.63)	0.90 (0.63-1.28)		1.38 (1.14-1.68)	1.08 (0.89-1.31)		1.85 (1.06-3.21)	1.45 (0.86-2.47)	
	P for trend	0.34	0.59		0.001	0.41		0.03	0.23	
Residential										
	Tertile 1	1.00	1.00	0.96	1.00	1.00	0.73	1.00	1.00	0.68
	Tertile 2	0.94 (0.67-1.32)	1.21 (0.86-1.70)		1.02 (0.84-1.23)	0.90 (0.74-1.09)		1.76 (1.03-3.00)	1.66 (0.98-2.81)	

	Tertile 3	1.09 (0.78-1.54)	1.02 (0.72-1.44)		1.13 (0.93-1.37)	1.01 (0.84-1.22)		1.67 (0.96-2.91)	1.19 (0.70-2.04)	
	P for trend	0.62	0.94		0.22	0.89		0.08	0.58	
Recreational										
	Tertile 1	1.00	1.00	0.53	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.98
	Tertile 2	1.30 (0.91-1.87)	1.14 (0.81-1.60)		1.07 (0.88-1.31)	1.25 (1.03-1.51)		0.85 (0.50-1.44)	1.19 (0.68-2.09)	
	Tertile 3	1.30 (0.91-1.85)	0.97 (0.69-1.37)		1.36 (1.12-1.65)	1.38 (1.14-1.67)		1.47 (0.87-2.48)	1.34 (0.80-2.25)	
	P for trend	0.15	0.88		0.002	0.001		0.17	0.27	

BCC, basal-cell carcinoma; CI, confidence interval; OR, odds ratio; SCC, squamous-cell carcinoma; SPF, sun protection factor.

[a]Adjusted for skin sensitivity to sun exposure, number of nævi, number of freckles, eye colour, skin colour and hair colour; matched for age, county of birth and education level.

Study population according to the cancer studied: *n*=1219 for melanoma; *n*=3453 for BCC; *n*=528 for SCC.

Annexe 14 : « *Factors associated with sunbed use in women: the E3N-SunExp study* » – Article sous presse dans l'*American Journal of Health Behaviors*

Factors Associated with Sunbed use in Women: the E3N-SunExp Study

Isabelle Savoye, MPH
Iris Cervenka, MPH
Yahya Mahamat Saleh, MPH
Marie-Christine Boutron-Ruault, MD, PhD
Marina Kvaskoff, PhD

Objectives: In this study, we attempt to describe the profile of sunbed users among cancer-free French women. Methods: E3N is a prospective cohort including 98,995 French women aged 40-65 years in 1990. In 2008, a specific UV questionnaire was sent to all reported skin cancer cases and 3 controls per case, matched on age, county of birth, and education. We used logistic regression models adjusted for pigmentary traits. Results: Compared with non-users, ever-users of sunbeds were younger (p_{trend} < .0001), had higher levels of education (p_{trend} = .0004) and income (p_{trend} = .002), and were more likely to be divorced/separated (OR = 1.58). They were more likely to be smokers (OR = 1.59) or former smokers (OR = 1.64), had higher alcohol intakes (p_{trend} = .001), and lower physical activity levels (OR = 0.54), although they had a lower BMI (p_{trend} = .004) and a thinner body shape (p_{trend} = .006). Sunbed users were also more likely to report many freckles (p_{trend} = .01) and sunburns in adulthood (p_{trend} = .008), to use sunscreen (SPF<8: OR = 2.15), and to renew sunscreen application (sometimes: OR = 1.49). Conclusions: Sunbed use is associated with intentional sun exposure and several unhealthy behaviors. Our findings call for further research towards the development of targeted prevention campaigns to reduce sunbed use.

Key words: lifestyle; nested case-control study; pigmentation; sun exposure; sunbeds
***Am J Health Behav.*™ 2018;42(1):85-98**
DOI: https://doi.org/10.5993/AJHB.42.1.9

Skin cancers (basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and melanoma) are the most common cancers, with nearly 80,000 new cases per year in France.[1] They are also among the types of cancer for which the incidence has increased the most over the last 50 years. The incidence of melanoma, the most severe form, has risen sharply since 1980 in France, although a slowdown in this increase has been observed since 2005.[2]

Next to the known influence of natural sunlight exposure on the risk of skin cancer, epidemiological studies have confirmed an association between artificial UV exposure and skin cancer risk. A meta-analysis published in 2006 by the International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer reported that melanoma risk was increased by 75% for exposures starting before the age of 35 years (RR = 1.75, 95% CI = 1.35-2.26).[3] In addition to melanoma, the results of 2 meta-analyses showed that sunbed use was associated with a significantly increased risk of non-melanoma skin cancers, with a higher skin cancer risk associated with use in early adulthood.[4,5]

Given the advances in scientific knowledge and the epidemiological evidence on the carcinogenic effects of UV rays (UVA and UVB), in 2009, the IARC of the World Health Organization has classified artificial UV-emitting devices as class I human carcinogens, at the same level as tobacco, alcohol, and solar radiation.[6] Subsequently, regulations have been enforced in several countries, including restrictions for users under the age of 18 and campaigns to increase awareness of sunbed-related risks to reduce

Isabelle Savoye, Iris Cervenka, Yahya Mahamat Saleh, Bouron-Ruault, and Marina Kvaskoff affiliation for all is CESP. Fac. de médecine - Univ. Paris-Sud, Fac. de médecine - UVSQ, INSERM, Université Paris-Saclay, 94805, Villejuif, France and Gustave Roussy, F-94805, Villejuif, France. Correspondence Dr Kvaskoff: Marina.KVASKOFF@gustaveroussy.fr

exposure. However, because of the common belief that indoor tanning produces a safer tan than natural sun exposure,[7-9] the use of indoor tanning facilities for cosmetic purposes continues to increase.

These last years, several studies have assessed the prevalence of sunbed use in different countries, as well as individual characteristics associated with this practice. Globally, studies show that sunbed use is associated with female gender, younger age, and higher education. More importantly, they suggest that sunbed users accumulate intrinsic risk factors for skin cancer, including fair pigmentation and risky behaviors towards sun exposure. Some of these behaviors seem to be, at least in part, driven by key sales messages and by concerns related to physical appearance – mainly to look more attractive and healthier. However, these attitudes are context-dependent,[10] and it is important to study specific user profiles in the French context. Whereas some studies were conducted in France,[7,8,11] they did not consider certain characteristics that would allow targeting in prevention campaigns, such as dietary and screening behaviors, socioeconomic factors other than education, and precise sun exposure information based on history of residence and holiday locations over the lifetime. In the present study, we aimed to describe the characteristics of sunbed users among cancer-free French women using a wide range of socioeconomic, behavioral, pigmentary and UV exposure characteristics.

METHODS

Study Design

E3N (*Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale)* is a prospective cohort initiated in 1990 that included 98,995 women born 1925-1950, living in metropolitan France at inclusion and insured by the *Mutuelle Générale de l'Education Nationale* (MGEN), a national health scheme covering employees of the French National Education System and their families. Details of the cohort have been described in detail elsewhere.[12] Briefly, women were enrolled from February 1, 1989, through November 30, 1991 after returning a baseline self-administered questionnaire on their lifestyle and medical history along with an informed consent. Follow-up questionnaires were sent every 2-3 years thereafter.

In 2008, a nested case-control study, the E3N-SunExp study, was conducted within the E3N cohort to collect detailed data on lifetime sun exposure and sun-related behaviors.[13] A specific UV questionnaire was sent to all reported skin cancer cases (melanoma, basal-cell carcinoma (BCC) and squamous-cell carcinoma (SCC)) and 3 controls per case, matched on age, county of birth, and education. Data were collected among 1558 skin cancer cases and 4210 controls, resulting in response rates of 87% for cases and 79% for controls. Compared with non-respondents, respondents were more likely to be cases than controls (27.1% vs 16.7%), to be younger, and to have a higher level of education ($p < .001$). However, other characteristics (such as pigmentary traits and family history of skin cancer) were similar between the 2 groups.[13]

Data Collection

Sunbed use. E3N-SunExp participants were asked if they have ever used sunbeds in their lifetimes. If yes, additional information was collected on the frequency of use (rarely, less than once a week, once a week, or twice a week or more), the total number of sessions, and the mean duration of each session.

Socioeconomic factors, health-related behaviors, and anthropometric characteristics. Self-administered questionnaires were used to collect data on socioeconomic factors, health-related behaviors, and anthropometric characteristics. Education level was collected at baseline in 1990, and number of children and level of income (calculated based on the current occupation, or last occupation if retired, as reported by the women) in 1992. In 2002, the figure drawings proposed by Sörensen et al[14] were used to estimate current body shape. Women were asked to report the drawing that best reflected their current body shape, with drawings ranking from 1 to 8 corresponding to increasing body size, from which we created 3 categories; lean (≤ 2), medium (3), and large (≥ 4). Several variables were collected multiple times throughout follow-up and were retrieved from the last questionnaire sent before the E3N-SunExp questionnaire (2005): marital status, weight and height (allowing for the calculation of a body mass index – [BMI] – calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared), physical activity level (in Metabolic Equivalent of Task hour (METs.h)), smoking status (never, for-

mer, or current), ever use of oral contraceptives (OCs) and menopausal hormone therapy (MHT), and number of screening tests since the last questionnaire (mammography, pap smear, colonoscopy, and fecal occult blood test (FOBT)).

Dietary data. Dietary data were collected using a 2-part food frequency questionnaire sent in 1993-1995. The first part contained questions on the quantity and frequency of consumption of food groups, while the second consisted of qualitative questions, allowing the breakdown of food groups into individual food items. The questionnaire assessed dietary consumption of 208 food items, beverages, and recipes. Daily dietary intakes of macro- and micro-nutrients were then estimated using a food composition table derived from the French national database.[15]

Host factors and sun exposure. Information on pigmentary phenotype was collected in the baseline questionnaire of the cohort in 1990 and included self-reported information on natural hair color (red, blond, light brown, dark brown, or black), skin color (very fair, fair, medium, brown, or black), number of nevi (very many, many, few, or none), number of freckles (very many, many, few, or none), and skin sensitivity to sun exposure (high, moderate, or low). Eye color (blue or grey, green, hazel, brown, or black) was collected through the E3N-SunExp questionnaire. Family history of skin cancer was collected in the 2000 questionnaire of the cohort.

E3N-SunExp participants were asked to report their history of blistering sunburns since age 25 years (never, once, 2-3 times, 4-5 times, or 6+ times), as well as the sun protection factor (SPF) of the sunscreen that they usually used at the same period (no protection, SPF < 8, 8-15, 15-30, or 30+/total sunblock) and their usual habits of reapplying sunscreen during sun exposure (never, sometimes, or always).

In addition, women were asked to complete lifetime diaries of residence and holiday locations, with information on time spent in the sun and sun protection for each location. Using these data, we calculated 2 measures of UV exposure: lifetime number of hours of sun exposure, and a UV score. We calculated the numbers of hours of total, residential, and recreational sun exposure, and we derived total, residential, and recreational UV scores, using an international database on average daily UV doses.[13]

Study Population

From the total population of controls (N = 4210), we excluded women with missing data on sunbed use (N = 51), leaving a final sample of 4159 women for analysis. Analyses focusing on dietary factors additionally excluded 59 women with extreme values (in the bottom or top 1%) for the ratio between energy intake and required energy (final sample for these analyses: N = 4100).

Data Analysis

Sunbed users and non-users were compared with regards to socio-demographic characteristics, health behaviors, diet, host factors, and sun exposure, using unconditional logistic regression models. We first conducted models adjusted for age at questionnaire return and then further adjusted for pigmentary traits (skin sensitivity to sun exposure, number of nevi and freckles, and skin, hair, and eye color). We further tested number of sunburns and hours of sun exposure as potential confounding factors. Tests for linear trend were performed using an ordinal score for each factor. Missing values for variables with < 5% of missing observations were imputed to the modal category; otherwise a separate missing category was created. However, we checked that results were unchanged when participants with one or more missing values for any variable were excluded from the analyses. Income and sun exposure variables (total, residential, and recreational number of hours of sun exposure and UV scores) were categorized into tertiles. Intakes of alcoholic beverages, coffee, and tea were categorized in tertiles with an extra-category of non-consumers. The SAS software package (version 9.3) was used for all statistical analyses.

RESULTS

In our study, 9.8% (N = 407/4159) of participants had used sunbeds at least once over their lifetime, among whom 68.6% declared they used tanning beds rarely, 6.6% less than once a week, 4.4% once a week, and 17.0% twice a week or more. The average total number of sessions was 20 and the average duration of each session was 14 minutes. The average age at questionnaire return was 66.2 years for sunbed users and 69.2 years for non-users.

Table 1
Adjusted Odds Ratios (ORs) and 95% Confidence Intervals (CIs) for Use of Sunbeds Associated with Age and Socioeconomic Factors, the E3N-SunExp Study (N = 4159)

	Never users N (%)	Ever users N (%)	OR (95% CI)[a]	OR (95% CI)[b]
Year of birth[c]				
≤1930	366 (9.8)	10 (2.5)	1.00	1.00
1930-1934	606 (16.2)	33 (8.1)	1.99 (0.97-4.09)	1.96 (0.95-4.02)
1935-1939	906 (24.1)	68 (16.7)	2.75 (1.40-5.39)	2.67 (1.36-5.25)
1940-1944	947 (25.2)	141 (34.6)	5.45 (2.84-10.47)	5.31 (2.76-10.22)
≥1945	927 (24.7)	155 (38.1)	6.12 (3.19-11.73)	5.93 (3.09-11.39)
p_{trend}			<.0001	<.0001
Education level (years)				
<12	322 (8.6)	15 (3.7)	1.00	1.00
12-14	2091 (55.7)	208 (51.1)	1.87 (1.09-3.21)	1.87 (1.09-3.21)
≥15	1339 (35.7)	184 (45.2)	2.43 (1.41-4.18)	2.40 (1.39-4.15)
p_{trend}			.0003	.0004
Marital status				
Married or in a relationship	2793 (74.4)	295 (72.5)	1.00	1.00
Single	217 (5.8)	17 (4.2)	0.83 (0.50-1.38)	0.84 (0.50-1.41)
Divorced or separated	386 (10.3)	67 (16.5)	1.57 (1.18-2.10)	1.58 (1.18-2.11)
Widow	356 (9.5)	28 (6.9)	1.04 (0.69-1.57)	1.06 (0.70-1.61)
Number of children				
0	397 (10.6)	45 (11.1)	1.00	1.00
1	588 (15.7)	80 (19.7)	1.07 (0.73-1.59)	1.07 (0.72-1.59)
2	1558 (41.5)	196 (48.2)	0.96 (0.68-1.36)	0.95 (0.67-1.35)
≥3	1209 (32.2)	86 (21.1)	0.63 (0.43-0.92)	0.61 (0.42-0.90)
p_{trend}			.002	.002
Income level (EUR/year)				
<17118.5	316 (8.4)	26 (6.4)	1.00	1.00
17118.5-23004.6	1818 (48.5)	166 (40.8)	1.22 (0.79-1.88)	1.23 (0.80-1.90)
≥23004.6	1058 (28.2)	145 (35.6)	1.71 (1.10-2.66)	1.72 (1.10-2.67)
Missing	560 (14.9)	70 (17.2)	-	-
p_{trend}			.002	.002

Note.
CI: confidence interval
E3N: Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale
OR: odds ratio
a: Adjusted for age at questionnaire return.
b: Adjusted for age at questionnaire return, skin sensitivity to sun exposure, number of nevi, number of freckles, eye color, skin color, and hair color.
c: Not adjusted for age at questionnaire return.

Table 2
Adjusted Odds Ratios (ORs) and 95% Confidence Intervals (CIs) for Use of Sunbeds Associated with Health-related Behaviors and Anthropometric Characteristics, the E3N-SunExp Study (N = 4159)

	Never users N (%)	Ever users N (%)	OR (95% CI)[a]	OR (95% CI)[b]
BMI (kg/m²)				
<18.5	124 (3.3)	13 (3.2)	1.00	1.00
18.5-24.9	2148 (57.2)	262 (64.4)	1.12 (0.62-2.03)	1.13 (0.62-2.04)
25-29.9	899 (24.0)	79 (19.4)	0.82 (0.44-1.53)	0.83 (0.44-1.54)
≥30	251 (6.7)	16 (3.9)	0.60 (0.28-1.30)	0.60 (0.28-1.29)
Missing	330 (8.8)	37 (9.1)	-	-
P_{trend}			.004	.004
Body shape				
Lean	392 (10.4)	54 (13.3)	1.00	1.00
Medium	986 (26.3)	129 (31.7)	0.98 (0.70-1.38)	0.97 (0.69-1.37)
Large	2080 (55.4)	187 (45.9)	0.71 (0.51-0.98)	0.70 (0.51-0.97)
Missing	294 (7.8)	37 (9.1)	-	-
P_{trend}			.006	.006
Physical activity level (METs.h)				
<10	681 (18.2)	81 (19.9)	1.00	1.00
10-19	878 (23.4)	62 (15.2)	0.54 (0.38-0.77)	0.54 (0.38-0.76)
≥20	1934 (51.5)	228 (56.0)	0.91 (0.70-1.20)	0.91 (0.69-1.20)
Missing	259 (6.9)	36 (8.8)	-	-
P_{trend}			.69	.67
Smoking status				
Never	1861 (49.6)	149 (36.6)	1.00	1.00
Former smoker	1287 (34.3)	178 (43.7)	1.66 (1.32-2.09)	1.64 (1.30-2.06)
Current smoker	208 (5.5)	31 (7.6)	1.62 (1.07-2.45)	1.59 (1.04-2.41)
Missing	396 (10.6)	49 (12.0)	-	-
Ever use of oral contraceptives				
No	1579 (42.1)	89 (21.9)	1.00	1.00
Yes	1939 (51.7)	287 (70.5)	1.76 (1.35-2.31)	1.75 (1.34-2.29)
Missing	234 (6.2)	31 (7.6)	-	-
Ever use of menopausal hormone therapy[c]				
No	985 (28.9)	69 (19.0)	1.00	1.00
Yes	2296 (67.5)	272 (74.9)	1.37 (1.05-1.79)	1.36 (1.04-1.77)
Missing	234 (6.2)	31 (7.6)	-	-
Number of screening tests since last questionnaire				
0	588 (15.7)	57 (14.0)	1.00	1.00
1	591 (15.8)	47 (11.5)	0.79 (0.53-1.19)	0.80 (0.53-1.20)
≥2	2573 (68.8)	303 (74.4)	0.95 (0.70-1.28)	0.96 (0.71-1.30)
P_{trend}			.97	.90

Note.
BMI: body mass index
CI: confidence interval
E3N: Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale; MET, Metabolic Equivalent of Task
OR: odds ratio
a: Adjusted for age at questionnaire return.
b: Adjusted for age at questionnaire return, skin sensitivity to sun exposure, number of nevi, number of freckles, eye color, skin color, and hair color.
c: In postmenopausal women only

Table 3
Adjusted Odds Ratios (ORs) and 95% Confidence Intervals (CIs) for Use of Sunbeds Associated with Daily Food Intakes, the E3N-SunExp Study (N = 4100)

	Never users N (%)	Ever users N (%)	OR (95% CI)[a]	OR (95% CI)[b]
Total energy intake (kcal/day)				
<1938.6	1059 (28.6)	104 (25.9)	1.00	1.00
1938.6-2392.5	1053 (28.5)	110 (27.4)	1.00 (0.75-1.32)	0.98 (0.74-1.31)
≥2392.5	1076 (29.1)	123 (30.7)	1.06 (0.80-1.40)	1.05 (0.79-1.39)
Missing	511 (13.8)	64 (16.0)	-	-
p_{trend}			.66	.69
Fruit consumption (g/day)				
<172.8	1042 (28.2)	121 (30.2)	1.00	1.00
172.8-307.0	1057 (28.6)	107 (26.7)	0.90 (0.68-1.18)	0.90 (0.68-1.18)
≥307.0	1089 (29.4)	109 (27.2)	1.05 (0.79-1.38)	1.05 (0.79-1.39)
Missing	511 (13.8)	64 (16.0)	-	-
p_{trend}			.82	.82
Vegetable consumption (g/day)				
<206.8	1038 (28.1)	125 (31.2)	1.00	1.00
206.8-312.9	1071 (29.0)	92 (22.9)	0.72 (0.54-0.95)	0.71 (0.53-0.94)
≥312.9	1079 (29.2)	120 (29.9)	1.00 (0.76-1.31)	1.01 (0.77-1.32)
Missing	511 (13.8)	64 (16.0)	-	-
p_{trend}			.95	.99
Fish consumption (g/day)				
<17.1	1066 (28.8)	110 (27.4)	1.00	1.00
17.1-33.4	1059 (28.6)	113 (28.2)	1.05 (0.79-1.38)	1.03 (0.78-1.36)
≥33.4	1063 (28.7)	114 (28.4)	1.14 (0.86-1.50)	1.13 (0.85-1.50)
Missing	511 (13.8)	64 (16.0)	-	-
p_{trend}			.38	.40
Meat consumption (g/day)				
<60.1	1049 (28.4)	114 (28.4)	1.00	1.00
60.1-95.6	1056 (28.5)	107 (26.7)	0.88 (0.66-1.16)	0.88 (0.67-1.17)
≥95.6	1083 (29.3)	116 (28.9)	0.87 (0.66-1.15)	0.89 (0.67-1.17)
Missing	511 (13.8)	64 (16.0)	-	-
p_{trend}			.34	.42

(continued on next page)

Socioeconomic Factors, Health-Related Behaviors, and Anthropometric Characteristics

Compared to non-users, women reporting sunbed use were significantly younger (p_{trend} < .0001; mean ages: 66 years (SD = 5.4 years) and 69 years (SD = 6.4 years) in ever and never users respectively), had higher levels of education (p_{trend} = .0004) and income (p_{trend} = .002) (Table 1), and were more likely to be divorced or separated (OR = 1.58, 95% CI = 1.18-2.11) than married. Also, number of children was inversely associated with sunbed use (p_{trend} = .002).

Sunbed users were more likely to be smokers (OR = 1.59) or former smokers (OR = 1.64), and were less likely to have moderate physical activity levels (OR = 0.54), although they had a lower BMI (p_{trend} = .004) and a thinner body shape (p_{trend} = .006) than

Table 3 (continued)
Adjusted Odds Ratios (ORs) and 95% Confidence Intervals (CIs) for Use of Sunbeds Associated with Daily Food Intakes, the E3N-SunExp Study (N = 4100)

	Never users N (%)	Ever users N (%)	OR (95% CI)[a]	OR (95% CI)[b]
Alcohol consumption (g/day)				
Non-consumers	377 (10.2)	30 (7.5)	1.00	1.00
<4.4	954 (25.8)	75 (18.7)	0.94 (0.61-1.47)	0.91 (0.59-1.43)
4.4-14.4	916 (24.8)	112 (27.9)	1.47 (0.96-2.25)	1.41 (0.92-2.16)
≥14.4	941 (25.4)	120 (29.9)	1.54 (1.01-2.35)	1.51 (0.99-2.31)
Missing	511 (13.8)	64 (16.0)	-	-
p_{trend}			.001	.001
Coffee consumption (ml/day)				
Non-consumers	445 (12.0)	48 (12.0)	1.00	1.00
<180.4	916 (24.8)	84 (20.9)	0.91 (0.63-1.33)	0.90 (0.61-1.31)
180.4-370.0	884 (23.9)	83 (20.7)	0.86 (0.59-1.25)	0.83 (0.57-1.21)
≥370.0	943 (25.5)	122 (30.4)	1.17 (0.82-1.67)	1.15 (0.80-1.64)
Missing	511 (13.8)	64 (16.0)	-	-
p_{trend}			.22	.26
Tea consumption (ml/day)				
Non-consumers	1270 (34.3)	114 (28.4)	1.00	1.00
<122.5	656 (17.7)	52 (13.0)	0.89 (0.63-1.26)	0.88 (0.62-1.24)
122.5-361.4	621 (16.8)	84 (20.9)	1.49 (1.10-2.01)	1.47 (1.09-1.99)
≥361.4	641 (17.3)	87 (21.7)	1.52 (1.13-2.05)	1.51 (1.12-2.03)
Missing	511 (13.8)	64 (16.0)	-	-
p_{trend}			.0008	.001

Note.
CI: confidence interval
E3N: Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale
OR: odds ratio
a: Adjusted for age at questionnaire return.
b: Adjusted for age at questionnaire return, skin sensitivity to sun exposure, number of nevi, number of freckles, eye color, skin color, and hair color.

non-users (Table 2). Sunbed use also was positively associated with ever use of OCs (OR = 1.75, 95% CI = 1.34-2.29) and, in postmenopausal women, of MHT (OR = 1.36, 95% CI = 1.04-1.77). However, there was no association with the number of screening tests since the last questionnaire.

Dietary Intake

Total energy intake and consumption of fruit, vegetables, fish, and meat did not differ between sunbed users and non-users (Table 3). However, sunbed use was positively associated with alcohol consumption (p_{trend} = .001); specifically, compared to non-users, users had higher intakes of wine or champagne (p_{trend} = .003), whiskey (p_{trend} = .0008), and cocktails (p_{trend} = .048) (Supplementary Table 1). Whereas coffee consumption was not associated with sunbed use, users had higher intakes of tea (p_{trend} = .001) than non-users.

Host Factors and Sun Exposure

Compared to non-users, sunbed users were more likely to report a high number of freckles (p_{trend} = .01) and less likelihood of having a family history

Table 4
Adjusted Odds Ratios (ORs) and 95% Confidence Intervals (CIs) for Use of Sunbeds Associated with Pigmentary Traits, and Sun Exposure Factors, the E3N-SunExp Study (N = 4159)

	Never users N (%)	Ever users N (%)	OR (95% CI)[a]	OR (95% CI)[b]
Skin sensitivity to sun exposure				
Low	931 (24.8)	90 (22.1)	1.00	1.00
Moderate	1808 (48.2)	193 (47.4)	1.04 (0.80-1.36)	0.93 (0.70-1.24)
High	1013 (27.0)	124 (30.5)	1.15 (0.86-1.54)	0.96 (0.68-1.34)
p_{trend}			.32	.85
Number of nevi				
A few/none	1844 (49.1)	181 (44.5)	1.00	1.00
Many	1535 (40.9)	176 (43.2)	1.07 (0.86-1.33)	1.06 (0.85-1.33)
Very many	373 (9.9)	50 (12.3)	1.13 (0.80-1.58)	1.13 (0.80-1.59)
p_{trend}			.43	.45
Number of freckles				
None	1588 (42.3)	134 (32.9)	1.00	1.00
A few	941 (25.1)	120 (29.5)	1.51 (1.16-1.97)	1.50 (1.15-1.95)
Many	1054 (28.1)	131 (32.2)	1.44 (1.12-1.86)	1.41 (1.08-1.83)
Very many	169 (4.5)	22 (5.4)	1.46 (0.90-2.36)	1.40 (0.84-2.31)
p_{trend}			.005	.01
Hair color				
Red	59 (1.6)	7 (1.7)	1.13 (0.51-2.53)	1.01 (0.44-2.30)
Blond	362 (9.6)	50 (12.3)	1.26 (0.91-1.75)	1.17 (0.83-1.65)
Light brown	2281 (60.8)	243 (59.7)	1.00	1.00
Dark brown/dark	1050 (28.0)	107 (26.3)	0.95 (0.74-1.20)	1.00 (0.77-1.30)
Skin color				
Medium/Olive/Dark	1586 (42.3)	152 (37.3)	1.00	1.00
Very fair/Fair	2166 (57.7)	255 (62.7)	1.19 (0.96-1.48)	1.09 (0.83-1.42)
Eye color				
Brown/Black	901 (24.0)	87 (21.4)	1.00	1.00
Green/Hazel	1819 (48.5)	197 (48.4)	1.11 (0.85-1.45)	1.05 (0.79-1.39)
Blue/grey	1032 (27.5)	123 (30.2)	1.23 (0.92-1.65)	1.11 (0.80-1.54)
p_{trend}			.16	.53

(continued on next page)

of skin cancer (OR = 0.16, 95% CI = 0.02-1.19) (Table 4). Women using sunbeds were more likely to report high numbers of sunburns since age 25 years (p_{trend} = .008), and to use sunscreen with a low sun protection factor (OR = 2.15, 95% CI = 1.40-3.30 for SPF <8). They were also more likely to reapply sunscreen during exposure (OR = 1.49, 95% CI = 1.07-2.09 for sometimes vs never). Sunbed users did not differ from non-users with regards to numbers of hours of sun exposure and UV scores (Supplementary Table 2).

Further adjustment for number of sunburns and

Table 4 (continued)
Adjusted Odds Ratios (ORs) and 95% Confidence Intervals (CIs) for Use of Sunbeds Associated with Pigmentary Traits, and Sun Exposure Factors, the E3N-SunExp Study (N = 4159)

	Never users N (%)	Ever users N (%)	OR (95% CI)[a]	OR (95% CI)[b]
Family history of skin cancer				
No	3710 (98.9)	406 (99.8)	1.00	1.00
Yes	42 (1.1)	1 (0.2)	0.18 (0.02-1.33)	0.16 (0.02-1.19)
Number of sunburns since age 25 years				
Never	1615 (43.0)	142 (34.9)	1.00	1.00
1	584 (15.6)	65 (16.0)	1.16 (0.85-1.59)	1.14 (0.83-1.55)
2-3	762 (20.3)	89 (21.9)	1.18 (0.89-1.56)	1.16 (0.87-1.54)
4-5	241 (6.4)	35 (8.6)	1.32 (0.89-1.97)	1.31 (0.88-1.96)
≥6	186 (5.0)	37 (9.1)	1.79 (1.20-2.67)	1.73 (1.15-2.59)
Missing	304 (8.1)	30 (7.4)	-	-
p_{trend}			.005	.008
Sunscreen use and level of SPF since age 25 years				
No protection	586 (15.6)	44 (10.8)	1.00	1.00
SPF 8	280 (7.5)	55 (13.5)	2.17 (1.42-3.33)	2.15 (1.40-3.30)
SPF 8-15	489 (13.0)	63 (15.5)	1.34 (0.89-2.02)	1.30 (0.86-1.96)
SPF 15-30	927 (24.7)	121 (29.7)	1.43 (0.99-2.06)	1.36 (0.94-1.97)
SPF >30	1222 (32.6)	112 (27.5)	1.09 (0.76-1.58)	1.02 (0.70-1.48)
p_{trend}			.35	.17
Reapplication of sunscreen				
Never	624 (16.6)	45 (11.1)	1.00	1.00
Sometimes	2076 (55.3)	265 (65.1)	1.51 (1.08-2.11)	1.49 (1.07-2.09)
Always	595 (15.9)	76 (18.7)	1.40 (0.95-2.07)	1.37 (0.92-2.03)
Missing	405 (10.8)	19 (4.7)	-	-
p_{trend}			.13	.16

Note.
CI: confidence interval
E3N: Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale
OR: odds ratio
SPF: sun protection factor
a: Adjusted for age at questionnaire return.
b: Adjusted for age at questionnaire return, skin sensitivity to sun exposure, number of nevi, number of freckles, eye color, skin color, and hair color.

hours of sun exposure did not have a substantial impact on the results (data not shown).

DISCUSSION

In this large sample of cancer-free women, we found that ever use of sunbeds was associated with several socioeconomic characteristics, risky behaviors (including smoking, alcohol, and low physical activity levels), a fair pigmentation, and several sun exposure behaviors. These aspects have been ex-

plored previously in France through self-completed questionnaires in a cross-sectional study of 7200 people,[11] a 2-stage random sampling telephone survey of 3359 people,[7] and more recently, telephone interviews in a representative sample of 1502 people.[8] Although 2 of them focused mainly on the beliefs, intentions, and knowledge of sunbed users,[7,8] Ezzedine et al explored a wide range of sun-related behaviors.[11] However, several socioeconomic factors and health behaviors, such as marital status, number of children, income, BMI, and diet were not considered in these studies.

In our study, almost 10% of women declared to have ever used sunbeds. This proportion is similar, although slightly lower, to those reported in other French studies (15% in 2008,[11] 13% in 2010,[7] and 10% in 2011[8]) and in a meta-analysis on international prevalence of sunbed use, where 14% of adults had reported having used a tanning device in the past year.[16] Also, the use of sunbeds was reported to follow a North-South gradient from 87% in Sweden to 19% in France,[17] where the same gradient has been shown.[8,11]

In our study, women reporting sunbed use were younger and had higher levels of education and income. Consistently, younger age and higher socioeconomic status have been associated with sunbed use in previous studies.[9,11,18-20] Whereas an inverse association with education has been reported in Denmark,[21] these differences may be explained by the temporality of our questions on sunbed use (over the past year in the Danish study vs over lifetime in our study). Also, we found that sunbed users were more likely to be divorced or separated than married and less likely to have a high number of children; whereas the association between the number of children and sunbed use had never been explored, only one study examined the association with partnership status and suggested no association.[19]

Although previous studies conducted in France did not explore alcohol use and dietary habits associated with sunbed use, the use of sunbeds has been consistently associated with an unhealthy lifestyle in previous research: smoking, alcohol, and unhealthy foods.[8,11,18,22] Consistently, we observed positive associations between sunbed use and former or current smoking, alcohol consumption (particularly with intakes of wine/champagne, whiskey, and cocktails), and low physical activity levels. In contrast, we showed that sunbed users had a lower BMI, a thinner body shape, and were more likely to have ever used OCs and MHT, which suggests a more "health-conscious" lifestyle than in other studies. Also, whereas there was no association with dietary intakes overall, sunbed users were more likely to consume tea, which is usually associated with healthier habits.

This profile suggests that although women who use sunbeds exhibit some risky behaviors, they seem to be health conscious and to pay attention to their physical appearance. This is consistent with the majority of studies that have investigated the psychological profile of sunbed users; those suggest that one of the main motivations for indoor tanning is increased attractiveness. In fact, sunbed users were reported to be more likely to consider that a tan makes one look more attractive, healthier, and younger, than non-users.[8] Additionally, the intention to use sunbeds has been associated with a lack of control over the social pressure to look tanned.[23]

Another motivation for tanning through sunbeds that has been reported consistently in the literature is the desire to prepare the skin before sun exposure,[9] as it is commonly believed that artificial UV radiation exposure before sunny vacations could protect from skin photodamage such as sunburns.[7,18] In support of this belief, previous studies suggested that sunbed users were more likely to have fair skin, hair, and eye color, to have higher numbers of nevi and freckles, and a high skin sensitivity to sun exposure.[8,9,11,24] Consistently, we found that sunbed users were more likely to report a high number of freckles, although there was no association with other pigmentary factors in our study. Unfortunately, given their sensitive pigmentary profile, these individuals are more susceptible to UV damage, and thus, to skin cancer when using indoor tanning.[25,26] Conversely, other studies, in the United States and in Sweden, showed that individuals with Fitzpatrick's skin types III and IV (ie, darker skin types) tend to use sunbeds more often than those with paler skin types.[18]

Regarding sun exposure behaviors, our results showed that sunburn events were declared more frequently in sunbed users, which is consistent with other reports and suggests either risky behaviors towards sun exposure,[11,24] or a fairer pheno-

type, as previously discussed. Moreover, whereas sunbed users were reported to be more likely to use and reapply sunscreen in previous studies,[11,27] our results additionally suggest that women are more likely to use sunscreen with a low SPF, which supports the notion that sunbed use is related to intention to tan. However, there were no associations between sunbed use and either total, residential, or recreational numbers of hours of sun exposure or UV scores in our study, while previous studies suggested higher levels of sun exposure in sunbed users.[8,11,24] In particular, sun exposure during holidays, outdoor activities, or spare time,[8] and voluntary exposure of the skin to the sun[11] were higher among sunbed users in 2 French studies, both suggesting higher recreational exposure among sunbed users.

The strengths of this study were the sample size and the ability to assess several sun exposure behaviors in a large sample of the E3N prospective cohort. We also had the ability to include a wide range of characteristics potentially associated with sunbed use, including factors that were not considered in previous research, which were collected though the cohort follow-up questionnaires, and thus, before the collection of information on sunbed use. However, several limitations should be considered in the interpretation of our findings. First, the single and retrospective evaluation of sunbed use over lifetime among women born 1925-1950 may lead to recall bias – a bias inherent to the case-control design that may lead to differential misclassification and biased risk estimates, especially considering the time interval between past exposures and study inception. Second, we had no information on the age at first use or use at different ages, which are predictors of skin cancer risk; moreover, our sample was too small to allow for stratified analyses on the frequency of sunbed use. We also had no information on the psychological factors potentially associated with sunbed use, such as motivation to tan, or knowledge and perception of skin health risks associated with sunbeds. Further studies should consider information on first use, and past and current frequency of use of sunbeds, as well as these psychological factors along with dietary factors and alcohol and tobacco use to appraise the profile of sunbed users better. Third, sunbeds used before the late 1970s (when E3N women were more likely to have started using sunbeds) had different UV emissions than those in use today.[28] However, although UVA and UVB were reported to have different carcinogenic effects on skin cancer development,[29,30] previous reports suggested a similar effect of exposure to either UVA- or UVB-emitting sunbeds on skin cancer risk;[24] thus, these differences are unlikely to have a strong impact on our results on the profile of sunbed users. Moreover, whereas this change over time may have an impact on the associations between sunbed use and the risk of developing health outcomes such as skin cancer, this bias is unlikely to have influenced the characteristics associated with sunbed use, given that users were not aware of these changes. Fourth, as the E3N-SunExp case-control study was conducted in 2008, further studies should collect more recent information; however, the lifetime use of sunbeds among women born 1925-1950 is not likely to have changed substantially in 10 years. Finally, given the differences in policies, regulations and technology associated with sunbed use across countries, caution is needed in extrapolating our results to other geographic regions.

In conclusion, our results confirm previous findings that sunbed users tend to have a more sensitive phenotype and to accumulate risky behaviors regarding their health (smoking, alcohol, low physical activity levels), but also regarding sun exposure (high number of sunburns). Our study allowed further refining this profile by showing specific associations with partnership status, higher income, consumption of specific alcoholic beverages (wine, whiskey, and cocktails) and tea, leaner body size, hormone use, and low-SPF sunscreen use. These findings call for further research on the profile of sunbed users in study populations with a wide range of lifestyle and psychological data to help conducting targeted interventions and reduce skin cancer risk related to artificial UV radiation.

Human Subjects Statement

The study received ethical approval from the French National Commission for Computerized Data and Individual Freedom (Commission Nationale Informatique et Libertés, CNIL). An informed consent was required for each participant.

Conflict of Interest Statement

All authors of this article declare they have no conflicts of interest.

Acknowledgements

We are grateful to the study participants for their continued participation and to practitioners for providing pathology reports. We also thank all members of the E3N study group, particularly Rafika Chaït, Lyan Hoang, Céline Kernaleguen, Maxime Valdenaire, Marie Fangon, Camille Laplanche, Pascale Gerbouin-Rérolle, and Maryvonne Niravong for their technical assistance.

E3N, from the French National Institute of Health and Medical Research was supported by the Mutuelle Générale de l'Education Nationale; Gustave Roussy Institute; and the French League against Cancer. E3N-SunExp was funded by the French National Cancer Institue (INCA#2010-1-PL SHS-11-INSERM 11-1).

References

1. Guillot B. *Dépistage et cancers cutanés*. Berlin-Heidelberg, Germany: Springer Science & Business Media; 2008.
2. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980–2012 period: Solid tumors. *Rev D*Épidémiologie Santé Publique. 2014;62:95-108.
3. The International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: a systematic review. *Int J Cancer*. 2007;120:1116-1122.
4. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4757.
5. Wehner MR, Shive ML, Chren MM, et al. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e5909.
6. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens – part D: radiation. *Lancet Oncol*. 2009;10:751-752.
7. Benmarhnia T, Léon C, Beck F. Exposure to indoor tanning in France: a population based study. *BMC Dermatol*. 2013;13:6.
8. Grange F, Mortier L, Crine A, et al. Prevalence of sunbed use, and characteristics and knowledge of sunbed users: results from the French population-based Edifice Melanoma survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:23-30.
9. Friedman B, English JC, Ferris LK. Indoor tanning, skin cancer and the young female patient: a review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015;28:275-283.
10. Gordon LG, Hirst NG, Green AC, Neale RE. Tanning behaviors and determinants of solarium use among indoor office workers in Queensland, Australia. *J Health Psychol*. 2012;17:856-865.
11. Ezzedine K, Malvy D, Mauger E, et al. Artificial and natural ultraviolet radiation exposure: beliefs and behaviour of 7200 French adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:186-194.
12. Clavel-Chapelon F. Cohort Profile: the French E3N Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2014;44:801-809.
13. Savoye I, Olsen CM, Whiteman D, et al. Patterns of ultraviolet radiation and skin cancer risk: the E3N-SunExp nested case-control study. *J Epidemiol*. 2017. [Epub ahead of print]
14. Sörensen TIA, Stunkard AJ, Teasdale TW, Higgins MW. The accuracy of reports of weight: children's recall of their parents' weights 15 years earlier. *Int J Obes*. 1983;7:115-122.
15. Favier JC, Ireland-Ripert J, Toque C, et al. Répertoire général des aliments. Table de composition (Food composition table) Paris, France : CIQUAL-REGAL. Tecand-Doc/Lavoisier/INRA: 1995.
16. Wehner MR, Chren MM, Nameth D, et al. International prevalence of indoor tanning a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2014;150:390-400.
17. Bataille V, Boniol M, De Vries E, et al. A multicentre epidemiological study on sunbed use and cutaneous melanoma in Europe. *Eur J Cancer*. 2005;41:2141-2149.
18. Schneider S, Krämer H. Who uses sunbeds? A systematic literature review of risk groups in developed countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:639-648.
19. Schneider S, Diehl K, Bock C, et al. Sunbed use, user characteristics, and motivations for tanning: results from the German population-based SUN-Study 2012. *JAMA Dermatol*. 2013;149:43-49.
20. Lawler SP, Kvaskoff M, Disipio T, et al. Solaria use in Queensland, Australia. *Aust N Z J Public Health*. 2006;30:479-482.
21. Hansen MR, Bentzen J. High-risk sun-tanning behaviour: a quantitative study in Denmark, 2008–2011. *Public Health*. 2014;128:777-783.
22. Demko CA, Borawski EA, Debanne SM, et al. Use of indoor tanning facilities by white adolescents in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:854-860.
23. Pertl M, Hevey D, Thomas K, et al. Differential effects of self-efficacy and perceived control on intention to perform skin cancer-related health behaviours. *Health Educ Res*. 2010;25:769-779.
24. Zhang M, Qureshi AA, Geller AC, et al. Use of tanning beds and incidence of skin cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:1588-1593.
25. Dubin N, Moseson M, Pasternack BS. Sun exposure and malignant melanoma among susceptible individuals. *Environ Health Perspect*. 1989;81:139-151.
26. Bataille V, Winnett A, Sasieni P, et al. Exposure to the sun and sunbeds and the risk of cutaneous melanoma in the UK: a case-control study. *Eur J Cancer*. 2004;40:429-435.
27. Granger RH, Blizzard L, Fryer JL, Dwyer T. Association between dietary fat and skin cancer in an Australian population using case-control and cohort study designs. *BMC Cancer*. 2006;6:141.
28. Diffey BL, Farr PM. Tanning with UVB or UVA: an appraisal of risks. *J Photochem Photobiol*. 1991;8:219-223.
29. Situm M, Buljan M, Bulić SO, Simić D. The mechanisms of UV radiation in the development of malignant melanoma. *Coll Antropol*. 2007;31(Suppl 1):13-16.
30. de Gruijl FR. Photocarcinogenesis: UVA vs. UVB radiation. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2002;15:316-320.

Supplementary Table 1
Adjusted Odds-Ratios (ORs) and 95% Confidence Intervals (CIs) for Use of Sunbeds Associated with the Consumption of Different Alcohol Beverages, the E3N-SunExp Study (N = 4100)[a]

	Never users N (%)	Ever users N (%)	OR (95% CI)[b]	OR (95% CI)[c]
Wine, champagne (mL/day)				
Non-consumers	700 (18.9)	50 (12.5)	1.00	1.00
<37.8	834 (22.5)	82 (20.4)	1.33 (0.92-1.92)	1.30 (0.90-1.88)
37.8-128.6	801 (21.7)	109 (27.2)	1.91 (1.34-2.71)	1.87 (1.31-2.66)
≥128.6	853 (23.1)	96 (23.9)	1.61 (1.12-2.30)	1.58 (1.10-2.27)
P_{trend}			.003	.003
Cider (mL/day)				
Non-consumers	2613 (70.6)	279 (69.6)	1.00	1.00
<9.9	196 (5.3)	22 (5.5)	0.95 (0.60-1.51)	0.95 (0.59-1.51)
9.9-22.3	181 (4.9)	19 (4.7)	0.97 (0.59-1.58)	0.95 (0.58-1.56)
≥22.3	198 (5.4)	17 (4.2)	0.71 (0.42-1.19)	0.70 (0.42-1.18)
P_{trend}			.25	.21
Muscat, port (mL/day)				
Non-consumers	1357 (36.7)	150 (37.4)	1.00	1.00
<4.6	551 (14.9)	44 (11.0)	0.74 (0.52-1.05)	0.73 (0.51-1.04)
<4.6-10.0	627 (17.0)	59 (14.7)	0.81 (0.59-1.11)	0.81 (0.59-1.11)
≥10.0	653 (17.7)	84 (20.9)	1.13 (0.85-1.51)	1.11 (0.83-1.48)
P_{trend}			.67	.73
Whiskey, gin, vodka (mL/day)				
Non-consumers	2583 (69.8)	244 (60.8)	1.00	1.00
<2.6	213 (5.8)	31 (7.7)	1.58 (1.06-2.37)	1.60 (1.06-2.40)
2.6-6.6	202 (5.5)	31 (7.7)	1.58 (1.05-2.37)	1.58 (1.05-2.38)
≥6.6	190 (5.1)	31 (7.7)	1.62 (1.08-2.43)	1.67 (1.11-2.52)
P_{trend}			.001	.0008
Aniseed spirits (Pastis...) (mL/day)				
Non-consumers	2800 (75.7)	295 (73.6)	1.00	1.00
<2.0	136 (3.7)	9 (2.2)	0.65 (0.33-1.29)	0.64 (0.32-1.28)
2.0-5.3	120 (3.2)	19 (4.7)	1.39 (0.84-2.31)	1.37 (0.82-2.27)
≥5.3	132 (3.6)	14 (3.5)	1.00 (0.57-1.77)	1.01 (0.57-1.79)
P_{trend}			.68	.71
Cocktails, punch, kir (mL/day)				
Non-consumers	2238 (60.5)	210 (52.4)	1.00	1.00
<6.6	331 (8.9)	44 (11.0)	1.31 (0.92-1.86)	1.28 (0.90-1.82)
6.6-13.8	265 (7.2)	29 (7.2)	1.02 (0.68-1.55)	1.03 (0.68-1.56)
≥13.8	354 (9.6)	54 (13.5)	1.45 (1.05-2.00)	1.42 (1.02-1.96)
P_{trend}			.03	.048

Note.
CI: confidence interval
E3N: Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale
OR: odds-ratio
a: Due to missing data, totals do not add up to 4100; there were 575 (14.0%) missing values for all alcohol beverages.
b: Adjusted for age at questionnaire return.
c: Adjusted for age at questionnaire return, skin sensitivity to sun exposure, number of nevi, number of freckles, eye color, skin color, and hair color.

Supplementary Table 2
Adjusted Odds-Ratios (ORs) and 95% Confidence Intervals (CIs) for Use of Sunbeds Associated with Lifetime Hours of Sun Exposure and UV Score, the E3N-SunExp Study (N = 4159)

	Never users N (%)	Ever users N (%)	OR (95% CI)[a]	OR (95% CI)[b]
Lifetime hours of sun exposure				
Total				
<16622.8	1219 (32.5)	153 (37.6)	1.00	1.00
16622.8-26975.9	1251 (33.3)	122 (30.0)	0.81 (0.63-1.05)	0.82 (0.63-1.06)
≥26975.9	1282 (34.2)	132 (32.4)	0.93 (0.72-1.19)	0.96 (0.74-1.23)
p_{trend}			.53	.68
Residential				
<4280.4	1215 (32.4)	157 (38.6)	1.00	1.00
4280.4-10094.3	1244 (33.2)	129 (31.7)	0.89 (0.70-1.15)	0.91 (0.71-1.17)
≥10094.3	1293 (34.5)	121 (29.7)	0.85 (0.66-1.10)	0.87 (0.67-1.13)
p_{trend}			.21	.29
Recreational				
<10046.3	1240 (33.0)	132 (32.4)	1.00	1.00
10046.3-16264.6	1245 (33.2)	128 (31.4)	1.03 (0.79-1.33)	1.03 (0.79-1.33)
≥16264.6	1267 (33.8)	147 (36.1)	1.16 (0.90-1.49)	1.19 (0.92-1.53)
p_{trend}			.25	.18
UV Score				
Total				
<19720405.5	1227 (32.7)	146 (35.9)	1.00	1.00
19720405.5-33341771.1	1240 (33.0)	131 (32.2)	0.93 (0.73-1.20)	0.93 (0.72-1.20)
≥33341771.1	1285 (34.2)	130 (31.9)	0.94 (0.73-1.22)	0.97 (0.75-1.25)
p_{trend}			.65	.81
Residential				
<4677748.6	1214 (32.4)	159 (39.1)	1.00	1.00
4677748.6-11116765.2	1246 (33.2)	125 (30.7)	0.83 (0.64-1.06)	0.83 (0.65-1.07)
≥11116765.2	1292 (34.4)	123 (30.2)	0.81 (0.63-1.04)	0.83 (0.64-1.07)
p_{trend}			.10	.14
Recreational				
<11116765.2	1249 (33.3)	123 (30.2)	1.00	1.00
11116765.2-17434564.8	1236 (32.9)	137 (33.7)	1.14 (0.88-1.47)	1.13 (0.87-1.47)
≥17434564.8	1267 (33.8)	147 (36.1)	1.18 (0.92-1.52)	1.20 (0.93-1.56)
p_{trend}			.21	16

Note.
CI: confidence interval
E3N: Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale
OR: odds-ratio
UV: ultraviolet
a: Adjusted for age at questionnaire return.
b: Adjusted for age at questionnaire return, skin sensitivity to sun exposure, number of nevi, number of freckles, eye color, skin color, and hair color.

Annexe 15 : « *Does solar supplement use increase skin cancer risk?* » – Article soumis à l'*American Journal of Clinical Nutrition*

Does solar supplement use increase skin cancer risk?

Isabelle Savoye [a,b], Claire Cadeau [a,b], Iris Cervenka [a,b], Yahya Mahamat Saleh [a,b], Marie-Christine Boutron-Ruault [a,b*], Marina Kvaskoff [a,b*]

[a] CESP, Fac. de médecine - Univ. Paris-Sud, Fac. de médecine - UVSQ, INSERM, Université Paris-Saclay, 94805, Villejuif, France

[b] Gustave Roussy, F-94805, Villejuif, France

[*]Co-last authors

Corresponding author: Dr. Marina Kvaskoff, Inserm U1018, « Health across Generations » Team, Gustave Roussy, Espace Maurice Tubiana, 114 rue Edouard Vaillant, F-94805 Villejuif Cedex, France; Tel: +33 1 4211 5640; Fax: +33 1 4211 4000; Email: Marina.KVASKOFF@gustaveroussy.fr

Sources of support: The E3N study is supported by the Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN); the European Community; the French League against Cancer (LNCC); Gustave Roussy; and the French Institute of Health and Medical Research (Inserm). This study was supported by the French National Cancer Institute (INCA #2010-1-PL SHS-11-INSERM 11-1). IS and CC were supported by the Foundation of France. IC was supported by the French Ministry of Research.

Running head: Solar supplements and skin cancer risk

Abbreviations: BCC, basal-cell carcinoma; BMI, body mass index; CNIL, Commission Nationale Informatique et Libertés; E3N, Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale; MGEN, Mutuelle Générale de l'Education Nationale; MHT, menopausal hormone therapy; OCs, oral contraceptives; ROS, reactive oxygen species; SCC, squamous-cell carcinoma; SPF, sun protection factor; UV, ultraviolet.

Abstract

Background: Solar dietary supplements are largely used to “prepare skin for tanning”. However, their long-term health effects are currently unknown.

Objective: We explored the associations between solar supplement use and skin cancer risk.

Design: E3N is a prospective cohort involving 98,995 French women aged 40-65 years at inclusion in 1990. In 2008, a specific questionnaire was sent to all reported skin cancer cases and 3 controls per case to retrieve sun exposure data. On this occasion, we collected information on solar supplement use before, during, and after sun exposure over the previous 10 years, and lifetime sun exposure behaviors. In total, 366 melanoma cases, 1027 basal-cell carcinomas (BCC), 165 squamous-cell carcinomas (SCC), and 3647 controls were involved in the study. We used conditional logistic regression models for analysis.

Results: Solar supplement use was associated with an increased risk of keratinocyte cancers (sometimes: OR=1.22, 95% CI=0.97-1.55; often/always: OR=1.57, 1.12-2.20 vs. never, P_{trend}=0.003), particularly BCC (P_{trend}=0.004), but not of melanoma. Adjustment for pigmentary traits or UV exposure had little impact on the results. The association between solar supplement use and BCC was restricted to women with lower levels of sun exposure, those reporting fewer sunburns since age 25, and those with dark eyes ($P_{interaction}$=0.04, 0.04, and 0.02, respectively).

Conclusions: Our data provide evidence for a positive association between solar supplement use and skin cancer risk, especially BCC. Given the potential impact of these findings for public health, more research is needed to confirm these relationships and examine their underlying mechanisms.

keywords: solar supplements; solar capsules; melanoma; squamous cell carcinoma; basal cell carcinoma

Introduction

Skin cancers are the most prevalent malignancies worldwide and their incidence has considerably increased over recent decades (1,2). Keratinocyte cancers, which include basal cell carcinomas (BCCs) and squamous cell carcinomas (SCCs), are the most frequent types, representing ~90% of skin cancers. In contrast, melanomas are the least common skin cancer type (4%) but the most lethal. Exposure to solar radiation is one of the major environmental stress agents for human skin, causing sunburn, skin aging, and skin cancer. Excessive sun exposure (ultraviolet A (UVA: 320-400 nm) and B (UVB: 290-320 nm) radiations) enhances the formation of reactive oxygen species (ROS), which play a central role in skin carcinogenesis (3).

While the skin possesses an effective antioxidant defence system, there has been growing interest in acquiring additional endogenous photoprotection using dietary antioxidants (4). Micronutrients such as carotenoids, vitamins, and polyphenols protect molecular targets by scavenging ROS and have demonstrated measurable in vitro and in vivo photoprotective benefits, both from supplements or dietary sources (4,5). Specifically, carotenoids, such as β-carotene, lycopene, lutein, and zeaxanthin, and vitamins C and E are among the most efficient natural scavengers of singlet molecular oxygen and have thus been suggested to contribute to endogenous photoprotection (6–8). However, the literature exploring the relationship between antioxidant supplementation and skin cancer risk is contradictory (9).

Despite the conflicting evidence regarding antioxidant supplements and health, solar supplements, or solar capsules, rich in carotenoids, vitamins, and antioxidant minerals, were marketed in the last 20 years and have been largely recommended to “prepare the skin before sun exposure”, during or after sun exposure periods, with the argument that they could partially protect against skin photodamage and reduce sun allergies. Solar supplements must not be confused with tanning pills, which promise sunless-tanning and may either contain different substances than solar supplements (different carotenoids, or, in the US, canthaxanthin or tyrosine) (10), or the same ingredients but in different amounts. Solar supplements are commonly used in Europe; in France, 20% of adults were reported to have used at least one dietary supplement during the previous year (11), among whom 2-8% were estimated to consume solar supplements (12).

Although clinical tests are not required before marketing food supplements, some laboratories have conducted clinical studies to test the efficacy of their solar products. However, these tests were based mainly on the reduction of the minimal erythemal dose and the intensification of tanning, and the potential protective effect against skin carcinogenesis has never been demonstrated. Moreover, a comparative trial conducted in 2010 by the French National Institute of Consumption (13) showed that the doses used on the final solar products were much lower than those used in clinical trials and that there were risks of cumulative intakes of certain nutrients, suggesting that European and French institutional measures were not fully respected (14,15).

While the associations between antioxidant supplementation and skin cancer risk have been largely investigated, to our knowledge, no previous study investigated the associations with solar supplement use specifically. This association is important to investigate however, given the significantly different profile of solar supplement users compared with that of general supplement users (16).

This study aimed to explore the relationships between solar supplement use and skin cancer risk while taking into account a large set of potential confounders in a nested case-control study of French women.

Methods

Study population

E3N (*Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale)* is a prospective cohort initiated in 1990 that included 98,995 women born in 1925-1950, living in metropolitan France at inclusion and insured by the *Mutuelle Générale de l'Education Nationale*, the health scheme of the National Education System. Details of the cohort have been described previously (17). Briefly, women were enrolled from February 1st, 1989, through November 30th, 1991 after returning a baseline self-administered questionnaire on their lifestyle and medical history along with informed consent. Follow-up questionnaires were sent every 2-3 years thereafter. All cohort questionnaires inquired about the occurrence of skin cancers, requesting contact details of the participants' physicians and permission to contact them to retrieve histological records. The study received ethical approval from the French National Commission for Computerized Data and Individual Freedom (CNIL).

In 2008, a case-control study nested within E3N, the E3N-SunExp study, was conducted to collect detailed data on lifetime sun exposure in a subset of participants (18). A specific UV questionnaire was sent to all reported skin cancer cases (n=1813) and three controls per case, who were matched to the cases according to age, county of birth, and education level (n=5437). A skin cancer case was defined as the first diagnosis of a primary incident melanoma, BCC, or SCC, whichever occurred first. Response rates were 87% for cases and 79% for controls. After excluding participants that could not be matched (n= 576), our final sample consisted of 366 melanoma cases, 1027 BCC cases, 165 SCC cases, and 3647 matched controls.

Data collection

In the E3N-SunExp questionnaire, women were asked if they had used solar dietary supplements before, during, or after a period of sun exposure over the previous 10 years (never, sometimes, often, or always). In the analyses, we collapsed the categories "often" and "always" because of small numbers.

The baseline cohort questionnaire collected information on education level and pigmentary traits (sensitivity to sun exposure, number of nevi and freckles, skin color, and hair color). The E3N-SunExp questionnaire additionally collected eye color. Family history of skin cancer was collected in the 2000 cohort questionnaire.

E3N-SunExp participants were asked to complete lifetime diaries of residence and holiday locations, with information on time spent in the sun and sun protection for each location. These data allowed the calculation of total lifetime hours of sun exposure as well as considering separately work/residence periods based on residential history (residential hours), and holidays/leisure periods (recreational hours). In addition, we linked these location data to an international database on average daily UV doses, which was used to calculate total, residential, and recreational UV scores. We also collected information on number of blistering sunburns at different ages.

In order to adjust the models on use of any dietary supplement, we used data from the 1995 questionnaire, in which participants were asked to report their current intakes of dietary supplements (taken at least three times a week) of beta-carotene, calcium, retinol, vitamins C, D, and E, B-group vitamins, or other vitamins and minerals. A total of 65,806 women successfully returned that questionnaire, among whom 482 melanoma, 1546 BCC, and 273 SCC cases.

Statistical methods

Using conditional logistic regression models, we estimated odds-ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for risks of melanoma, BCC, and SCC associated with solar supplement use in E3N-SunExp. ORs were first estimated in crude models (considering matching for age, county of birth, and education), then in models separately adjusted for pigmentary traits and recreational UV exposure variables (recreational UV score in tertiles, as associations with skin cancer risk were stronger with this factor than with recreational hours of sun exposure, and number of sunburns since age 25) in order to take intentional sun exposure into account. A fourth model was adjusted for both pigmentary traits and UV exposures. In separate models, we additionally adjusted for the use of other dietary supplements and variables associated with solar supplement use in our study population (16): marital status, body mass index (BMI, kg/m^2), body shape, physical activity, smoking status, use of oral contraceptives, use of postmenopausal hormones, and consumption of fish, alcohol, and tea. Tests for linear trend were performed using an ordinal score for each factor. Homogeneity tests were performed to test for differences in estimates across skin cancer types.

Missing values for solar supplement use represented 6.1% of the study population (n=355) and were included in an extra "missing" category. For adjustment variables with <5% of missing data, missing values were imputed to the modal category; otherwise, a separate category was created for missing values. The results obtained with simple imputation were compared to those arising from multiple imputations. Since the results were almost identical, we decided to present only those arising from simple imputations.

We tested for potential interactions between solar supplement use and pigmentary traits, UV exposures, and smoking status on skin cancer risk; when statistically significant, we performed stratified analyses, adjusting for matching variables.

The SAS (version 9.3) software package was used for all statistical analyses.

Results

Participants of E3N-SunExp were aged 57-85 years at the time of the questionnaire, with a mean age of 68 years (SD=6.4). In cases, the time-interval between diagnosis and return of the questionnaire ranged from 3 to 18 years. The prevalence of solar supplement use was of 14% in the full study (melanoma cases: 12%; BCC cases: 15%; SCC cases: 10%; controls: 12%).

Skin cancer cases were more likely to have a family history of skin cancer, high skin sensitivity to sun exposure, higher numbers of nevi and freckles, a fair pigmentary profile (red/blond hair, fair skin, and blue/grey eyes), and higher numbers of sunburns since age 25 years compared with controls (**Table 1**). SCC cases were more likely to be current or non-smokers and less likely to be

former smokers than other cases and controls. However, there were little differences in education, BMI, physical activity, and sun exposure levels between skin cancer cases and controls.

We observed positive linear relationships between solar supplement use and keratinocyte skin cancer risk (sometimes: OR=1.22, 95% CI=0.97-1.55; often/always: OR=1.57, 95% CI=1.12-2.20; P_{trend}=0.003), particularly BCC (sometimes: OR=1.24, 95% CI=0.97-1.59; often/always: OR=1.57, 95% CI=1.09-2.24; P_{trend}=0.004) (**Table 2**). While a positive linear association was also observed for SCC, the ORs in the different categories did not reach statistical significance. There was no association with melanoma risk, although we detected no heterogeneity across skin cancer types ($P_{homogeneity}$=0.23). After adjustment for pigmentary factors, associations were slightly attenuated but remained statistically significant, both for all keratinocyte skin cancers (often/always vs. never: OR=1.44) and for BCC alone (OR=1.43; P_{trend}=0.02 for both). After adjusting for recreational UV exposure, risks of keratinocyte skin cancers (OR=1.53) and BCC (OR=1.55) were increased with the regular use of solar supplements (P_{trend}=0.007 and 0.008, respectively). Risks were again attenuated after simultaneous adjustment for pigmentary traits and UV exposure (P_{trend}=0.03 and 0.04, respectively). The associations between solar supplement use and risks of keratinocyte cancer or BCC were not substantially modified after adjustment for factors associated with solar supplement use or the use of other dietary supplements when these factors were included separately in the model (**Supplementary Table 1**). Although each factor had little individual impact, statistical significance was lost when all factors were simultaneously added to the model with pigmentary traits and UV exposures, mostly due to the lack of power driven by the high number of factors that were included.

We detected some effect modification between solar supplement use and melanoma risk by number of freckles ($P_{interaction}$=0.03) (sometimes: OR=1.36, 95% CI=0.79-2.34; often/always: OR=1.14, 95% CI=0.44-2.97; P_{trend}=0.38 among women reporting few freckles; and sometimes: OR=0.60, 95% CI=0.33-1.08; often/always: OR=0.63, 95% CI=0.26-1.50; P_{trend}=0.08 among those reporting many freckles) (data not shown). We also detected some effect modification of the association between solar supplement use and BCC risk by lifetime number of hours of total sun exposure, number of sunburns since age 25 years, and eye color ($P_{interaction}$=0.04, 0.04, and 0.02, respectively) (**Table 3**). The association was stronger in women with lower numbers of hours of lifetime sun exposure (often/always: OR=1.84, 95% CI=1.14-2.97; P_{trend}=0.09), those reporting less than three blistering sunburns since age 25 (OR=1.35, 95% CI=0.96-1.90; P_{trend}=0.06), and those with brown or black eyes (OR=2.07, 95% CI=1.02-4.19; P_{trend}=0.003).

Discussion

In this nested case-control study within a large prospective cohort of women, solar supplement use was associated with an increased risk of keratinocyte skin cancers, particularly of BCC. There was no association with melanoma, although no heterogeneity was detected across skin cancer types. These associations were attenuated but remained statistically significant after adjustment for pigmentary traits, while they were little affected by adjustment for recreational UV exposures. In addition, the positive association with BCC was restricted to women with dark eyes, lower levels of sun exposure, and fewer sunburns since age 25.

To our knowledge, this is the first study to explore potential associations between solar supplement use and skin cancer risk. Our findings may be explained by at least two hypotheses, i.e. an effect mediated by pigmentary profile and sun exposure behaviors, or a deleterious effect of high doses of antioxidant supplementation on skin cancer risk.

Effect of pigmentary traits and UV exposure

Firstly, solar supplement users may be more sun-sensitive than non-users, as suggested by a previous study (16). Thus, the increased skin cancer risk observed in solar supplement users may reflect their inherently greater risk by indication bias, similarly to the specific pigmentary profile that was shown in users of sunless-tanning products (19) and of sunscreen (20). However, our results remained statistically significant after adjustment for several pigmentary traits, and we actually observed stronger associations in women with darker eyes for BCC, and with few freckles for melanoma.

Secondly, solar supplements could confer users a feeling of protection from the harmful effects of sun exposure, which could lead them to spending more time in the sun. Solar supplement use was indeed positively associated with the number of sunburns in our study population (16). Such a hypothesis has already been suggested with regards to the use of sunless-tanning products (19) and sunscreens (21), with reports showing that sunless-tanning product use was associated with sunburn risk (22,23) and that sunscreen use was associated with longer duration of sun exposure when exposure was associated with willingness to get a tan or to stay in the sun (21). In our study, although the association between solar supplement use and keratinocyte skin cancers was attenuated after adjustment for recreational UV score and number of sunburns since age 25, it remained statistically significant. However, while our results do not lend support to the pigmentary/behavioral UV exposure hypothesis, other factors could interact in these relationships, and residual confounding cannot be ruled out.

Antioxidant supplementation

Overall, the evidence regarding antioxidant supplementation in relation to skin cancer risk is limited and inconsistent. While some previous studies suggested inverse associations (24–26), most clinical studies (27–33) and two meta-analyses of randomized controlled trials (34–36) showed no association. In particular, there is still no clear evidence from epidemiological or interventional studies that carotenoids, the most common components of solar supplements, contribute to the prevention of any type of skin cancer in humans (36,37). Moreover, previous findings showed an increased risk of lung cancer in smokers using beta-carotene supplements (38,39), and increased risks of skin cancer (40,41) and mortality (42) among antioxidant supplement users, which support our observation of an increased risk of keratinocyte skin cancers in solar supplement consumers. Recently, Chandel & Tuveson provided explanations for the failure of dietary antioxidants in cancer prevention, implying mechanistic insights into ROS biology and suggested unexpected toxic effects of antioxydants in certain contexts (43).

Furthermore, recent experimental studies have revealed that beta-carotene may have unexpected pro-oxidant properties on the skin exposed to UV radiation (44,45). However, our results are inconsistent with the hypothesis of a positive interaction between supplement use and UV radiation on skin cancer risk, since on the contrary the association between solar supplement use

and BCC was more pronounced in women with lower levels of sun exposure and fewer sunburns since age 25. It is possible that these factors, which are strongly associated with skin cancer risk, could mask the potential effect of solar supplements.

Finally, solar supplement users could have excessive intakes of antioxidant vitamins that could potentially reach toxic doses if they additionally consume other dietary supplements. In fact, intakes exceeding the maximum recommended threshold have been described in previous studies among multivitamin-multimineral users who also use single vitamins or minerals (46,47). In particular, high doses of beta-carotene may lead to the formation of oxidation products that are not generated physiologically with dietary micronutrients (48). However, in our study population, adjustment for the use of other dietary supplements had no substantial effect on our results, which does not support this hypothesis. In addition, antioxidants might exert their anticarcinogenic effect only when other antioxidants or micronutrients are combined or when the vitamin supplementation has been initiated early enough (5,6).

Strengths and limitations

Strengths of this study include the high study response rate, the large number of skin cancer cases, the availability of data on solar supplement use over 10 years as well as the ability to control for potential confounding factors, such as pigmentary traits and sun exposure behaviors. This study also allowed us to quantify the associations between solar supplement use and the three main types of skin cancer within the same study population. However, these data were collected retrospectively and rely on self-reported sun exposure data. Thus, they are subject to differential recall bias. Also, while information on solar supplement use over the past 10 years was collected in 2008, analyses were adjusted for current intakes of supplements in 1995, and thus caution is needed in the interpretation of these results. Moreover, since we had no information on the composition of the solar supplements used, we could not investigate the isolated effect of specific antioxidant micronutrients in our study. Future studies on solar supplement use and skin cancer should have precise information on the supplement composition, doses of each component, use of micronutrients in combination, and duration of use.

In conclusion, our results showed no evidence that solar supplement use is beneficial to prevent skin cancers. On the contrary, it was associated with an increased risk of keratinocyte cancers, particularly of BCC. While our results suggest effect modification by the pigmentary and sun exposure profile of solar supplement users, a potential deleterious effect of high doses of antioxidant should also be investigated. More research is clearly needed to confirm these associations and examine their potential mediating factors. Given the prevalence of the use of such supplements, it is essential to better understand their long-term effects on skin cancer risk in order to, if necessary, adapt prevention strategies in skin cancer control.

Acknowledgements: We are grateful to the study subjects for their continued participation and to practitioners for providing pathology reports. We also thank all members of the E3N study group, particularly Rafika Chaït, Lyan Hoang, Céline Kernaleguen, Maxime Valdenaire, Marie Fangon, Camille Laplanche, Pascale Gerbouin-Rérolle, and Maryvonne Niravong for their technical assistance.

Conflict of interest: The authors have no conflict of interest to disclose.

Author contributions:
MK and MCBR conceived and designed the study. IS performed the statistical analysis and drafted the manuscript. MK obtained funding and collected the data. All authors contributed to the interpretation of data discussed in the manuscript, critically revised the manuscript, and approved its final version. MK is the guarantor of this work and, as such, had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

References

1. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. Br J Dermatol. 2002;146 Suppl 61:1–6.
2. Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. Br J Dermatol. 2014;170(1):11–9.
3. Sander CS, Chang H, Hamm F, Elsner P, Thiele JJ. Role of oxidative stress and the antioxidant network in cutaneous carcinogenesis. Int J Dermatol. 2004;43(5):326–35.
4. Shapira N. Nutritional approach to sun protection: a suggested complement to external strategies. Nutr Rev. 2010;68(2):75–86.
5. Fernández-García E. Skin protection against UV light by dietary antioxidants. Food Funct. 2014;5(9):1994–2003.
6. Sies H, Stahl W. Nutritional Protection Against Skin Damage from Sunlight. Annu Rev Nutr. 2004;24(1):173–200.
7. Stahl W, Sies H. β-Carotene and other carotenoids in protection from sunlight. Am J Clin Nutr. 2012;96(5):1179S–1184S.
8. Sies H, Stahl W. Carotenoids and UV Protection. Photochem Photobiol Sci. 2004;3(8):749–52.
9. Miura K, Green AC. Dietary Antioxidants and Melanoma: Evidence from Cohort and Intervention Studies. Nutr Cancer. 2015;67(6):867–76.
10. Garone M, Howard J, Fabrikant J. A Review of Common Tanning Methods. J Clin Aesthetic Dermatol. 2015;8(2):43–7.
11. French National Agency for Food Safety (ANSES) (2009) Second National Individual Study of Dietary Consumption (INCA2) (2006–2007). Paris: ANSES.
12. French National Federation of Dietary Supplements - Synadiet. Internet: http://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/quest-ce-que-cest. (accessed May 11, 2017).
13. Wallaert C. Les compléments alimentaires à visée cosmétique : quelle efficacité, quels risques pour le consommateur ? Institut National de la Consommation. Presented at: Annales de falsifications, de l'expertise chimique et toxicologique; 2010.
14. Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires | Legifrance. Internet: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000023980839. (accessed May 11, 2017).
15. Regulation (EC) No 1924/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 on nutrition and health claims made on foods. Internet: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2006.404.01.0009.01.ENG&toc=OJ:L:2006:404:TOC. (accessed May 11, 2017).

16. Savoye I, Cadeau C, Affret A, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Factors associated with solar supplement use in women: the E3N-SunExp study. Under consideration for publication.

17. Clavel-Chapelon F. Cohort Profile: The French E3N Cohort Study. Int J Epidemiol. 2014; 44(3):801-809.

18. Savoye I, Olsen CM, Whiteman D, Bijon A, Wald D, Dartois L, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Patterns of ultraviolet radiation and skin cancer risk: the E3N-SunExp nested case-control study. Journal of Epidemiology. In press.

19. Stryker JE, Yaroch AL, Moser RP, Atienza A, Glanz K. Prevalence of sunless tanning product use and related behaviors among adults in the United States: Results from a national survey. J Am Acad Dermatol. 2007;56(3):387–90.

20. Autier P. Sunscreen abuse for intentional sun exposure. Br J Dermatol. 2009;161 Suppl 3:40–5.

21. Autier P, Boniol M, Doré J-F. Sunscreen use and increased duration of intentional sun exposure: Still a burning issue. Int J Cancer. 2007;121(1):1–5.

22. Brooks K, Brooks D, Dajani Z, Swetter SM, Powers E, Pagoto S, Galler A. Use of artificial tanning products among young adults. J Am Acad Dermatol. 2006;54(6):1060–6.

23. Cokkinides VE, Bandi P, Weinstock MA, Ward E. Use of sunless tanning products among US adolescents aged 11 to 18 years. Arch Dermatol. 2010;146(9):987–92.

24. Asgari MM, Chren M-M, Warton EM, Friedman GD, White E. Supplement Use and Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2011;65(6):1145–51.

25. Millen AE, Tucker MA, Hartge P, Halpern A, Elder D, Guerry D, Holly E, Sagebiel RW, Potischman N. Diet and Melanoma in a Case-Control Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004;13(6):1042–51.

26. Asgari MM, Brasky TM, White E. Association of Vitamin A and Carotenoid Intake with Melanoma Risk in a Large Prospective Cohort. J Invest Dermatol. 2012;132(6):1573–82.

27. Greenberg ER, Baron JA, Stukel TA, Stevens MM, Mandel JS, Spencer SK, Elias PM, Lowe N, Nierenberg DW, Bayrd G, et al. A Clinical Trial of Beta Carotene to Prevent Basal-Cell and Squamous-Cell Cancers of the Skin. N Engl J Med. 1990;323(12):789–95.

28. Green A, Williams G, Nèale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, Marks GC, Gaffney P, Battistutta D, Frost C, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. The Lancet. 1999;354(9180):723–9.

29. Lee I-M, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. β-Carotene Supplementation and Incidence of Cancer and Cardiovascular Disease: the Women's Health Study. J Natl Cancer Inst. 1999;91(24):2102–6.

30. Cook NR, Lee I-M, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Effects of beta-carotene supplementation on cancer incidence by baseline characteristics in the Physicians' Health Study (United States). Cancer Causes Control. 2000;11(7):617–26.

31. Frieling UM, Schaumberg DA, Kupper TS, Muntwyler J, Hennekens CH. A randomized, 12-year primary-prevention trial of beta carotene supplementation for nonmelanoma skin cancer in the physicians' health study. Arch Dermatol. 2000;136(2):179–84.

32. Group HPSC. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. The Lancet. 2002;360(9326):23–33.

33. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JMO, Ross C, Arnold A, Sleight P, Pronstfield J, et al. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;293(11):1338–47.

34. Chang YJ, Myung S-K, Chung ST, Kim Y, Lee EH, Jeon YJ, Park CH, Seo HG, Huh BY. Effects of vitamin treatment or supplements with purported antioxidant properties on skin cancer prevention: a meta-analysis of randomized controlled trials. Dermatol Basel Switz. 2011;223(1):36–44.

35. Myung S-K, Kim Y, Ju W, Choi HJ, Bae WK. Effects of antioxidant supplements on cancer prevention: meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Oncol. 2010;21(1):166–79.

36. Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, Barrandon E, Bertrais S, Galan P, Hercberg S. Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. Int J Cancer. 2010;127(1):172–84.

37. Zhang Y-P, Chu R-X, Liu H. Vitamin A Intake and Risk of Melanoma: A Meta-Analysis. PLoS ONE. 2014;9(7).

38. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams J, et al. Effects of a Combination of Beta Carotene and Vitamin A on Lung Cancer and Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 1996;334(18):1150–5.

39. Touvier M, Kesse E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C. Dual Association of β-Carotene With Risk of Tobacco-Related Cancers in a Cohort of French Women. J Natl Cancer Inst. 2005;97(18):1338–44.

40. Hercberg S, Ezzedine K, Guinot C, Preziosi P, Galan P, Bertrais S, Estaquio C, Briançon S, Favier A, Latreille J, et al. Antioxidant Supplementation Increases the Risk of Skin Cancers in Women but Not in Men. J Nutr. 2007;137(9):2098–105.

41. Marchand LL, Saltzman BS, Hankin JH, Wilkens LR, Franke AA, Morris SJ, Kolonel LN. Sun Exposure, Diet, and Melanoma in Hawaii Caucasians. Am J Epidemiol. 2006;164(3):232–45.

42. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2007;297(8):842–57.

43. Chandel NS, Tuveson DA. The promise and perils of antioxidants for cancer patients. N Engl J Med. 2014;371(2):177–8.

44. Gupta S, Mukhtar H. Chemoprevention of skin cancer: current status and future prospects. Cancer Metastasis Rev. 2002;21(3–4):363–80.

45. Biesalski HK, Obermueller-Jevic UC. UV Light, Beta-carotene and Human Skin—Beneficial and Potentially Harmful Effects. Arch Biochem Biophys. 2001;389(1):1–6.

46. Archer SL, Stamler J, Moag-Stahlberg A, Van Horn L, Garside D, Chan Q, Buffington JJ, Dyer AR. Association of Dietary Supplement Use with Specific Micronutrient Intakes among Middle-Aged American Men and Women: The INTERMAP Study. J Am Diet Assoc. 2005;105(7):1106–14.

47. Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH. Brief Communication: The Prevalence of High Intake of Vitamin E from the Use of Supplements among U.S. Adults. Ann Intern Med. 2005;143(2):116–20.

48. Lowe GM, Vlismas K, Young AJ. Carotenoids as prooxidants? Mol Aspects Med. 2003;24(6):363–9.

Table 1. Characteristics of the study population according to skin cancer status, E3N-SunExp study

	Melanoma		BCC		SCC		Controls	
	N	% or Mean (SD)	N	% or Mean (SD)	N	% or Mean (SD)	N	%
Age at diagnosis (years)	366	57 (7)	1027	59 (7)	165	63 (8)	-	-
Education level (years)								
<12	35	9.6	92	9.0	11	6.7	293	8.1
12-15	207	56.6	554	53.9	90	54.6	2021	55.5
≥15	124	33.9	381	37.1	64	38.8	1328	36.5
Smoking status								
Non smoker	203	55.5	599	58.3	104	63.0	2147	59.0
Former smoker	142	38.8	393	38.3	47	28.5	1289	35.4
Current smoker	21	5.7	35	3.4	14	8.5	206	5.7
BMI (kg/m²)	341	23.8 (3.7)	958	23.3 (3.4)	148	23.0 (3.2)	3239	23.8 (3.8)
Physical activity level (METs.h)								
<10	88	24.0	216	21.0	35	21.2	921	25.3
10-20	79	21.6	237	23.1	42	25.5	817	22.4
≥20	199	54.4	574	55.9	88	53.3	1904	52.3
Family history of skin cancer								
No	358	97.8	1004	97.8	158	96.8	3605	99.0
Yes	8	2.2	23	2.2	7	4.2	37	1.0
Skin sensitivity to sun exposure								
High	144	39.3	337	32.8	69	41.8	1022	28.1
Moderate	173	46.2	517	50.3	77	46.7	1739	47.8
Low	49	13.4	173	16.9	19	11.5	881	24.2
Number of nevi								
Very many	86	23.5	163	15.9	17	10.3	372	10.2
Many	180	49.2	510	49.7	60	36.4	1514	41.6
A few/None	100	27.3	354	34.5	88	53.3	1756	48.2
Number of freckles								
Very many	39	10.7	90	8.8	28	17.0	164	4.5
Many	145	39.6	354	34.5	54	32.7	1040	28.6
A few	78	21.3	228	22.2	36	21.8	929	25.5
None	104	28.4	355	34.6	47	28.5	1509	41.4
Hair color								
Red	21	5.7	31	3.0	5	3.0	63	1.7
Blond	60	16.4	114	11.1	11	6.7	353	9.7
Chestnut	224	61.2	627	61.1	116	70.3	2200	60.4
Brown/Dark	61	16.7	255	24.8	33	20.0	1026	28.2
Skin color								
Very fair/fair	266	72.7	666	64.9	1248	77.6	2135	58.6
Medium/Olive/Dark	100	27.3	361	35.2	37	22.4	1507	41.4
Eye color								
Blue/Grey	118	32.2	298	29.0	49	29.7	1010	27.7
Green/Hazel	190	51.9	523	50.9	91	55.2	1764	48.4

Table 1. Characteristics of the study population according to skin cancer status, E3N-SunExp study

	Melanoma		BCC		SCC		Controls	
	N	% or Mean (SD)	N	% or Mean (SD)	N	% or Mean (SD)	N	%
Brown/Black	58	15.9	206	20.1	25	15.2	868	23.8
Number of sunburns since age 25								
Never	142	38.8	379	36.9	53	32.1	1511	41.5
1	47	12.8	161	15.7	20	12.1	565	15.5
2-3	77	21.0	210	20.5	41	24.9	731	20.1
4-5	34	9.3	93	9.1	17	10.3	248	6.8
≥6	40	10.9	89	8.7	11	6.7	207	5.7
Don't know	6	1.6	21	2.0	10	6.1	65	1.8
Missing	20	5.5	74	7.2	13	7.9	315	8.7
Lifetime hours of total sun exposure[1]								
T1	132	36.1	311	30.3	41	24.9	1228	33.7
T2	126	34.4	363	35.4	69	41.8	1170	32.1
T3	108	29.5	353	34.4	55	33.3	1244	34.2
Lifetime hours of recreational sun exposure[1]								
T1	138	37.7	292	28.4	56	33.9	1217	33.4
T2	119	32.5	355	34.6	51	30.9	1203	33.0
T3	109	29.8	380	37.0	58	35.2	1222	33.6
Total UV score[2]								
T1	126	34.4	303	29.5	41	24.9	1236	33.9
T2	127	34.7	362	35.3	67	40.6	1165	32.0
T3	113	30.9	362	35.3	57	34.6	1241	34.1
Recreational UV score[2]								
T1	126	34.4	300	29.2	56	33.9	1221	33.5
T2	116	31.7	335	32.6	49	29.7	1223	33.6
T3	124	33.9	392	38.2	60	36.4	1198	32.9

Abbreviations: BCC, basal-cell carcinoma; CI, confidence interval; E3N, Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale; MET, Metabolic Equivalent of Task; OR, odds-ratio; SCC, squamous-cell carcinoma; SD, standard deviation; UV, ultraviolet.

[1] Cut-off points for tertiles were as follows: 16799.12 and 26774.13 for total number of hours of sun exposure; and 10156.01 and 16365.05 for hours of recreational sun exposure.

[2] Cut-off points for tertiles were as follows: 20003924.57 and 33338466.05 for total UV score; and 10861934.69 and 17783706.71 for recreational UV score.

Table 2. Crude and adjusted ORs for solar supplement use associated with skin cancer risk, E3N-SunExp study

Solar supplement use	**Cases** N (%)	**Controls** N (%)	**Model 1** OR (95%CI)	**Model 2** OR (95%CI)	**Model 3** OR (95%CI)	**Model 4** OR (95%CI)
				Melanoma		
Never	304	397	1.00	1.00	1.00	1.00
Sometimes	33	77	0.99 (0.64-1.54)	0.90 (0.56-1.46)	0.99 (0.64-1.55)	0.89 (0.55-1.45)
Often/Always	12	31	0.88 (0.44-1.75)	0.75 (0.36-1.57)	0.84 (0.42-1.69)	0.71 (0.33-1.50)
P_{trend}			0.80	0.44	0.70	0.35
				Keratinocyte skin cancers (BCC and SCC)		
Never	955	2263	1.00	1.00	1.00	1.00
Sometimes	118	238	1.22 (0.97-1.55)	1.16 (0.91-1.48)	1.18 (0.93-1.50)	1.13 (0.89-1.45)
Often/Always	59	95	1.57 (1.12-2.20)	1.44 (1.02-2.05)	1.53 (1.08-2.15)	1.41 (0.99-2.01)
P_{trend}			0.003	0.02	0.007	0.03
				BCC		
Never	814	1958	1.00	1.00	1.00	1.00
Sometimes	108	216	1.24 (0.97-1.59)	1.17 (0.91-1.51)	1.21 (0.94-1.55)	1.15 (0.89-1.48)
Often/Always	52	85	1.57 (1.09-2.24)	1.43 (0.99-2.08)	1.55 (1.08-2.23)	1.42 (0.97-2.06)
P_{trend}			0.004	0.02	0.008	0.04
				SCC		
Never	141	305	1.00	1.00	1.00	1.00
Sometimes	10	22	1.03 (0.45-2.34)	1.09 (0.45-2.63)	0.98 (0.43-2.24)	1.04 (0.43-2.53)
Often/Always	7	10	1.58 (0.60-4.19)	1.64 (0.54-4.91)	1.31 (0.47-3.70)	1.17 (0.36-3.88)
P_{trend}			0.42	0.43	0.66	0.77

Abbreviations: BCC, basal-cell carcinoma; CI, confidence interval; E3N, Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale; OR, odds ratio; SCC, squamous-cell carcinoma.

Model 1: non-adjusted.

Model 2: adjusted for **phenotypic factors**: skin sensitivity to sun exposure, number of nevi, number of freckles, eye color, skin color, and hair color.

Model 3: adjusted for **sun exposure factors**: recreational UV score and number of sunburns since age 25 years.

Model 4: adjusted for both phenotypic and sun exposure factors.

Study population according to the cancer studied: n=1219 for melanoma; n=3453 for BCC; n=528 for SCC.

Table 3. Adjusted ORs and 95% CIs for solar supplement use associated with BCC risk in stratification analyses, E3N-SunExp study

	Tertiles of lifetime number of hours of sun exposure			
Solar supplement use	**T1[1]**	**T2[1]**	**T3[1]**	$P_{interaction}$
Never	1.00	1.00	1.00	**0.04**
Sometimes	0.92 (0.62-1.37)	1.32 (0.96-1.80)	0.99 (0.64-1.52)	
Often/Always	1.84 (1.14-2.97)	0.89 (0.47-1.69)	1.21 (0.73-2.01)	
P_{trend}	0.09	0.41	0.49	
	Number of sunburns since age 25 years			
	≤3[1]		**≥4[1]**	$P_{interaction}$
Never	1.00		1.00	**0.049**
Sometimes	1.18 (0.92-1.52)		0.89 (0.54-1.46)	
Often/Always	1.35 (0.96-1.90)		0.67 (0.31-1.46)	
P_{trend}	0.04		0.30	
	Eye color			
	Blue/Grey[2]	**Green/Hazel[2]**	**Brown/Black[2]**	$P_{interaction}$
Never	1.00	1.00	1.00	**0.03**
Sometimes	1.35 (0.91-2.00)	0.86 (0.63-1.19)	1.95 (1.25-3.05)	
Often/Always	1.44 (0.84-2.47)	0.93 (0.60-1.44)	2.06 (1.01-4.17)	
P_{trend}	0.08	0.49	0.003	

Abbreviations: BCC, basal-cell carcinoma; E3N, Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale; OR, odds ratio.

[1] ORs and 95% CIs adjusted for skin sensitivity to sun exposure, number of nevi, number of freckles, eye color, skin color, and hair color.

[2] ORs and 95% CIs adjusted for skin sensitivity to sun exposure, number of nevi, number of freckles, skin color, and hair color.

Supplementary Table 1. Additional adjustments for risks of keratinocyte skin cancer and BCC associated with solar supplement use, E3N-SunExp study

Adjusted for:		Socioeconomic factors	Health-related behaviors						Diet			
	Non-adjusted	Marital status	BMI	Body shape	Physical activity	Smoking status	OC	MHT	Fish	Alcohol	Tea	Other dietary supplement use
	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)	OR (95%CI)
Keratinocyte skin cancers (BCC + SCC)												
Solar supplement use												
Never	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Sometimes	1.22 (0.97-1.55)	1.24 (0.98-1.57)	1.17 (0.93-1.49)	1.21 (0.96-1.53)	1.24 (0.98-1.57)	1.23 (0.97-1.55)	1.22 (0.96-1.55)	1.22 (0.96-1.54)	1.27 (0.98-1.64)	1.27 (0.98-1.64)	1.26 (0.98-1.63)	1.22 (0.96-1.55)
Often/Always	1.57 (1.12-2.20)	1.59 (1.13-2.22)	1.58 (1.12-2.22)	1.52 (1.08-2.13)	1.55 (1.10-2.17)	1.63 (1.16-2.29)	1.58 (1.13-2.23)	1.58 (1.12-2.22)	1.56 (1.07-2.28)	1.52 (1.04-2.22)	1.52 (1.04-2.21)	1.49 (1.03-2.14)
P_{trend}	0.003	0.002	0.005	0.006	0.003	0.002	0.003	0.003	0.005	0.007	0.007	0.008
BCC												
Solar supplement use												
Never	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Sometimes	1.24 (0.97-1.59)	1.27 (0.99-1.62)	1.19 (0.93-1.53)	1.22 (0.96-1.57)	1.26 (0.98-1.61)	1.23 (0.96-1.58)	1.24 (0.97-1.58)	1.23 (0.96-1.58)	1.28 (0.98-1.68)	1.29 (0.98-1.69)	1.28 (0.98-1.67)	1.25 (0.97-1.60)
Often/Always	1.57 (1.09-2.24)	1.59 (1.11-2.28)	1.60 (1.11-2.30)	1.51 (1.05-2.17)	1.54 (1.08-2.22)	1.64 (1.13-2.36)	1.59 (1.11-2.29)	1.59 (1.10-2.29)	1.54 (1.03-2.32)	1.52 (1.02-2.27)	1.51 (1.01-2.26)	1.49 (1.01-2.20)
P_{trend}	0.004	0.002	0.007	0.009	0.004	0.003	0.004	0.004	0.008	0.009	0.01	0.009

Abbreviations: BCC, basal-cell carcinoma; E3N, Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale; OR, odds ratio; SCC, squamous-cell carcinoma.

Annexe 16 : « *Factors associated with solar supplement use in women: the E3N-SunExp study* » – Article soumis à l'*European Journal of Public Health*

Factors associated with solar supplement use in women: the E3N-SunExp study

Isabelle Savoye[1,2], Claire Cadeau[1,2], Yahya Mahamat Saleh[1,2], Aurélie Affret[1,2], Iris Cervenka[1,2], Marie-Christine Boutron-Ruault[1,2 +] and Marina Kvaskoff[1,2 + *]
[1]CESP, Fac. de médecine - Univ. Paris-Sud, Fac. de médecine - UVSQ, INSERM, Université Paris-Saclay, 94805, Villejuif, France
[2]Gustave Roussy, F-94805, Villejuif, France
[+]Co-last authors
[*]**Corresponding author:** Dr. Marina Kvaskoff, Tel +33 1 4211 5640, Fax +33 1 4211 4000, email Marina.KVASKOFF@gustaveroussy.fr

Short title: Correlates of solar supplement use in women.

Acknowledgments: We are grateful to the study subjects for their continued participation and to practitioners for providing pathology reports. We also thank all members of the E3N study group, particularly Rafika Chaït, Lyan Hoang, Céline Kernaleguen, Maxime Valdenaire, Marie Fangon, Camille Laplanche, Pascale Gerbouin-Rérolle, and Maryvonne Niravong for their technical assistance. We also warmly thank Anne Bijon for her work on the E3N-SunExp database.

Financial Support: The E3N cohort from the French National Institute of Health and Medical Research (Inserm) was supported by the Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN); the Gustave Roussy Institute; and the French League against Cancer (LNCC). The E3N-SunExp study was supported by a grant from the French National Cancer Institute (INCA #2010-1-PL SHS-11-INSERM 11-1). IS was supported by a scholarship from the Foundation of France. CC was supported by a scholarship from the French Ministry of Research.

Conflict of interest: None.

Authors' contributions: MK and MCBR conceived and designed the study. IS performed the statistical analysis and drafted the manuscript. MK obtained funding and collected the data. All authors contributed to the interpretation of data discussed in the manuscript, critically revised the manuscript, and approved its final version. MK is the guarantor of this work and, as such, had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Ethical Standards Disclosure: This study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all procedures involving human subjects were approved by the French National Commission for Computerized Data and Individual Freedom (Commission Nationale Informatique et Libertés, CNIL). Written informed consent was obtained from all subjects.

Abstract

Objective: We aimed to describe the profile of solar supplement users in cancer-free women.

Design: E3N is an ongoing prospective cohort initiated in 1990 including 98,995 French women born in 1925-1950. In 2008, a nested case-control study was conducted to collect data on sun exposure, sun protection behaviours, and solar supplement use before, during, or after a sun exposure period over the previous 10 years. We used age-adjusted logistic regression models.

Subjects: 3933 cancer-free women.

Results: Solar supplement use was reported in 13% of controls. Compared to non-users, solar supplement users were younger (p_{trend}<0.0001) and were more likely to be divorced or separated than married (OR=2.11). They were also more likely to have a thinner body shape (p_{trend}<0.0001), higher physical activity levels (p_{trend}=0.0004), to consume fish (p_{trend}=0.0004) and tea (p_{trend}=0.02), or to use hormonal treatments than non-users. However, they were also more likely than non-users to be former smokers (OR=1.59) and to have higher alcohol intakes (p_{trend}=0.003). With regards to host characteristics and sun habits, users were more likely to have a sun-sensitive phenotype than non-users. While they were more likely to use tanning beds (OR=4.06) or to report high numbers of sunburns (p_{trend}=0.002), they were also more likely to use sunscreen, especially with a low sun protection factor (<8: OR=6.50; >30: OR=3.53), and to reapply sunscreen during exposure (p_{trend}<0.0001).

Conclusions: The profile of solar supplement users is associated with sun-sensitive phenotypes and both risky and healthy behaviours, which contrasts with the profile associated with overall dietary supplement use.

Keywords: solar supplements; socioeconomic factors; lifestyle; pigmentation; sun exposure

Introduction

Solar supplements (or solar capsules) are dietary supplements containing beta-carotene and other antioxidants (e.g. vitamins C and E, selenium, lycopene…) that are usually taken before, during, or after sun exposure periods "to prepare the skin for tanning", "protect the skin from sun-induced damage", "activate tanning", or "to prolong tanning". They were first marketed in the 1990s and their use has been largely widespread ever since in white-skinned populations worldwide. Solar supplements should not be confused with tanning pills, which are formulations promising sunless-tanning that may either contain different substances than solar supplements (different carotenoids, or, in the US, canthaxanthin or tyrosine (1)), or the same ingredients but in different amounts.

While solar supplement use appears to be more common in Europe than in the United States (US), where the consumption of tanning pills seems to predominate, no precise data on their prevalence of use are available. However, in France, according to the National Individual Study on Dietary Consumption (2006–2007), 20% of the French adult population used at least one dietary supplement during the previous year (2), and the French National Federation of Dietary Supplements has estimated that 2-8% of all dietary supplements consumed in France are solar supplements (3). In comparison, 49% of the US population has been estimated to have ever used dietary supplements in the past month in a 2003-2006 survey in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (4); however, the prevalence of solar supplement use in this population was not reported.

Because solar supplements contain high concentrations of carotenoids and other antioxidant nutrients (5,6), manufacturing laboratories suggested that they could reduce skin photodamage, such as sunburn and sun allergies, although the long-term health effects of these supplements is unknown.

Numerous studies explored the characteristics of dietary supplement users and suggested that users were more likely to be female, older, to have a higher education, and to exhibit healthy behaviours with regards to dietary habits, physical activity, body size, or smoking (7–11). Because of the specific context in which solar supplements are used, the profile of solar capsule users could differ from this overall profile. However, no previous study investigated the potentially specific profile of solar supplement users.

In this study, we aimed to describe the characteristics and behaviours of solar supplement users among cancer-free French women.

Methods

Study design

E3N (*Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale)* is a prospective cohort initiated in 1990 that included 98,995 women born in 1925-1950, living in metropolitan France at inclusion and insured by the *Mutuelle Générale de l'Education Nationale* (MGEN), a national health scheme covering employees of the French National Education System and their families. Details of the cohort have been

described in detail elsewhere (12). Briefly, women were enrolled from February 1st, 1989, through November 30th, 1991 after returning a baseline self-administered questionnaire on their lifestyle and medical history along with an informed consent. Follow-up questionnaires were sent every 2-3 years thereafter. The study received ethical approval from the French National Commission for Computerized Data and Individual Freedom (Commission Nationale Informatique et Libertés, CNIL).

In 2008, a nested case-control study, the E3N-SunExp study, was conducted within the E3N cohort to collect detailed data on lifetime sun exposure and sun-related behaviours. The detailed methodology of E3N-SunExp was previously published elsewhere (13). Briefly, a specific questionnaire was sent to all reported skin cancer cases (melanoma, basal-cell carcinoma (BCC) and squamous-cell carcinoma (SCC)) and three controls per case, matched on age, county of birth, education level, and length of follow-up in the cohort. Data were successfully collected among 1558 skin cancer cases, 3647 matched controls, and an additional 563 unmatched controls.

Data collection

Solar supplement use

E3N-SunExp participants were asked to report their use of solar supplements before, during, or after a period of sun exposure over the previous 10 years (never, sometimes, often, or always). In the present study, women with no previous use of solar supplements were considered as the non-exposed category, and the three categories of consumption (sometimes, often, and always) were collapsed so as to study ever consumption of solar supplements.

Socioeconomic characteristics and health-related behaviours

Self-administered questionnaires were used to collect data on socioeconomic characteristics and health-related behaviours. Education level was collected in the baseline questionnaire in 1990, and number of children and level of income (calculated based on the current occupation (or last occupation if retired) as reported by the women) in the 1992 questionnaire. The figure drawings proposed by Sörensen et al. (14) were used to estimate current body shape in the 2002 questionnaire. Women were asked to report the drawing that best reflected their current body shape, with drawings ranking from 1 to 8 corresponding to increasing body size, from which we created three categories; lean (≤2), medium (3), and large (≥4). Several variables were collected multiple times through follow-up and were retrieved from the last questionnaire sent before the E3N-SunExp questionnaire (2005): marital status, body mass index (BMI, calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared), physical activity level (in Metabolic Equivalent of Task per hour (METs.h)), smoking status (never, former, or current), and ever use of oral contraceptives (OCs) and menopausal hormone therapy (MHT).

Dietary data

Dietary data were collected using a two-part food frequency questionnaire sent in 1993-1995. The first part contained questions on the quantity and frequency of consumption of food groups, while the second consisted of qualitative questions, allowing to break down food groups into individual food items. The questionnaire assessed dietary consumption of 208 food items, beverages, and recipes. Daily dietary

intakes of macro- and micro-nutrients were then estimated using a food composition table derived from the French national database (15).

Host factors and sun exposure

Information on pigmentary phenotype was collected in the baseline questionnaire of the cohort in 1990 and included self-reported information on natural hair colour (red, blond, light brown, dark brown, or black), skin colour (very fair, fair, medium, brown, or black), number of nævi (very many, many, few, or none), number of freckles (very many, many, few, or none), and skin sensitivity to sun exposure (high, moderate, or low). Eye colour (blue or grey, green, hazel, brown, or black) was collected through the E3N-SunExp questionnaire. Family history of skin cancer was collected in the 2000 questionnaire of the cohort.

E3N-SunExp participants were asked to report their history of blistering sunburns since age 25 years (never, once, 2-3 times, 4-5 times, or 6+ times), as well as the sun protection factor (SPF) of the sunscreen that they usually used at the same period (no protection, SPF 8, 8-15, 15-30, or 30+/total sunblock) and their usual habits of reapplying sunscreen during sun exposure (never, sometimes, or always). We also collected data on ever use of indoor tanning devices.

Women were additionally asked to complete lifetime diaries of residence and holiday locations, with information on time spent in the sun and sun protection for each location. Using these data, we calculated two measures of ultraviolet (UV) exposure: lifetime number of hours of sun exposure and a UV score. We calculated numbers of hours of total, residential and recreational sun exposure, and using an international database on average daily UV doses, we derived total, residential, and recreational UV scores (13).

Study population

From the total population of controls (n=4210), we excluded women with missing data on solar supplement use (n=277), leaving a final sample of 3933 for analysis. Analyses focusing on dietary factors additionally excluded 58 women with extreme values (in the bottom or top 1%) for the ratio between energy intake and required energy (final sample for these analyses: n=3875).

Statistical methods

Solar supplement users and non-users were compared with regards to socioeconomic characteristics, health behaviours, diet, host factors, and sun exposure using unconditional logistic regression models adjusted for age at questionnaire return. A full multivariable model was also built through logistic regression analysis with backward stepwise elimination using all available factors, setting a threshold of p=0.05. Tests for linear trend were performed using an ordinal score for each factor. Missing values for variables with <5% of missing observations were imputed to the modal category; otherwise a separate missing category was created. However, we checked that results were unchanged when subjects with one or more missing values for any variable were excluded from the analyses. Income level, dietary intakes, and sun exposure variables (total, residential, and recreational numbers of hours of sun exposure and UV scores) were categorized into tertiles. Intakes of alcoholic beverages, coffee, and tea

were categorized in tertiles with an extra-category of non-consumers. The SAS software package (version 9.3) was used for all statistical analyses.

Results

The proportion of subjects who had already taken solar supplements at least once over the previous 10 years was of 13% (n=527/3933). The average age at questionnaire return was 66.4 years for solar supplement users and 69.3 years for non-users.

Socioeconomic characteristics and health-related behaviours

Compared to non-users, women reporting solar supplement use were significantly younger (p_{trend}<0.0001), and they were more likely to be divorced or separated (OR=2.11, 95% CI=1.65-2.71) than married (**Table 1**). Education level, number of children, or level of income were not associated with solar supplement use.

Solar supplement users had a lower BMI (p_{trend}=0.0002), a thinner body shape (p_{trend}<0.0001), and higher physical activity levels (p_{trend}=0.0004), but they were more likely to be former smokers (OR=1.59, 95% CI=1.29-1.95) than non-users (**Table 2**). Solar supplement use was also positively associated with ever use of OCs (OR=1.67, 95% CI=1.32-2.11) or MHT (OR=1.95, 95% CI=1.51-2.53), in post-menopausal women.

Dietary intakes

Solar supplement users were more likely to consume fish (p_{trend}=0.0004) and less likely to consume meat (OR=0.70, 95% CI=0.54-0.90 for the second vs. first tertile of consumption) than non-users, while total energy intakes and consumptions of fruits or vegetables did not differ between users and non-users (**Table 3**). In addition, while coffee consumption was not associated with solar supplement use, users had higher intakes of alcohol (p_{trend}=0.003) and tea (p_{trend}=0.02) than non-users.

Host factors and sun exposure

Solar supplement users were more likely to have a sun-sensitive phenotype compared to non-users, i.e. lighter skin (OR=1.21, 95% CI=1.00-1.47 for very fair/fair vs. medium/olive/dark skin), hair (OR=1.40, 95% CI=1.05-1.87 for blond vs. light brown), and eye colour (green/hazel: OR=1.45, 95% CI=1.13-1.85; blue/grey: OR=1.31, 95% CI=0.99-1.72 vs. brown/black), and higher number of freckles (p_{trend}=0.0004) (**Table 4**).

Women using solar supplements were more likely to report high numbers of sunburns (p_{trend}=0.002), ever use of tanning beds (OR=4.06, 95% CI=3.21-5.14), and sunscreen use (p_{trend}=0.008), especially with a low sun protection factor (<8: OR=6.50; >30: OR=3.53). They were also more likely to reapply sunscreen during exposure (p_{trend}<0.0001). However, solar supplement users did not differ from non-users with regards to numbers of hours of sun exposure and UV scores (**Additional file 1**).

To control for potential confounding, we fitted a multivariable model using backward stepwise elimination. The final model included marital status (OR=2.09, 95% CI=1.46-2.99 for divorced or separated vs. married or in a relationship), body shape (p_{trend}=0.004), smoking status (OR=1.54, 95% CI=1.18-2.01 for former vs. never smokers), ever use of OCs (OR=1.40, 95% CI=1.04-1.87) or MHT (OR=1.76, 95% CI=1.25-2.48), fish consumption (p_{trend}=0.03), skin colour (OR=1.36, 95% CI=1.03-1.79 for very fair/fair vs. medium/olive/dark skin), sunscreen use (p_{trend}=0.0001) and reapplication of sunscreen (p_{trend}<0.0001), and ever use of tanning beds (OR=3.97, 95% CI=2.86-5.50) (**Table 5**).

Discussion

In this study, several socioeconomic, behavioural, dietary, phenotypic, and sun exposure factors were associated with the use of solar supplements in women.

To our knowledge, this is the first study assessing the specific profile of solar supplement users. Since numerous studies explored the characteristics associated with the use of supplements in vitamins/antioxidant minerals in general, it is useful to compare our findings with the current knowledge on the factors associated with the overall use of dietary supplements. Indeed, while we found similar findings with regards to several characteristics associated with healthy behaviour profiles, several characteristics that were associated with solar supplement use in our study are associated with risky behaviour profiles, which contrasts with the essentially healthy behaviours reported in users of overall dietary supplements.

While our findings suggested a strong inverse association between solar supplement use and age, with no association with education level or income, the use of dietary supplements has been consistently associated with older age and higher levels of education and income in previous studies (16–23). However, it is important to note that E3N participants were born in 1925-1950 and may thus be generally older than in previous studies investigating the profile of dietary supplement users. In addition, education and income were not retained in our multivariable model. In contrast, consistent with a previous study suggesting that dietary supplement users were more likely to live alone (24), solar supplement users were more likely to be divorced or separated in our study, also after taking other factors into account.

Our observation that users of solar supplements tended to have a leaner body size and higher levels of leisure physical activity is consistent with several reports on the profile of general dietary supplement users (10,16–18,21,25–28), although only body size was retained in the final model. However, our finding that solar supplement users are more likely to be former smokers than non-users is in stark contrast with previous studies on dietary supplement use (16–18,21,26–28), although there was no association with current smoking. To our knowledge, hormonal treatment use has not been explored in relation to the use of dietary supplements in previous studies. The fact that women using solar supplements were more likely to use OCs or MHT could be consistent with the “healthy user effect”,

which hypothesizes that women using hormonal treatments are more health conscious than non-users (29).

Consistent with previous investigations on general dietary supplement use (10,11,17,19,26–34), our findings suggest that solar supplement users tend to have higher intakes of fish and alcohol, and lower intakes of meat, although only fish consumption was selected in the final multivariable model. However, some of our findings on the nutritional factors associated with solar supplement use contrast with the nutritional profile of dietary supplement users. Indeed, dietary supplement use is usually associated with higher intakes of fruits or vegetables (9,32), lower intakes of tea or coffee (33), and higher total energy intakes (9), while solar supplement use in our study was positively associated with tea consumption in the age-adjusted model, and we found no statistically significant association with intakes of fruits, vegetables, coffee, or total energy.

Differences in the profiles of users of overall dietary supplements and solar supplements could be explained by differences in the intended goals associated with the use of these supplements. Users of dietary supplements were shown to have a health-conscious profile, i.e. to use supplements for improving their health, preventing diseases, or as a treatment adjuvant (8). On the other hand, while solar supplement users seem to share some of these characteristics, they may use these supplements mostly as an aesthetic goal.

Next to socioeconomic, lifestyle and dietary factors, our study suggests that the profile of solar supplement users is additionally specific with regards to pigmentary traits and sun exposure habits. Indeed, users in our study were more likely to have a sun-sensitive phenotype than non-users, which reflects a higher inherent risk of skin cancer. In addition, although users had similar numbers of hours of sun exposure and UV scores than non-users, they tended to use more sunscreen and to reapply sunscreen more often, suggesting sun-protective behaviours. However, solar supplement users reported higher numbers of sunburns in adulthood, and they were more likely to use low-SPF sunscreens and tanning devices than non-users. While the association with sunburns, which was not selected in the final multivariable model, may be explained either by a fair phenotype or by intentional sun exposure, the higher use of low-SPF sunscreens and of tanning devices supports the hypothesis that solar supplement users intentionally seek sun exposure.

While no previous study had explored the characteristics of solar supplement users in France, a recent study conducted among French teenagers showed that tanning pill users considered as highly important to be tanned all year long, and they were more likely to use other sunless tanning products (such as tanning creams) or indoor tanning devices (34), which is consistent with our observations regarding solar supplement use. However, this study was based on 7 tanning pill users only, which represented 1% of the study population.

In our study, 13% of participants reported to have used solar supplements at least once over the previous 10 years. While this proportion seems quite high, it should be noted that the E3N population has a higher proportion of dietary supplement use than the general population (27% are vitamin or mineral supplement users, compared to 20% in the French adult population (2)) (28), which could be explained by the fact that participants are women, older, and well educated – three characteristics that

are strongly associated with supplement use. Therefore, caution is needed in extrapolating our results to the general population. However, a previous study exploring the characteristics associated with dietary supplement use in E3N showed similar results from those in other countries (28), which suggests that the profile of E3N women is unlikely to substantially influence our results. In addition, while the use of solar supplements seems to be more prevalent in Europe than in the US, it is likely to vary considerably across countries, due to cultural and environmental variations, as well as variations in sun exposure behaviours. However, while there are wide variations in the prevalence of general dietary supplement use across countries (35), it has been suggested that the profile of dietary supplement users are quite similar (28). Another limitation of our study pertains to the retrospective evaluation of solar supplement use over the past ten years, which may lead to recall bias. Despite these limitations, our study has several strengths, including its large sample size and the availability of a wide range of characteristics potentially associated with solar supplement use. Since this is the first study exploring the specific profile of solar supplement users, further study is warranted in order to confirm its findings.

In conclusion, our study suggests that the characteristics of solar supplement users in women differ from those of users of overall dietary supplements. While dietary supplement use is generally associated with healthy behaviours, solar supplement use is associated with both healthy (leaner body size, higher fish consumption, sunscreen use) and risky behaviours (smoking, tanning bed use, use of sunscreen with a lower SPF). In addition, our findings suggest that women using solar supplements tend to have a more sun-sensitive phenotype but also to intentionally seek sun exposure. Given this particular profile, our findings call for new research on the relations between solar supplement use and cancer risk, particularly skin cancers. Additionally, they draw attention to the fact that given the specific context in which targeted supplements are used, it may be important to take the type of antioxidant supplement into account in dietary supplement research.

References

1. Garone M, Howard J, Fabrikant J (2015) A Review of Common Tanning Methods. J Clin Aesthetic Dermatol 8, 43–7.

2. Agence Francaise de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) (2009) Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2) (2006–2007) (Second National Individual study of Dietary Consumption (2006–2007)). Paris: AFSSA.

3. French National Federation of Dietary Supplements - Synadiet. http://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/quest-ce-que-cest (accessed August 2017).

4. Bailey RL, Gahche JJ, Lentino CV et al. (2011) Dietary Supplement Use in the United States, 2003–2006. J Nutr 141, 261–6.

5. Sander CS, Chang H, Hamm F et al. (2004) Role of oxidative stress and the antioxidant network in cutaneous carcinogenesis. Int J Dermatol 43, 326–35.

6. Sies H, Stahl W (2004) Carotenoids and UV Protection. Photochem Photobiol Sci 3, 749–52.

7. Kofoed CLF, Christensen J, Dragsted LO et al. (2015) Determinants of dietary supplement use – healthy individuals use dietary supplements. Br J Nutr FirstView, 1–8.

8. Dickinson A, MacKay D (2014) Health habits and other characteristics of dietary supplement users: a review. Nutr J 13, 14.

9. Li K, Kaaks R, Linseisen J et al. (2010) Consistency of vitamin and/or mineral supplement use and demographic, lifestyle and health-status predictors: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Heidelberg cohort. Br J Nutr 104,1058–1064.

10. Guo X, Willows N, Kuhle S et al. (2009) Use of vitamin and mineral supplements among Canadian adults. Can J Public Health 100, 357–60.

11. Pouchieu C, Andreeva VA, Péneau S et al. (2013) Sociodemographic, lifestyle and dietary correlates of dietary supplement use in a large sample of French adults: results from the NutriNet-Santé cohort study. Br J Nutr 110, 1480–91.

12. Clavel-Chapelon F, Group for the ES (2015) Cohort Profile: The French E3N Cohort Study. Int J Epidemiol 44, 801–9.

13. Savoye I, Olsen CM, Whiteman D et al. (2017) Patterns of ultraviolet radiation and skin cancer risk: the E3N-SunExp nested case-control study. Journal of Epidemiology e-pub ahead of print.

14. Sörensen TIA, Stunkard AJ, Teasdale TW et al. (1983) The accuracy of reports of weight: Children's recall of their parents' weights 15 years earlier. Int J Obes 7, 115–22.

15. Favier JC, Ireland-Ripert J, Toque C et al. (1995) Répertoire général des aliments. Table de composition (Food composition table) CIQUAL-REGAL. TecandDoc/Lavoisier/INRA, Paris.

16. Hoggatt KJ, Bernstein L, Reynolds P et al. (2002) Correlates of vitamin supplement use in the United States: data from the California Teachers Study cohort. Cancer Causes Control 13, 735–40.

17. Lyle BJ, Mares-Perlman JA, Klein BEK et al. (1998) Supplement Users Differ from Nonusers in Demographic, Lifestyle, Dietary and Health Characteristics. J Nutr 128, 2355–62.

18. Marques-Vidal P, Arveiler D, Evans A et al. (2000) Characteristics of Male Vitamin Supplement Users Aged 50–59 Years in France and Northern Ireland: the Prime Study. Int J Vitam Nutr Res 70, 102–9.

19. Foote JA, Murphy SP, Wilkens LR et al. (2003) Factors Associated with Dietary Supplement Use among Healthy Adults of Five Ethnicities. Am J Epidemiol 157, 888–97.

20. Knudsen VK, Rasmussen LB, Haraldsdóttir J et al. (2002) Use of dietary supplements in Denmark is associated with health and former smoking. Public Health Nutr 5, 463–468.

21. Ishihara J, Sobue T, Yamamoto S et al. (2003) Demographics, lifestyles, health characteristics, and dietary intake among dietary supplement users in Japan. Int J Epidemiol 32, 546–53.

22. Vatanparast H, Adolphe JL, Whiting SJ (2010) Socio-economic status and vitamin/ mineral supplement use in Canada. Health Rep 21, 19–25.

23. Marques-Vidal P, Pécoud A, Hayoz D, P et al. (2007) Prevalence and characteristics of vitamin or dietary supplement users in Lausanne, Switzerland: the CoLaus study. Eur J Clin Nutr 63, 273–81.

24. Peklar J, Henman MC, Richardson K et al. (2013) Food supplement use in the community dwelling population aged 50 and over in the Republic of Ireland. Complement Ther Med 21, 333–41.

25. Patterson RE, Neuhouser ML, White E et al. (1998) Cancer-related behaviour of vitamin supplement users. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 7, 79–81.

26. Harrison RA, Holt D, Pattison DJ et al. (2004) Are those in need taking dietary supplements? A survey of 21 923 adults. Br J Nutr 91, 617–623.

27. Reinert A, Rohrmann S, Becker N et al. (2007) Lifestyle and diet in people using dietary supplements: a German cohort study. Eur J Nutr 46, 165–73.

28. Touvier M, Kesse E, Volatier J-L et al. (2006) Dietary and cancer-related behaviours of vitamin/mineral dietary supplement users in a large cohort of French women. Eur J Nutr 45, 205–14.

29. Vercambre M-N, Fournier A, Boutron-Ruault M-C et al. (2007) Differential Dietary Nutrient Intake according to Hormone Replacement Therapy Use: An Underestimated Confounding Factor in Epidemiologic Studies? Am J Epidemiol 166, 1451–60.

30. Kirk SF, Cade JE, Barrett JH et al. (1999) Diet and lifestyle characteristics associated with dietary supplement use in women. Public Health Nutr 2, 69–73.

31. Sebastian RS, Cleveland LE, Goldman JD et al. (2007) Older Adults Who Use Vitamin/Mineral Supplements Differ from Nonusers in Nutrient Intake Adequacy and Dietary Attitudes. J Am Diet Assoc 107, 1322–32.

32. Touvier M, Niravong M, Volatier J-L et al. (2007) Dietary patterns associated with vitamin/mineral supplement use and smoking among women of the E3N–EPIC cohort. Eur J Clin Nutr 63, 39–47.

33. Beitz R, Mensink GBM, Hintzpeter B et al. (2004) Do users of dietary supplements differ from nonusers in their food consumption? Eur J Epidemiol 19, 335–41.

34. Tella E, Beauchet A, Vouldoukis I et al. (2013) French teenagers and artificial tanning. J Eur Acad Dermatol Venereol 27, e428–32.

35. Skeie G, Braaten T, Hjartåker A et al. (2009) Use of dietary supplements in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition calibration study. Eur J Clin Nutr 63, S226–38.

Table 1: Age-adjusted ORs for ever use of solar supplements associated with socioeconomic factors, E3N-SunExp study (N=3933)*

	Non consumers, N (%)	Ever consumers, N (%)	OR (95% CI)
Year of birth†			
<1930	338 (9.9)	15 (2.8)	1.00
1930-1934	557 (16.4)	38 (7.2)	1.54 (0.83-2.84)
1935-1939	832 (24.4)	100 (19.0)	2.71 (1.55-4.73)
1940-1944	853 (25.0)	178 (33.8)	4.70 (2.74-8.08)
≥1945	826 (24.3)	196 (37.2)	5.35 (3.12-9.18)
P_{trend}			<0.0001
Education level (years)			
<12	286 (8.4)	38 (7.2)	1.00
12-14	1888 (55.4)	286 (54.3)	1.00 (0.70-1.45)
≥15	1232 (36.2)	203 (38.5)	1.02 (0.70-1.49)
P_{trend}			0.87
Marital status			
Married or in a relationship	2548 (74.8)	366 (69.4)	1.00
Single	194 (5.7)	16 (3.0)	0.63 (0.37-1.07)
Divorced or separated	328 (9.6)	40 (7.6)	2.11 (1.65-2.71)
Widow	336 (9.9)	105 (19.9)	1.19 (0.83-1.69)
Number of children			
0	366 (10.7)	48 (9.1)	1.00
1	532 (15.6)	97 (18.4)	1.27 (0.87-1.85)
2	1417 (41.6)	241 (45.7)	1.14 (0.81-1.59)
≥3	1091 (32.0)	141 (26.8)	1.00 (0.70-1.42)
P_{trend}			0.45
Income level (EUR/year)			
<17118.5	277 (8.1)	53 (10.1)	1.00
17118.5-18632.2	1333 (39.1)	198 (37.6)	0.84 (0.60-1.18)
≥18632.3	1266 (37.2)	199 (37.8)	0.85 (0.61-1.19)
P_{trend}			0.50

E3N, Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale.

*Due to missing data, totals do not add up to 3933: there were 607 (15.4%) missing values for income.

†Not adjusted for age at questionnaire return.

Table 2: Age-adjusted ORs for ever use of solar supplements associated with health-related behaviours, E3N-SunExp study (N=3933)*

	Non consumers, N (%)	Ever consumers, N (%)	OR (95% CI)
BMI (kg/m²)			
<18.5	117 (3.4)	15 (2.8)	1.00
18.5-24.9	1930 (56.7)	346 (65.7)	1.35 (0.77-2.35)
25-29.9	821 (24.1)	100 (19.0)	0.93 (0.52-1.67)
≥30	234 (6.9)	18 (3.4)	0.58 (0.28-1.21)
P_{trend}			0.0002
Body shape			
Lean	350 (10.3)	77 (14.6)	1.00
Medium	885 (26.0)	167 (31.7)	0.88 (0.65-1.19)
Large	1906 (56.0)	232 (44.0)	0.60 (0.45-0.79)
P_{trend}			<0.0001
Physical activity level (METs.h)			
<10	655 (19.2)	72 (13.7)	1.00
10-19	790 (23.2)	101 (19.2)	1.09 (0.79-1.50)
≥20	1723 (50.6)	310 (58.8)	1.53 (1.16-2.02)
P_{trend}			0.0004
Smoking status			
Never	1695 (49.8)	201 (38.1)	1.00
Former smoker	1170 (34.4)	231 (43.8)	1.59 (1.29-1.95)
Current smoker	188 (5.5)	32 (6.1)	1.23 (0.82-1.84)
Ever use of oral contraceptives			
No	1438 (42.2)	129 (24.5)	1.00
Yes	1753 (51.5)	360 (68.3)	1.67 (1.32-2.11)
Ever use of menopausal hormone therapy†			
No	917 (29.7)	72 (15.4)	1.00
Yes	2054 (66.4)	377 (80.4)	1.95 (1.51-2.53)

E3N, Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education National ; BMI, body mass index; MET, Metabolic Equivalent of Task.

*Due to missing data, totals do not add up to 3933: there were 352 (9.0%) missing values for BMI; 316 (8.0%) for body shape; 282 (7.2%) for physical activity level; 416 (10.6%) for smoking status; 361 (9.2%) for ever use of oral contraceptives; and 253 (6.4%) for menopausal hormone therapy.

†In post-menopausal women only.

Table 3: Age-adjusted ORs for ever use of solar supplements associated with daily food intakes, E3N-SunExp study (N=3875)*

	Non consumers, N (%)	Ever consumers, N (%)	OR (95% CI)
Total energy intake (kcal/day)			
<1942.6	969 (28.9)	127 (24.5)	1.00
1942.6-2398.1	952 (28.4)	144 (27.7)	1.08 (0.84-1.40)
≥2398.2	972 (29.0)	158 (30.4)	1.13 (0.88-1.46)
P_{trend}			0.33
Fruit consumption (g/day)			
<172.3	939 (28.0)	157 (30.3)	1.00
172.3-306.0	945 (28.2)	151 (29.1)	0.99 (0.77-1.26)
≥306.1	1009 (30.1)	121 (23.3)	0.86 (0.67-1.12)
P_{trend}			0.27
Vegetable consumption (g/day)			
<207.1	957 (28.5)	140 (27.0)	1.00
207.1-312.2	955 (28.5)	140 (27.0)	1.02 (0.79-1.32)
≥312.3	981 (29.2)	149 (28.7)	1.13 (0.88-1.46)
P_{trend}			0.33
Fish consumption (g/day)			
<17.1	988 (29.4)	112 (21.6)	1.00
17.1-33.3	941 (28.0)	158 (30.4)	1.51 (1.16-1.95)
≥33.4	964 (28.7)	159 (30.6)	1.62 (1.24-2.10)
P_{trend}			0.0004
Meat consumption (g/day)			
<60.0	939 (28.0)	157 (30.3)	1.00
60.0-95.2	974 (29.0)	122 (23.5)	0.70 (0.54-0.90)
≥95.3	980 (29.2)	150 (28.9)	0.80 (0.63-1.03)
P_{trend}			0.08
Alcohol consumption (g/day)			
Non-consumers	350 (10.4)	30 (5.8)	1.00
<4.4	857 (25.5)	113 (21.8)	1.48 (0.97-2.27)
4.4-14.2	825 (24.6)	146 (28.1)	2.01 (1.32-3.05)
≥14.3	861 (25.7)	140 (27.0)	1.83 (1.20-2.78)
P_{trend}			0.003
Coffee consumption (ml/day)			
Non-consumers	403 (12.0)	59 (11.4)	1.00
<184.3	832 (24.8)	112 (21.6)	0.98 (0.70-1.38)
184.3-369.9	797 (23.7)	119 (22.9)	0.99 (0.71-1.39)
≥370.0	861 (25.7)	139 (26.8)	1.06 (0.76-1.47)
P_{trend}			0.65
Tea consumption (ml/day)			
Non-consumers	1157 (34.5)	147 (28.3)	1.00
<128.6	579 (17.3)	82 (15.8)	1.12 (0.83-1.49)
128.6-362.5	568 (16.9)	102 (19.7)	1.40 (1.06-1.84)
≥362.6	589 (17.6)	98 (18.9)	1.32 (1.00-1.74)
P_{trend}			0.02

Table 3: Age-adjusted ORs for ever use of solar supplements associated with daily food intakes, E3N-SunExp study (N=3875)*

	Non consumers, N (%)	Ever consumers, N (%)	OR (95% CI)

E3N, Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale.

*Due to missing data, totals do not add up to 3875; there were 553 (14.3%) missing values for all daily food intakes.

Table 4: Age-adjusted ORs for ever use of solar supplements associated with host factors, and sun exposure factors, E3N-SunExp study (N=3933)*

	Non consumers, N (%)	Ever consumers, N (%)	OR (95% CI)
Skin sensitivity to sun exposure			
Low	841 (24.7)	119 (22.6)	1.00
Moderate	1640 (48.2)	246 (46.7)	1.00 (0.79-1.27)
High	925 (27.2)	162 (30.7)	1.13 (0.87-1.46)
P_{trend}			0.34
Number of nævi			
A few/none	1687 (49.5)	234 (44.4)	1.00
Many	1389 (40.8)	227 (43.1)	1.08 (0.88-1.31)
Very many	330 (9.7)	66 (12.5)	1.21 (0.90-1.64)
P_{trend}			0.21
Number of freckles			
None	1450 (42.6)	172 (32.6)	1.00
A few	855 (25.1)	152 (28.8)	1.49 (1.18-1.89)
Many	949 (27.9)	173 (32.8)	1.50 (1.19-1.89)
Very many	152 (4.5)	30 (5.7)	1.55 (1.01-2.38)
P_{trend}			0.0004
Hair colour			
Red	52 (1.5)	14 (2.7)	1.80 (0.98-3.32)
Blond	324 (9.5)	72 (13.7)	1.40 (1.05-1.87)
Light brown	2059 (60.5)	317 (60.2)	1.00
Dark brown/dark	971 (28.5)	124 (23.5)	0.83 (0.66-1.03)
Skin colour			
Medium/Olive/Dark	1444 (42.4)	195 (37.0)	1.00
Very fair/Fair	1962 (57.6)	332 (63.0)	1.21 (1.00-1.47)
Eye colour			
Brown/Black	840 (24.7)	99 (18.8)	1.00
Green/Hazel	1632 (47.9)	281 (53.3)	1.45 (1.13-1.85)
Blue/grey	934 (27.4)	147 (27.9)	1.31 (0.99-1.72)
P_{trend}			0.09
Family history of skin cancer			
No	3372 (99.0)	519 (98.5)	1.00
Yes	34 (1.0)	8 (1.5)	1.29 (0.59-2.85)
Number of sunburns since age 25 years			
Never	1474 (43.3)	180 (34.2)	1.00
1	534 (15.7)	91 (17.3)	1.28 (0.97-1.68)
2-3	681 (20.0)	120 (22.8)	1.28 (0.99-1.64)
4-5	215 (6.3)	41 (7.8)	1.24 (0.85-1.80)
≥6	164 (4.8)	46 (8.7)	1.84 (1.28-2.67)
P_{trend}			0.002
Sunscreen use and level of SPF since age 25 years			
No protection	570 (16.7)	21 (4.0)	1.00
SPF 8	250 (7.3)	70 (13.3)	6.50 (3.89-10.86)
SPF 8-15	434 (12.7)	100 (19.0)	5.17 (3.17-8.45)

Table 4: Age-adjusted ORs for ever use of solar supplements associated with host factors, and sun exposure factors, E3N-SunExp study (N=3933)*

	Non consumers, N (%)	Ever consumers, N (%)	OR (95% CI)
SPF 15-30	823 (24.2)	171 (32.4)	4.85 (3.04-7.76)
SPF >30	1094 (32.1)	154 (29.2)	3.53 (2.21-5.64)
P_{trend}			0.008
Reapplication of sunscreen			
Never	610 (17.9)	32 (6.1)	1.00
Sometimes	1899 (55.8)	317 (60.2)	2.78 (1.91-4.06)
Always	474 (13.9)	158 (30.0)	5.21 (3.48-7.79)
P_{trend}			<0.0001
Ever used a tanning bed			
No	3155 (92.6)	383 (72.7)	1.00
Yes	251 (7.4)	144 (27.3)	4.06 (3.21-5.14)

E3N, Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale; SPF, sun protection factor.

*Due to missing data, totals do not add up to 3933; there were 387 (9.8%) missing values for number of sunburns since 25 years and 443 (12.3%) for reapplication of sunscreen.

Table 5: Adjusted ORs for ever use of solar supplements using backward stepwise regression, E3N-SunExp study (N=3875)*

	OR (95% CI)
Marital status	
Married or in a relationship	1.00
Single	0.74 (0.37-1.51)
Divorced or separated	2.09 (1.46-2.99)
Widow	1.13 (0.69-1.83)
Body shape	
Lean	1.00
Medium	0.81 (0.55-1.20)
Large	0.57 (0.39-0.83)
P_{trend}	0.004
Smoking status	
Never	1.00
Former smoker	1.54 (1.18-2.01)
Current smoker	0.87 (0.47-1.62)
Ever use of oral contraceptives	
No	1.00
Yes	1.40 (1.04-1.87)
Ever use of menopausal hormone therapy	
No	1.00
Yes	1.76 (1.25-2.48)
Fish consumption (g/day)	
<17.1	1.00
17.1-33.3	1.45 (1.05-2.01)
≥33.4	1.49 (1.07-2.08)
P_{trend}	0.03
Skin colour	
Medium/Olive/Dark	1.00
Very fair/Fair	1.36 (1.03-1.79)
Sunscreen use and level of SPF since age 25 years	
No protection	1.00
SPF 8	3.92 (1.80-8.50)
SPF 8-15	3.09 (1.47-6.51)
SPF 15-30	2.30 (1.12-4.76)
SPF >30	1.93 (0.94-3.96)
P_{trend}	0.0001
Reapplication of sunscreen	
Never	1.00
Sometimes	1.76 (1.04-2.99)
Always	3.77 (2.14-6.65)
P_{trend}	<0.0001
Ever used a tanning bed	
No	1.00
Yes	3.97 (2.86-5.50)

E3N, Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale; SPF, sun protection factor.

Additional file 1: Age adjusted ORs for ever use of solar supplements associated with lifetime hours of sun exposure and UV score, E3N-SunExp study (N=3933)

	Non consumers, N (%)	Ever consumers, N (%)	OR (95% CI)
Lifetime hours of sun exposure			
Total			
<16615.4	1128 (33.1)	170 (32.3)	1.00
16615.4-26839.6	1106 (32.5)	192 (36.4)	1.22 (0.97-1.53)
≥26839.7	1172 (34.4)	165 (31.3)	1.06 (0.84-1.34)
P_{trend}			0.59
Residential			
<4284.9	1114 (32.7)	184 (34.9)	1.00
4284.9-10084.7	1124 (33.0)	174 (33.0)	1.05 (0.84-1.32)
≥10084.8	1168 (34.3)	169 (32.1)	1.04 (0.83-1.31)
P_{trend}			0.75
Recreational			
<10045.4	1124 (33.0)	173 (32.8)	1.00
10045.4-16261.8	1118 (32.8)	180 (34.2)	1.12 (0.89-1.41)
≥16261.9	1164 (34.2)	174 (33.0)	1.03 (0.82-1.30)
P_{trend}			0.78
UV score			
Total			
<19722406.3	1129 (33.1)	169 (32.1)	1.00
19722406.3-33219203.6	1111 (32.6)	186 (35.3)	1.18 (0.94-1.48)
≥33219203.7	1166 (34.2)	172 (32.6)	1.10 (0.88-1.39)
P_{trend}			0.40
Residential			
<4678883.1	1118 (32.8)	179 (34.0)	1.00
4678883.1-11081831.1	1126 (33.1)	173 (32.8)	1.05 (0.83-1.31)
≥11081831.2	1162 (34.1)	175 (33.2)	1.06 (0.85-1.34)
P_{trend}			0.60
Recreational			
<10620401.0	1134 (33.3)	163 (30.9)	1.00
10620401.0-17415254.8	1125 (33.0)	173 (32.8)	1.08 (0.85-1.36)
17415254.9	1147 (33.7)	191 (36.2)	1.16 (0.93-1.46)
P_{trend}			0.19

E3N, Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale; UV, Ultraviolet.

RÉFÉRENCES

1. Watkins J. Skin rashes, part 1: Skin structure and taking a dermatological history. Pract Nurs. 2013;24(1):30–3.

2. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. Nature. 2007;445(7130):843–50.

3. Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. Physiol Rev. 2004;84(4):1155–228.

4. Nordlund JJ. The melanocyte and the epidermal melanin unit: an expanded concept. Dermatol Clin. 2007;25(3):271–281, vii.

5. Ainger SA, Jagirdar K, Lee KJ, Soyer HP, Sturm RA. Skin Pigmentation Genetics for the Clinic. Dermatol Basel Switz. 2017;233(1):1–15.

6. Bertolotto C. Melanoma: from melanocyte to genetic alterations and clinical options. Scientifica. 2013;2013:635203.

7. Mouret S, Philippe C, Gracia-Chantegrel J, Banyasz A, Karpati S, Markovitsi D, et al. UVA-induced cyclobutane pyrimidine dimers in DNA: a direct photochemical mechanism? Org Biomol Chem. 2010;8(7):1706–11.

8. Oren M, Bartek J. The sunny side of p53. Cell. 2007;128(5):826–8.

9. Lo JA, Fisher DE. The melanoma revolution: from UV carcinogenesis to a new era in therapeutics. Science. 2014;346(6212):945–9.

10. Chen H, Weng QY, Fisher DE. UV signaling pathways within the skin. J Invest Dermatol. 2014;134(8):2080–5.

11. Tran TT-N, Schulman J, Fisher DE. UV and pigmentation: molecular mechanisms and social controversies. Pigment Cell Melanoma Res. 2008;21(5):509–16.

12. Hsiao JJ, Fisher DE. The roles of microphthalmia-associated transcription factor and pigmentation in melanoma. Arch Biochem Biophys. 2014;563:28–34.

13. Khlgatian MK, Hadshiew IM, Asawanonda P, Yaar M, Eller MS, Fujita M, et al. Tyrosinase gene expression is regulated by p53. J Invest Dermatol. 2002;118(1):126–32.

14. Abdel-Malek ZA, Knittel J, Kadekaro AL, Swope VB, Starner R. The melanocortin 1 receptor and the UV response of human melanocytes--a shift in paradigm. Photochem Photobiol. 2008;84(2):501–8.

15. Fisher DE, James WD. Indoor Tanning — Science, Behavior, and Policy. N Engl J Med. 2010;363(10):901–3.

16. Robinson KC, Fisher DE. Tanning as a substance abuse. Commun Integr Biol. 2014;7(5).

17. Gordon R. Skin Cancer: An Overview of Epidemiology and Risk Factors. Semin Oncol Nurs. 2013;29(3):160–9.

18. Nouri K. Skin Cancer. 1 edition. New York: McGraw-Hill Professional; 2007. 734 p.

19. National Health Medical Research Council. Non melanoma skin cancer: guidelines for treatment and management in Australia. Clinical practice guidelines. Canberra: NHMRC; 2002.

20. Cummins DL, Cummins JM, Pantle H, Silverman MA, Leonard AL, Chanmugam A. Cutaneous Malignant Melanoma. Mayo Clin Proc. 2006;81(4):500–7.

21. Holly EA, Aston DA, Cress RD, Ahn DK, Kristiansen JJ. Cutaneous Melanoma in Women II. Phenotypic Characteristics and Other Host-related Factors. Am J Epidemiol. 1995;141(10):934–42.

22. Thompson JF, Morton DL, Kroon BBR, editors. Textbook of Melanoma: Pathology, Diagnosis and Management. 1 edition. London: CRC Press; 2003. 708 p.

23. Green A, Maclennan R, And PY, Martin N. Site distribution of cutaneous melanoma in queensland. Int J Cancer. 1993;53(2):232–6.

24. Bulliard J-L, Cox B, Semenciw R. Trends by anatomic site in the incidence of cutaneous malignant melanoma in Canada, 1969–93. Cancer Causes Control. 1999;10(5):407–16.

25. Hall HI, Miller DR, Rogers JD, Bewerse B. Update on the incidence and mortality from melanoma in the United States. J Am Acad Dermatol. 1999;40(1):35–42.

26. Ocaña-Riola R, Martínez-García C, Serrano S, Buendía-Eisman A, Ruíz-Baena C, Canela-Soler J. Population-based study of cutaneous malignant melanoma in the Granada province (Spain), 1985–1992. Eur J Epidemiol. 2001;17(2):169–74.

27. Hoersch B, Leiter U, Garbe C. Is head and neck melanoma a distinct entity? A clinical registry-based comparative study in 5702 patients with melanoma. Br J Dermatol. 2006;155(4):771–7.

28. Whiteman DC, Stickley M, Watt P, Hughes MC, Davis MB, Green AC. Anatomic Site, Sun Exposure, and Risk of Cutaneous Melanoma. J Clin Oncol. 2006;24(19):3172–7.

29. Barnhill RL, Mihm MC. The histopathology of cutaneous malignant melanoma. Semin Diagn Pathol. 1993;10(1):47–75.

30. Wallon-Dumon G, Dréno B. [The clinical diagnosis of melanoma]. Presse Medicale Paris Fr 1983. 2003;32(1):33–8.

31. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg. 1970;172(5):902–8.

32. MacKie RM, Hole D. Audit of public education campaign to encourage earlier detection of malignant melanoma. BMJ. 1992;304(6833):1012–5.

33. Lipsker DM, Hedelin G, Heid E, Grosshans EM, Cribier BJ. Striking increase of thin melanomas contrasts with stable incidence of thick melanomas. Arch Dermatol. 1999;135(12):1451–6.

34. Crocetti E, Carli P. Changes from mid-1980s to late 1990s among clinical and demographic correlates of melanoma thickness. Eur J Dermatol EJD. 2003;13(1):72–5.

35. Garbe C, McLeod GRC, Buettner PG. Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. Cancer. 2000;89(6):1269–78.

36. Leiter U, Eigentler T, Garbe C. Epidemiology of skin cancer. Adv Exp Med Biol. 2014;810:120–40.

37. Shaikh WR, Dusza SW, Weinstock MA, Oliveria SA, Geller AC, Halpern AC. Melanoma Thickness and Survival Trends in the United States, 1989–2009. J Natl Cancer Inst. 2015;108(1).

38. Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. Cancer Res. 1969;29(3):705–27.

39. Payette MJ, Katz M, Grant-Kels JM. Melanoma prognostic factors found in the dermatopathology report. Clin Dermatol. 2009;27(1):53–74.

40. UICC International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours. Seventh Edition 2009.

41. WHO | Solar ultraviolet radiation: Global burden of disease from solar ultraviolet radiation [Internet]. WHO. [cited 2017 November 12]. Available from: http://www.who.int/uv/publications/solaradgbd/en/

42. Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, Arold ST, Imielinski M, Theurillat J-P, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. Cell. 2012;150(2):251–63.

43. Madan V, Lear JT, Szeimies R-M. Non-melanoma skin cancer. The Lancet. 2010;375(9715):673–85.

44. Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL. Review: Ultraviolet radiation and skin cancer. Int J Dermatol. 2010;49(9):978–86.

45. Ridley AJ, Whiteside JR, McMillan TJ, Allinson SL. Cellular and sub-cellular responses to UVA in relation to carcinogenesis. Int J Radiat Biol. 2009;85(3):177–95.

46. Rünger TM, Kappes UP. Mechanisms of mutation formation with long-wave ultraviolet light (UVA). Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2008;24(1):2–10.

47. Friedman B, English JC, Ferris LK. Indoor Tanning, Skin Cancer and the Young Female Patient: A Review of the Literature. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2015;28(4):275–83.

48. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, Johansson PA, Field MA, Nones K, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. Nature. 2017;545(7653):175–80.

49. Ziegler A, Leffell DJ, Kunala S, Sharma HW, Gailani M, Simon JA, et al. Mutation hotspots due to sunlight in the p53 gene of nonmelanoma skin cancers. Proc Natl Acad Sci. 1993;90(9):4216–20.

50. Reddy BY, Miller DM, Tsao H. Somatic driver mutations in melanoma. Cancer. 2017;123(S11):2104–17.

51. Arnold M, Holterhues C, Hollestein L m., Coebergh J w. w., Nijsten T, Pukkala E, et al. Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across Europe up to 2015. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(9):1170–8.

52. Nikolaou V, Stratigos A j. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. Br J Dermatol. 2014;170(1):11–9.

53. OMS | Cancers cutanés [Internet]. WHO. [cited 2017 Apr 18]. Available from: http://www.who.int/uv/faq/skincancer/fr/

54. Weinstock MA. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer: clinical issues, definitions, and classification. J Invest Dermatol. 1994;102(6):4S–5S.

55. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. Br J Dermatol. 2012;166(5):1069–80.

56. Katalinic A, Kunze U, Schäfer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). Br J Dermatol. 2003;149(6):1200–6.

57. Katalinic A. [Population-based cancer registration in Germany. Essentials and perspectives]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2004;47(5):422–8.

58. Athas WF, Hunt WC, Key CR. Changes in nonmelanoma skin cancer incidence between 1977-1978 and 1998-1999 in Northcentral New Mexico. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2003;12(10):1105–8.

59. Raasch BA, Buettner PG. Multiple nonmelanoma skin cancer in an exposed Australian population. Int J Dermatol. 2002;41(10):652–8.

60. Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L, Olesen AB, Kjær SK. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978–2007: Rapid incidence increase among young Danish women. Int J Cancer. 2010;127(9):2190–8.

61. Lewis KG, Weinstock MA. Trends in Nonmelanoma Skin Cancer Mortality Rates in the United States, 1969 through 2000. J Invest Dermatol. 2007;127(10):2323–7.

62. Stang A, Jöckel K-H. Declining mortality rates for nonmelanoma skin cancers in West Germany, 1968–99. Br J Dermatol. 2004;150(3):517–22.

63. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2013; Available from: http://globocan.iarc.fr, accessed on 22/04/2017.

64. Marrett LD, Nguyen HL, Armstrong BK. Trends in the incidence of cutaneous malignant melanoma in New South Wales, 1983-1996. Int J Cancer. 2001;92(3):457–62.

65. de Vries E, Bray FI, Coebergh JWW, Parkin DM, Registries EN of C. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953–1997: Rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in Western Europe and decreases in Scandinavia. Int J Cancer. 2003;107(1):119–126.

66. Balzi D, Carli P, Giannotti B, Paci E, Buiatti E. Cutaneous melanoma in the Florentine area, Italy: incidence, survival and mortality between 1985 and 1994. Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP. 2003;12(1):43–8.

67. Forsea AM, Del Marmol V, de Vries E, Bailey EE, Geller AC. Melanoma incidence and mortality in Europe: new estimates, persistent disparities. Br J Dermatol. 2012;167(5):1124–30.

68. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005;55(2):74–108.

69. Little EG, Eide MJ. Update on the current state of melanoma incidence. Dermatol Clin. 2012;30(3):355–61.

70. Lens M b., Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. Br J Dermatol. 2004;150(2):179–85.

71. de Vries E, Willem Coebergh J. Cutaneous malignant melanoma in Europe. Eur J Cancer. 2004;40(16):2355–66.

72. Armstrong BK, Kricker A, English DR. Sun exposure and skin cancer. Australas J Dermatol. 1997;38 Suppl 1:S1-6.

73. Armstrong BK, Kricker A. The epidemiology of UV induced skin cancer. J Photochem Photobiol B. 2001;63(1–3):8–18.

74. Demierre M-F. Epidemiology and prevention of cutaneous melanoma. Curr Treat Options Oncol. 2006;7(3):181–6.

75. Grange F. [Epidemiology of cutaneous melanoma: descriptive data in France and Europe]. Ann Dermatol Vénéréologie. 2005;132(12 Pt 1):975–82.

76. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. Br J Dermatol. 2002;146 Suppl 61:1–6.

77. Månsson-Brahme E, Johansson H, Larsson O, Rutqvist LE, Ringborg U. Trends in incidence of cutaneous malignant melanoma in a Swedish population 1976-1994. Acta Oncol Stockh Swed. 2002;41(2):138–46.

78. Coory M, Baade P, Aitken J, Smithers M, McLeod GRC, Ring I. Trends for in situ and invasive melanoma in Queensland, Australia, 1982-2002. Cancer Causes Control CCC. 2006;17(1):21–7.

79. Crocetti E, Carli P, Miccinesi G. Melanoma incidence in central Italy will go on increasing also in the near future: a registry-based, age-period-cohort analysis. Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP. 2007;16(1):50–4.

80. Stang A, Jöckel KH. Changing patterns of skin melanoma mortality in West Germany from 1968 through 1999. Ann Epidemiol. 2003;13(6):436–42.

81. Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CA. Increasing Burden of Melanoma in the United States. J Invest Dermatol. 2009;129(7):1666–74.

82. Jemal A, Saraiya M, Patel P, Cherala SS, Barnholtz-Sloan J, Kim J, et al. Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992-2006. J Am Acad Dermatol. 2011;65(5, Supplement 1):S17.e1-S17.e11.

83. Bosetti C, La Vecchia C, Naldi L, Lucchini F, Negri E, Levi F. Mortality from cutaneous malignant melanoma in Europe. Has the epidemic levelled off? Melanoma Res. 2004;14(4):301–9.

84. Katalinic A, Waldmann A, Weinstock MA, Geller AC, Eisemann N, Greinert R, et al. Does skin cancer screening save lives?: an observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening. Cancer. 2012;118(21):5395–402.

85. Geller AC, Miller DR, Annas GD, Demierre M-F, Gilchrest BA, Koh HK. Melanoma Incidence and Mortality Among US Whites, 1969-1999. JAMA. 2002;288(14):1719–20.

86. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L. Cancer incidence and mortality in France over the 1980–2012 period: Solid tumors. Rev DÉpidémiologie Santé Publique. 2014;62(2):95–108.

87. Guillot B. Dépistage et cancers cutanés. Springer Science & Business Media; 2008. 79 p.

88. Halna JM, Grandadam M, Buemi A. Epidemiologic study of skin cancers from french population (1988-1996). Report of cancer registration of “Haut Rhin” area. Nouv Dermatol 2000;19(1):48-55.

89. Carcinome épidermoïde cutané (carcinome spinocellulaire) : recommandations de pratique clinique pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Société Française de Dermatologie. 2009.

90. Les cancers en France - Edition 2015 - Ref : ETKFRANCE16 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2017 Apr 13]. Available from: http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-Edition-2015

91. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard AV, Voirin N, Monnereau A, Bouvier AM, Colonna M, Bossard N, Woronoff AS, Grosclaude P. Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2013. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 – Tumeurs solides – Programme partenarial Francim/HCL/InVS/INCa. Février 2016.

92. Firnhaber JM. Diagnosis and treatment of basal cell and squamous cell carcinoma. Am Fam Physician. 2012;86(2):161–8.

93. Caini S, Gandini S, Sera F, Raimondi S, Fargnoli MC, Boniol M, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant. Eur J Cancer. 2009;45(17):3054–63.

94. Xu LY, Koo J. Predictive value of phenotypic variables for skin cancer: Risk assessment beyond skin typing. Int J Dermatol. 2006;45(11):1275–83.

95. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. Eur J Cancer. 2005;41(14):2040–59.

96. Qureshi AA, Zhang M, Han J. Heterogeneity in Host Risk Factors for Incident Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancer in a Cohort of US Women. J Epidemiol. 2011;21(3):197–203.

97. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. Eur J Cancer. 2005;41(1):28–44.

98. Greene MH, Clark WH, Tucker MA, Kraemer KH, Elder DE, Fraser MC. High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. Ann Intern Med. 1985;102(4):458–65.

99. Kwasniak LA, Garcia-Zuazaga J. Basal cell carcinoma: evidence-based medicine and review of treatment modalities. Int J Dermatol. 2011;50(6):645–58.

100. Tessari G, Girolomoni G. Nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: update on epidemiology, risk factors, and management. Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al. 2012;38(10):1622–30.

101. Preston DS, Stern RS. Nonmelanoma cancers of the skin. N Engl J Med. 1992;327(23):1649–62.

102. Lee W, Black J, Alberg AJ. Non-melanoma skin cancer and the risk of second primary cancers: A systematic review. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2010;19(7):1686–95.

103. Wu S, Han J, Li W-Q, Li T, Qureshi AA. Basal-Cell Carcinoma Incidence and Associated Risk Factors in US Women and Men. Am J Epidemiol. 2013;178(6):890–7.

104. Han J, Colditz GA, Hunter DJ. Risk factors for skin cancers: a nested case–control study within the Nurses' Health Study. Int J Epidemiol. 2006;35(6):1514–21.

105. Berlin NL, Cartmel B, Leffell DJ, Bale AE, Mayne ST, Ferrucci LM. Family history of skin cancer is associated with early-onset basal cell carcinoma independent of MC1R genotype. Cancer Epidemiol. 2015;39(6):1078–83.

106. Sánchez G, Nova J. Risk factors for squamous cell carcinoma, a study by the National Dermatology Centre of Colombia. Actas Dermosifiliogr. 2013;104(8):672–8.

107. Corona R, Dogliotti E, D'Errico M, et al. Risk factors for basal cell carcinoma in a mediterranean population: Role of recreational sun exposure early in life. Arch Dermatol. 2001;137(9):1162–8.

108. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. Eur J Cancer. 2005;41(1):45–60.

109. Greene MH. The genetics of hereditary melanoma and nevi. 1998 update. Cancer. 1999;86(11 Suppl):2464–77.

110. Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. N Engl J Med. 2015;373(20):1926–36.

111. Astner S, Rox Anderson R. Skin Phototypes 2003. J Invest Dermatol. 2004;122(2):xxx–xxxi.

112. International Agency for Research on Cancer: Solar and ultraviolet radiation. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum World Health Organ Int Agency Res Cancer. 1992;55:1–316.

113. English DR, Armstrong BK, Kricker A, Fleming C. Sunlight and cancer. Cancer Causes Control CCC. 1997;8(3):271–83.

114. Chen ST, Geller AC, Tsao H. Update on the Epidemiology of Melanoma. Curr Dermatol Rep. 2013;2(1):24–34.

115. Xiang F, Lucas R, Hales S, Neale R. Incidence of nonmelanoma skin cancer in relation to ambient uv radiation in white populations, 1978-2012: Empirical relationships. JAMA Dermatol. 2014;150(10):1063–71.

116. Jablonski NG, Chaplin G. The evolution of human skin coloration. J Hum Evol. 2000;39(1):57–106.

117. Parkin D. Cancer Incidence in Five Continents. 2005.

118. Shaw NJ, Pal BR. Vitamin D deficiency in UK Asian families: activating a new concern. Arch Dis Child. 2002;86(3):147–9.

119. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. Cancer Causes Control CCC. 2001;12(1):69–82.

120. AUBIN F, Humbert P. Rayonnement ultraviolet et peau [Internet]. Montrouge : John Libbey Eurotext; 2001 [cited 2017 May 17]. 268 p. ill. en coul. Available from: https://books.google.com/books/about/Rayonnement_ultraviolet_et_peau.html?hl=fr&id=5WhCPQAACAAJ

121. Whiteman D, Green A. Melanoma and sunburn. Cancer Causes Control CCC. 1994;5(6):564–72.

122. Wu S, Han J, Laden F, Qureshi AA. Long-term ultraviolet flux, other potential risk factors, and skin cancer risk: a cohort study. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2014;23(6):1080–9.

123. Fortes C, Mastroeni S, Melchi F, Pilla MA, Antonelli G, Camaioni D, et al. A protective effect of the Mediterranean diet for cutaneous melanoma. Int J Epidemiol. 2008;37(5):1018–29.

124. Lucas RM, McMichael AJ, Armstrong BK, Smith WT. Estimating the global disease burden due to ultraviolet radiation exposure. Int J Epidemiol. 2008;37(3):654–67.

125. Young C. Solar ultraviolet radiation and skin cancer. Occup Med. 2009;59(2):82–8.

126. Parkin DM, Mesher D, Sasieni P. 13. Cancers attributable to solar (ultraviolet) radiation exposure in the UK in 2010. Br J Cancer. 2011;105(Suppl 2):S66–9.

127. Olsen CM, Wilson LF, Green AC, Bain CJ, Fritschi L, Neale RE, et al. Cancers in Australia attributable to exposure to solar ultraviolet radiation and prevented by regular sunscreen use. Aust N Z J Public Health. 2015;39(5):471–6.

128. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012;345:e4757.

129. The International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. Int J Cancer. 2007;120(5):1116–22.

130. Spencer JM, Amonette R. Tanning beds and skin cancer: artificial sun + old sol = real risk. Clin Dermatol. 1998;16(4):487–501.

131. Miller SA, Hamilton SL, Wester UG, Cyr WH. An Analysis of UVA Emissions from Sunlamps and the Potential Importance for Melanoma. Photochem Photobiol. 1998;68(1):63–70.

132. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens--part D: radiation. Lancet Oncol. 2009;10(8):751–2.

133. Grange F, Mortier L, Crine A, Robert C, Sassolas B, Lebbe C, et al. Prevalence of sunbed use, and characteristics and knowledge of sunbed users: results from the French population-based Edifice Melanoma survey. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29:23–30.

134. Ezzedine K, Malvy D, Mauger E, Nageotte O, Galan P, Hercberg S, et al. Artificial and natural ultraviolet radiation exposure: beliefs and behaviour of 7200 French adults. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008;22(2):186–94.

135. Zhang M, Qureshi AA, Geller AC, Frazier L, Hunter DJ, Han J. Use of Tanning Beds and Incidence of Skin Cancer. J Clin Oncol. 2012;30(14):1588–93.

136. Wehner MR, Shive ML, Chren M-M, Han J, Qureshi AA, Linos E. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012;345:e5909.

137. Gandini S, Autier P, Boniol M. Reviews on sun exposure and artificial light and melanoma. Prog Biophys Mol Biol. 2011;107(3):362–6.

138. Veierød MB, Couto E, Lund E, Adami H-O, Weiderpass E. Host characteristics, sun exposure, indoor tanning and risk of squamous cell carcinoma of the skin. Int J Cancer. 2014;135(2):413–22.

139. Ferrucci LM, Cartmel B, Molinaro AM, Leffell DJ, Bale AE, Mayne ST. Indoor tanning and risk of early-onset basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2012;67(4):552–62.

140. Gandini S, Stanganelli I, Magi S, Mazzoni L, Medri M, Agnoletti V, et al. Melanoma attributable to sunbed use and tan seeking behaviours: an Italian survey. Eur J Dermatol EJD. 2014;24(1):35–40.

141. OMS | Effets du rayonnement UV sur la santé [Internet]. WHO. [cited 2017 Apr 18]. Available from: http://www.who.int/uv/health/fr/

142. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, Fine J, Kricker A, Eberle C, et al. Sun Exposure and Mortality From Melanoma. J Natl Cancer Inst. 2005;97(3):195–9.

143. Moan JE, Baturaite Z, Dahlback A, Porojnicu AC. Ultraviolet radiation and cutaneous malignant melanoma. Adv Exp Med Biol. 2014;810:359–74.

144. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2004;80(6):1678S–1688S.

145. Tangpricha V, Turner A, Spina C, Decastro S, Chen TC, Holick MF. Tanning is associated with optimal vitamin D status (serum 25-hydroxyvitamin D concentration) and higher bone mineral density. Am J Clin Nutr. 2004;80(6):1645–9.

146. Reddy KK, Gilchrest BA. What Is All This Commotion about Vitamin D? J Invest Dermatol. 2010;130(2):321–6.

147. Stolzenberg-Solomon RZ, Vieth R, Azad A, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, et al. A Prospective Nested Case-Control Study of Vitamin D Status and Pancreatic Cancer Risk in Male Smokers. Cancer Res. 2006;66(20):10213–9.

148. Davis CD. Vitamin D and cancer: current dilemmas and future research needs. Am J Clin Nutr. 2008;88(2):565S–569S.

149. Coelho SG, Hearing VJ. UVA tanning is involved in the increased incidence of skin cancers in fair-skinned young women. Pigment Cell Melanoma Res. 2010;23(1):57–63.

150. Greer FR. Do breastfed infants need supplemental vitamins? Pediatr Clin North Am. 2001;48(2):415–23.

151. Berwick M, Kesler D. Ultraviolet radiation exposure, vitamin D, and cancer. Photochem Photobiol. 2005;81(6):1261–6.

152. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. J Cell Biochem. 2003;88(2):296–307.

153. Albert MR, Ostheimer KG. The evolution of current medical and popular attitudes toward ultraviolet light exposure: part 2. J Am Acad Dermatol. 2003;48(6):909–18.

154. Albert MR, Ostheimer KG. The evolution of current medical and popular attitudes toward ultraviolet light exposure: part 1. J Am Acad Dermatol. 2002;47(6):930–7.

155. Albert MR, Ostheimer KG. The evolution of current medical and popular attitudes toward ultraviolet light exposure: part 3. J Am Acad Dermatol. 2003;49(6):1096–106.

156. Bataille V, Boniol M, De Vries E, Severi G, Brandberg Y, Sasieni P, et al. A multicentre epidemiological study on sunbed use and cutaneous melanoma in Europe. Eur J Cancer. 2005;41(14):2141–9.

157. Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF). Note d'information DGCCRF n° 2010-195 du 25 octobre 2010 : recensement des appareils de bronzage UV sur le territoire national, 2010.

158. Léon C., Benmarhnia T., Tordjman I., Gaillot de Saintignon J., Beck F., 2012, « L'exposition aux ultraviolets artificiels en France », Bulletin épidémiologique hebdomadaire, no 18-19, « Le bronzage artificiel : une menace bien réelle, mais évitable, pour la santé publique », p. 210-213.

159. Autier P. Perspectives in melanoma prevention: the case of sunbeds. Eur J Cancer. 2004;40(16):2367–76.

160. Gambichler T, Bader A, Vojvodic M, Avermaete A, Schenk M, Altmeyer P, et al. Plasma levels of opioid peptides after sunbed exposures. Br J Dermatol. 2002;147(6):1207–11.

161. Geller AC, Colditz G, Oliveria S, Emmons K, Jorgensen C, Aweh GN, et al. Use of sunscreen, sunburning rates, and tanning bed use among more than 10 000 US children and adolescents. Pediatrics. 2002;109(6):1009–14.

162. Peretti-Watel P., Beck F., 2011, « Soleil et cancer : connaissances, croyances et pratiques de protection », in Beck F., Gautier A. (dir.), Baromètre cancer 2010, INPES, p. 71-99.

163. Mouret S, Bogdanowicz P, Haure M-J, Castex-Rizzi N, Cadet J, Favier A, et al. Assessment of the photoprotection properties of sunscreens by chromatographic measurement of DNA damage in skin explants. Photochem Photobiol. 2011;87(1):109–16.

164. Beani J-C. [Solar protection products: efficacy and risks]. Ann Dermatol Vénéréologie. 2012;139(4):261–72.

165. Bech-Thomsen N, Wulf HC. Sunbathers' application of sunscreen is probably inadequate to obtain the sun protection factor assigned to the preparation. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 1992;9(6):242–4.

166. Krutmann J. New developments in photoprotection of human skin. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. 2001;14(6):401–7.

167. Schulze R. Some tests and remarks regarding the problem of sunscreens that are found on the market. Parfum Kosmet. 1956;(7):310–6.

168. Autier P, Boniol M, Severi G, Doré J-F, For The European Organization For Research And Treatment Of Cancer Melanoma Co-Operative Group. Quantity of sunscreen used by European students. Br J Dermatol. 2001;144(2):288–91.

169. Nicol I, Gaudy C, Gouvernet J, Richard MA, Grob JJ. Skin Protection by Sunscreens Is Improved by Explicit Labeling and Providing Free Sunscreen. J Invest Dermatol. 2006;127(1):41–8.

170. Reich A, Harupa M, Bury M, Chrzaszcz J, Starczewska A. Application of sunscreen preparations: a need to change the regulations. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2009;25(5):242–4.

171. Le comportement des Français au soleil | Santé | www.soleil.info [Internet]. [cited 2016 Aug 29]. Available from: https://www.soleil.info/sante/dossiers/le-comportement-des-francais-au-soleil.html

172. Autier P, Boniol M, Doré J-F. Sunscreen use and increased duration of intentional sun exposure: Still a burning issue. Int J Cancer. 2007;121(1):1–5.

173. Autier P. Sunscreen abuse for intentional sun exposure. Br J Dermatol. 2009;161 Suppl 3:40–5.

174. Foley P, Nixon R, Marks R, Frowen K, Thompson S. The frequency of reactions to sunscreens: results of a longitudinal population-based study on the regular use of sunscreens in Australia. Br J Dermatol. 1993;128(5):512–8.

175. Bryden AM, Moseley H, Ibbotson SH, Chowdhury MMU, Beck MH, Bourke J, et al. Photopatch testing of 1155 patients: results of the U.K. multicentre photopatch study group. Br J Dermatol. 2006;155(4):737–47.

176. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. J Clin Endocrinol Metab. 1987;64(6):1165–8.

177. Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels? Br J Dermatol. 2009;161(4):732–6.

178. Kimlin M, Harrison S, Nowak M, Moore M, Brodie A, Lang C. Does a high UV environment ensure adequate vitamin D status? J Photochem Photobiol B. 2007;89(2–3):139–47.

179. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? The Lancet. 1994;344(8924):721–4.

180. Sander CS, Chang H, Hamm F, Elsner P, Thiele JJ. Role of oxidative stress and the antioxidant network in cutaneous carcinogenesis. Int J Dermatol. 2004;43(5):326–35.

181. Gupta S, Mukhtar H. Chemoprevention of skin cancer: current status and future prospects. Cancer Metastasis Rev. 2002;21(3–4):363–80.

182. Chen L, Hu JY, Wang SQ. The role of antioxidants in photoprotection: A critical review. J Am Acad Dermatol. 2012;67(5):1013–24.

183. Karihtala P, Soini Y. Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. APMIS. 2007;115(2):81–103.

184. Shapira N. Nutritional approach to sun protection: a suggested complement to external strategies. Nutr Rev. 2010;68(2):75–86.

185. Stahl W, Sies H. β-Carotene and other carotenoids in protection from sunlight. Am J Clin Nutr. 2012;96(5):1179S–1184S.

186. Hwang E-S, Bowen PE. DNA Damage, a Biomarker of Carcinogenesis: Its Measurement and Modulation by Diet and Environment. Crit Rev Food Sci Nutr. 2007;47(1):27–50.

187. Miura K, Green AC. Dietary Antioxidants and Melanoma: Evidence from Cohort and Intervention Studies. Nutr Cancer. 2015;67(6):867–76.

188. Russo I, Caroppo F, Alaibac M. Vitamins and Melanoma. Cancers. 2015;7(3):1371–87.

189. Grant WB. An Ecological Study of Cancer Mortality Rates Including Indices for Dietary Iron and Zinc. Anticancer Res. 2008;28(3B):1955–63.

190. Millen AE, Tucker MA, Hartge P, Halpern A, Elder DE, Guerry D, et al. Diet and Melanoma in a Case-Control Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004;13(6):1042–51.

191. Naldi L, Gallus S, Tavani A, Imberti GL, La Vecchia C, Oncology Study Group of the Italian Group for Epidemiologic Research in Dermatology. Risk of melanoma and vitamin A, coffee and alcohol: a case-control study from Italy. Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP. 2004;13(6):503–8.

192. Feskanich D, Willett WC, Hunter DJ, Colditz GA. Dietary intakes of vitamins A, C, and E and risk of melanoma in two cohorts of women. Br J Cancer. 2003;88(9):1381–7.

193. Tong LX, Young LC. Nutrition: the future of melanoma prevention? J Am Acad Dermatol. 2014;71(1):151–60.

194. Asgari MM, Brasky TM, White E. Association of Vitamin A and Carotenoid Intake with Melanoma Risk in a Large Prospective Cohort. J Invest Dermatol. 2012;132(6):1573–82.

195. Agence Francaise de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) (2009) Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2) (2006–2007) (Second National Individual study of Dietary Consumption (2006–2007)). Paris: AFSSA.

196. Asgari MM, Chren M-M, Warton EM, Friedman GD, White E. Supplement Use and Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2011;65(6):1145–51.

197. Greenberg ER, Baron JA, Stukel TA, Stevens MM, Mandel JS, Spencer SK, et al. A Clinical Trial of Beta Carotene to Prevent Basal-Cell and Squamous-Cell Cancers of the Skin. N Engl J Med. 1990;323(12):789–95.

198. Green A, Williams G, Nèale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. The Lancet. 1999;354(9180):723–9.

199. Lee I-M, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. β-Carotene Supplementation and Incidence of Cancer and Cardiovascular Disease: the Women's Health Study. J Natl Cancer Inst. 1999;91(24):2102–6.

200. Cook NR, Lee I-M, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Effects of beta-carotene supplementation on cancer incidence by baseline characteristics in the Physicians' Health Study (United States). Cancer Causes Control. 2000;11(7):617–26.

201. Frieling UM, Schaumberg DA, Kupper TS, Muntwyler J, Hennekens CH. A randomized, 12-year primary-prevention trial of beta carotene supplementation for nonmelanoma skin cancer in the physicians' health study. Arch Dermatol. 2000;136(2):179–84.

202. Group HPSC. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. The Lancet. 2002;360(9326):23–33.

203. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JMO, et al. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. JAMA J Am Med Assoc. 2005;293(11):1338–47.

204. Chang YJ, Myung S-K, Chung ST, Kim Y, Lee E-H, Jeon Y-J, et al. Effects of vitamin treatment or supplements with purported antioxidant properties on skin cancer prevention: a meta-analysis of randomized controlled trials. Dermatol Basel Switz. 2011;223(1):36–44.

205. Myung S-K, Kim Y, Ju W, Choi HJ, Bae WK. Effects of antioxidant supplements on cancer prevention: meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Oncol. 2010;21(1):166–79.

206. Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, Barrandon E, Bertrais S, Galan P, et al. Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. Int J Cancer. 2010;127(1):172–84.

207. Hercberg S, Ezzedine K, Guinot C, Preziosi P, Galan P, Bertrais S, et al. Antioxidant Supplementation Increases the Risk of Skin Cancers in Women but Not in Men. J Nutr. 2007;137(9):2098–105.

208. Marchand LL, Saltzman BS, Hankin JH, Wilkens LR, Franke AA, Morris SJ, et al. Sun Exposure, Diet, and Melanoma in Hawaii Caucasians. Am J Epidemiol. 2006;164(3):232–45.

209. Ezzedine K, Latreille J, Kesse-Guyot E, Galan P, Hercberg S, Guinot C, et al. Incidence of skin cancers during 5-year follow-up after stopping antioxidant vitamins and mineral supplementation. Eur J Cancer. 2010;46(18):3316–22.

210. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a Combination of Beta Carotene and Vitamin A on Lung Cancer and Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 1996;334(18):1150–5.

211. Touvier M, Kesse E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C. Dual Association of β-Carotene With Risk of Tobacco-Related Cancers in a Cohort of French Women. J Natl Cancer Inst. 2005;97(18):1338–44.

212. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2007;297(8):842–57.

213. Dickinson A, MacKay D. Health habits and other characteristics of dietary supplement users: a review. Nutr J. 2014;13:14.

214. Pouchieu C, Andreeva VA, Péneau S, Kesse-Guyot E, Lassale C, Hercberg S, et al. Sociodemographic, lifestyle and dietary correlates of dietary supplement use in a large sample of French adults: results from the NutriNet-Santé cohort study. Br J Nutr. 2013;110(8):1480–91.

215. Virtamo J, Pietinen P, Huttunen JK, Korhonen P, Malila N, Virtanen MJ, et al. Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation: a postintervention follow-up. JAMA J Am Med Assoc. 2003;290(4):476–85.

216. Sies H, Stahl W. Carotenoids and UV Protection. Photochem Photobiol Sci. 2004;3(8):749–52.

217. | Synadiet [Internet]. [cited 2016 Aug 19]. Available from: http://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/quest-ce-que-cest

218. Bailey RL, Gahche JJ, Lentino CV, Dwyer JT, Engel JS, Thomas PR, et al. Dietary Supplement Use in the United States, 2003–2006. J Nutr. 2011;141(2):261–6.

219. O'Leary RE, Diehl J, Levins PC. Update on tanning: More risks, fewer benefits. J Am Acad Dermatol. 2014;70(3):562–8.

220. Garone M, Howard J, Fabrikant J. A Review of Common Tanning Methods. J Clin Aesthetic Dermatol. 2015;8(2):43–7.

221. Francis SO, Mahlberg MJ, Johnson KR, Ming ME, Dellavalle RP. Melanoma chemoprevention. J Am Acad Dermatol. 2006;55(5):849–61.

222. Zhang Y-P, Chu R-X, Liu H. Vitamin A Intake and Risk of Melanoma: A Meta-Analysis. PLoS ONE 2014;9(7):e102527.

223. Bain C, Green A, Siskind V, Alexander J, Harvey P. Diet and melanoma. An exploratory case-control study. Ann Epidemiol. 1993;3(3):235–8.

224. Stryker WS, Stampfer MJ, Stein EA, Kaplan L, Louis TA, Sober A, et al. Diet, plasma levels of beta-carotene and alpha-tocopherol, and risk of malignant melanoma. Am J Epidemiol. 1990;131(4):597–611.

225. Asgari MM, Maruti SS, Kushi LH, White E. Antioxidant supplementation and risk of incident melanomas: Results of a large prospective cohort study. Arch Dermatol. 2009;145(8):879–82.

226. Lin J, Cook NR, Albert C, Zaharris E, Gaziano JM, Van Denburgh M, et al. Vitamins C and E and Beta Carotene Supplementation and Cancer Risk: A Randomized Controlled Trial. JNCI J Natl Cancer Inst. 2009;101(1):14–23.

227. Biesalski HK, Obermueller-Jevic UC. UV Light, Beta-carotene and Human Skin—Beneficial and Potentially Harmful Effects. Arch Biochem Biophys. 2001;389(1):1–6.

228. Kofoed CLF, Christensen J, Dragsted LO, Tjønneland A, Roswall N. Determinants of dietary supplement use – healthy individuals use dietary supplements. Br J Nutr. 2015;FirstView:1–8.

229. Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S. Consistency of vitamin and/or mineral supplement use and demographic, lifestyle and health-status predictors: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Heidelberg cohort. Br J Nutr. 2010;104(07):1058–1064.

230. Guo X, Willows N, Kuhle S, Jhangri G, Veugelers PJ. Use of vitamin and mineral supplements among Canadian adults. Can J Public Health Rev Can Santé Publique. 2009;100(5):357–60.

231. Clavel-Chapelon F, Jadand C, Goulard H, Guibout-Peigné C. [E3N, a cohort study on cancer risk factors in MGEN women. Description of protocol, main characteristics and population]. Bull Cancer (Paris). 1996;83(12):1008–13.

232. Clavel-Chapelon F, van Liere MJ, Giubout C, Niravong MY, Goulard H, Le Corre C, et al. E3N, a French cohort study on cancer risk factors. E3N Group. Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale. Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP. 1997;6(5):473–8.

233. Riboli E, Kaaks R. The EPIC Project: rationale and study design. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Epidemiol. 1997;26 Suppl 1:S6-14.

234. Riboli E, Hunt KJ, Slimani N, Ferrari P, Norat T, Fahey M, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. Public Health Nutr. 2002;5(6B):1113–24.

235. Clavel-Chapelon F. Cohort Profile: The French E3N Cohort Study. Int J Epidemiol. Int J Epidemiol. 2014;44:801-809.

236. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision 2010.

237. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S. International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition (ICD-O-3) 2000.

238. Sörensen TIA, Stunkard AJ, Teasdale TW, Higgins MW. The accuracy of reports of weight: Children's recall of their parents' weights 15 years earlier. Int J Obes. 1983;7(2):115–22.

239. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. Med Sci Sports Exerc. 2000;32(9 Suppl):S498-504.

240. Van Liere MJ, Lucas F, Clavel F, Slimani N, Villeminot S. Relative validity and reproducibility of a French dietary history questionnaire. Int J Epidemiol. 1997;26 Suppl 1:S128–36.

241. Lucas F, Niravong M, Kaaks R, Villeminot S, Clavel-Chapelon F. Estimation of food portion size using photographs: Relative validity, strengths, weaknesses and recommendations. J Hum Nutr Diet 1995;8:65-74.

242. Favier JC, Ireland-Ripert J, Toque C, et al. (1995) Répertoire général des aliments. Table de composition (Food composition table) CIQUAL-REGAL. TecandDoc/Lavoisier/INRA, Paris.

243. Verdebout J. A European satellite-derived UV climatology available for impact studies. Radiat.Prot.Dosimetry. 2004;111:407-11.

244. Ernster VL. Nested Case-Control Studies. Prev Med. 1994;23(5):587–90.

245. Bakker MF, Peeters PH, Klaasen VM, Bueno-de-Mesquita HB, Jansen EH, Ros MM, et al. Plasma carotenoids, vitamin C, tocopherols, and retinol and the risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. Am J Clin Nutr. 2016;103(2):454–64.

246. Kvaskoff M, Pandeya N, Green AC, Perry S, Baxter C, Davis MB, et al. Site-Specific Determinants of Cutaneous Melanoma: A Case–Case Comparison of Patients with Tumors Arising on the Head or Trunk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013;22(12):2222–31.

247. Kift R, Webb AR, Page J, Rimmer J, Janjai S. A Web-based Tool for UV lrradiance Data: Predictions for European and Southeast Asian Sites. Photochem Photobiol. 2006;82(2):579–86.

248. Gschwind B, Ménard L, Albuisson M, Wald L. Converting a successful research project into a sustainable service: The case of the SoDa Web service. Environ Model Softw. 2006;(11):1555–61.

249. Remund J. Advanced parameters WP 5.2b: chain of algorithms: short- and longwave radiation with associated temperature prediction resources. IN Report to the European Commission. 2002.

250. Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B, Clavel J. Epidémiologie. Principes et méthodes quantitatives 2009.

251. Hosmer D, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. New York, NY: John Wiley & Sons Inc; 2000.

252. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological) 1972; 34: 187-220.

253. Korn EL, Graubard BI, Midthune D. Time-to-event analysis of longitudinal follow-up of a survey: choice of the time-scale. Am J Epidemiol. 1997;145(1):72–80.

254. Kricker A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? a case-control study in Western Australia. Int J Cancer J Int Cancer. 1995;60(4):489–94.

255. Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, Bauer A. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2011;164(2):291–307.

256. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: An overview of published studies. Int J Cancer. 1997;73(2):198–203.

257. Chang Y, Barrett JH, Bishop DT, Armstrong BK, Bataille V, Bergman W, et al. Sun exposure and melanoma risk at different latitudes: a pooled analysis of 5700 cases and 7216 controls. Int J Epidemiol. 2009;38(3):814–30.

258. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Nieto A, Miranda A, Mercier M, et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case–case–control study. Br J Cancer. 2006;94(5):743–51.

259. Iannacone MR, Hughes MCB, Green AC. Effects of sunscreen on skin cancer and photoaging. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2014;30(2–3):55–61.

260. Spiegelman D, Hertzmark E, Wand HC. Point and interval estimates of partial population attributable risks in cohort studies: examples and software. Cancer Causes Control CCC. 2007;18(5):571–9.

261. Oliveria SA, Saraiya M, Geller AC, Heneghan MK, Jorgensen C. Sun exposure and risk of melanoma. Arch Dis Child. 2006;91(2):131–8.

262. Dennis LK, Vanbeek MJ, Beane Freeman LE, Smith BJ, Dawson DV, Coughlin JA. Sunburns and Risk of Cutaneous Melanoma: Does Age Matter? A Comprehensive Meta-Analysis. Ann Epidemiol. 2008;18(8):614–27.

263. Nikolaou VA, Sypsa V, Stefanaki I, Gogas H, Papadopoulos O, Polydorou D, et al. Risk associations of melanoma in a Southern European population: results of a case/control study. Cancer Causes Control CCC. 2008;19(7):671–9.

264. Pfahlberg A, Kölmel K-F, Gefeller O. Timing of excessive ultraviolet radiation and melanoma: epidemiology does not support the existence of a critical period of high susceptibility to solar ultraviolet radiation- induced melanoma. Br J Dermatol. 2001;144(3):471–5.

265. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, de Gruijl FR, Bouwes Bavinck JN. The Influence of Painful Sunburns and Lifetime Sun Exposure on the Risk of Actinic Keratoses, Seborrheic Warts, Melanocytic Nevi, Atypical Nevi, and Skin Cancer. J Invest Dermatol. 2003;120(6):1087–93.

266. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer: I. basal cell carcinoma. Arch Dermatol. 1995;131(2):157–63.

267. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced Melanoma After Regular Sunscreen Use: Randomized Trial Follow-Up. J Clin Oncol. 2011;29(3):257–63.

268. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, et al. Sunlight exposure, pigmentation factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer: Ii. squamous cell carcinoma. Arch Dermatol. 1995;131(2):164–9.

269. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. N Engl J Med. 1993;329(16):1147–51.

270. Naylor MF, Boyd A, Smith DW, Cameron GS, Hubbard D, Neldner KH. High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. Arch Dermatol. 1995;131(2):170–5.

271. Darlington S, Williams G, Neale R, Frost C, Green A. A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. Arch Dermatol. 2003;139(4):451–5.

272. Green A, Battistutta D, Hart V, Leslie D, Weedon D. Skin cancer in a subtropical Australian population: incidence and lack of association with occupation. The Nambour Study Group. Am J Epidemiol. 1996;144(11):1034–40.

273. Gallagher RP, Rivers JK, Lee TK, Bajdik CD, McLean DI, Coldman AJ. Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children: A randomized controlled trial. JAMA. 2000;283(22):2955–60.

274. Espinosa Arranz J, Sanchez Hernandez JJ, Bravo Fernandez P, Gonzalez-Baron M, Zamora Auñon P, Espinosa Arranz E, et al. Cutaneous malignant melanoma and sun exposure in Spain. Melanoma Res. 1999;9(2):199–205.

275. Bakos L, Wagner M, Bakos RM, Leite CSM, Sperhacke CL, Dzekaniak KS, et al. Sunburn, sunscreens, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. Int J Dermatol. 2002;41(9):557–62.

276. Lazovich D, Vogel RI, Berwick M, Weinstock MA, Warshaw EM, Anderson KE. Melanoma Risk in Relation to Use of Sunscreen or Other Sun Protection Methods. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2011;20(12):2583–93.

277. Nielsen K, Måsbäck A, Olsson H, Ingvar C. A prospective, population-based study of 40,000 women regarding host factors, UV exposure and sunbed use in relation to risk and anatomic site of cutaneous melanoma. Int J Cancer. 2012;131(3):706–15.

278. Huncharek M, Kupelnick B. Use of Topical Sunscreens and the Risk of Malignant Melanoma: A Meta-Analysis of 9067 Patients From 11 Case–Control Studies. Am J Public Health. 2002;92(7):1173–7.

279. Wolf P, Quehenberger F, Müllegger R, Stranz B, Kerl H. Phenotypic markers, sunlight-related factors and sunscreen use in patients with cutaneous melanoma: an Austrian case-control study. Melanoma Res. 1998;8(4):370–8.

280. Autier P, Doré JF, Schifflers E, Cesarini JP, Bollaerts A, Koelmel KF, et al. Melanoma and use of sunscreens: an Eortc case-control study in Germany, Belgium and France. The EORTC Melanoma Cooperative Group. Int J Cancer J Int Cancer. 1995;61(6):749–55.

281. Gorham ED, Mohr SB, Garland CF, Chaplin G, Garland FC. Do sunscreens increase risk of melanoma in populations residing at higher latitudes? Ann Epidemiol. 2007;17(12):956–63.

282. Ghiasvand R, Weiderpass E, Green AC, Lund E, Veierød MB. Sunscreen Use and Subsequent Melanoma Risk: A Population-Based Cohort Study. J Clin Oncol. 2016;JCO675934. [Epub ahead of print]

283. Green AC, Williams GM. Point: Sunscreen Use Is a Safe and Effective Approach to Skin Cancer Prevention. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16(10):1921–2.

284. Dennis LK, Beane Freeman LE, VanBeek MJ. Sunscreen Use and the Risk for Melanoma: A Quantitative Review. Ann Intern Med. 2003;139(12):966–78.

285. Autier P, Doré J-F, Négrier S, Liénard D, Panizzon R, Lejeune FJ, et al. Sunscreen Use and Duration of Sun Exposure: a Double-Blind, Randomized Trial. J Natl Cancer Inst. 1999;91(15):1304–9.

286. Hacker E, Boyce Z, Kimlin MG, Wockner L, Pollak T, Vaartjes SA, et al. The effect of MC1R variants and sunscreen on the response of human melanocytes in vivo to ultraviolet radiation and implications for melanoma. Pigment Cell Melanoma Res. 2013;26(6):835–44.

287. Diffey B l. Sunscreens and melanoma: the future looks bright. Br J Dermatol. 2005;153(2):378–81.

288. Berwick M. Counterpoint: Sunscreen Use Is a Safe and Effective Approach to Skin Cancer Prevention. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16(10):1923–4.

289. Lazovich D, Vogel RI, Berwick M, Weinstock MA, Anderson KE, Warshaw EM. Indoor tanning and risk of melanoma: a case-control study in a highly exposed population. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2010;19(6):1557–68.

290. Fargnoli MC, Piccolo D, Altobelli E, Formicone F, Chimenti S, Peris K. Constitutional and environmental risk factors for cutaneous melanoma in an Italian population. A case-control study. Melanoma Res. 2004;14(2):151–7.

291. Iannacone MR, Wang W, Stockwell HG, O'Rourke K, Giuliano AR, Sondak VK, et al. Patterns and timing of sunlight exposure and risk of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin – a case–control study. BMC Cancer. 2012;12:417.

292. Botton T, Yeh I, Nelson T, Vemula SS, Sparatta A, Garrido MC, et al. Recurrent BRAF kinase fusions in melanocytic tumors offer an opportunity for targeted therapy. Pigment Cell Melanoma Res. 2013;26(6):845–51.

293. Botton T, Yeh I, Bastian BC. Melanoma BRAF fusions--letter. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2014;20(24):6631.

294. Gilchrest BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The Pathogenesis of Melanoma Induced by Ultraviolet Radiation. N Engl J Med. 1999;340(17):1341–8.

295. Falk M, Anderson CD. Influence of age, gender, educational level and self-estimation of skin type on sun exposure habits and readiness to increase sun protection. Cancer Epidemiol. 2013;37(2):127–32.

296. Sedgwick P. Nested case-control studies: advantages and disadvantages. BMJ. 2014 Feb 14;348:g1532.

297. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 5: Sunscreens. Lyon, France: IARC Press, 2001.

298. Hughes MCB, Williams GM, Baker P, Green AC. Sunscreen and prevention of skin aging: a randomized trial. Ann Intern Med. 2013;158(11):781–90.

299. Pols JC van der, Williams GM, Pandeya N, Logan V, Green AC. Prolonged Prevention of Squamous Cell Carcinoma of the Skin by Regular Sunscreen Use. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(12):2546–8.

300. Køster B, Thorgaard C, Philip A, Clemmensen IH. Prevalence of sunburn and sun-related behaviour in the Danish population: a cross-sectional study. Scand J Public Health. 2010;38(5):548–52.

301. Diffey BL, Norridge Z. Reported sun exposure, attitudes to sun protection and perceptions of skin cancer risk: a survey of visitors to Cancer Research UK's SunSmart campaign website. Br J Dermatol. 2009;160(6):1292–8.

302. Goldenhersh MA, Koslowsky M. Increased Melanoma After Regular Sunscreen Use? J Clin Oncol. 2011;29(18):e557–8.

303. Autier P, Boniol M, Doré J-F. Is Sunscreen Use for Melanoma Prevention Valid for All Sun Exposure Circumstances? J Clin Oncol. 2011;29(14):e425–6.

304. Gimotty PA, Glanz K. Sunscreen and melanoma: what is the evidence? J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2011;29(3):249–50.

305. Petersen B, Thieden E, Philipsen PA, Heydenreich J, Wulf HC, Young AR. Determinants of personal ultraviolet-radiation exposure doses on a sun holiday. Br J Dermatol. 2013;168(5):1073–9.

306. Rogers C, Kvaskoff M, DiSipio T, Youlden D, Whiteman D, Eakin E, et al. Prevalence and determinants of sunburn in Queensland. Health Promot J Aust Off J Aust Assoc Health Promot Prof. 2009;20(2):102–6.

307. Diffey BL. Sunscreens as a preventative measure in melanoma: an evidence-based approach or the precautionary principle? Br J Dermatol. 2009;161 Suppl 3:25–7.

308. Kasparian NA, McLoone JK, Meiser B. Skin cancer-related prevention and screening behaviors: a review of the literature. J Behav Med. 2009;32(5):406–28.

309. Benmarhnia T, Léon C, Beck F. Exposure to indoor tanning in France: a population based study. BMC Dermatol. 2013;13:6.

310. Hemminki K, Bykov VJ, Marcusson JA. Re: Sunscreen Use and Duration of Sun Exposure: a Double-Blind, Randomized Trial. J Natl Cancer Inst. 1999;91(23):2046–7.

311. Autier P, Pedeux R, Doré J-F, Group FTEMC. Response: Re: Sunscreen Use and Duration of Sun Exposure: a Double-Blind, Randomized Trial. J Natl Cancer Inst. 1999;91(23):2047–2047.

312. Peacey V, Steptoe A, Sanderman R, Wardle J. Ten-year changes in sun protection behaviors and beliefs of young adults in 13 European countries. Prev Med. 2006;43(6):460–5.

313. Ghiasvand R, Lund E, Edvardsen K, Weiderpass E, Veierød M b. Prevalence and trends of sunscreen use and sunburn among Norwegian women. Br J Dermatol. 2015;172(2):475–83.

314. Pengpid S, Peltzer K. Sun protection use behaviour among University students from 25 low, middle income and emerging economy countries. Asian Pac J Cancer Prev APJCP. 2015;16(4):1385–9.

315. Al-Naggar RA, Bobryshev YV, Mohd Noor NAB. Lifestyle practice among Malaysian university students. Asian Pac J Cancer Prev APJCP. 2013;14(3):1895–903.

316. Loftfield E, Freedman ND, Graubard BI, Hollenbeck AR, Shebl FM, Mayne ST, et al. Coffee Drinking and Cutaneous Melanoma Risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. J Natl Cancer Inst. 2015;107(2):dju421.

317. Køster B. Issues to address when investigating sunscreen use. Br J Dermatol. 2015;172(2):321–2.

318. Autier P, Doré J-F, Reis AC, Grivegnée A, Ollivaud L, Truchetet F, et al. Sunscreen use and intentional exposure to ultraviolet A and B radiation: a double blind randomized trial using personal dosimeters. Br J Cancer. 2000;83(9):1243–8.

319. Dupuy A, Dunant A, Grob J, for Réseau d'Epidémiologie en Dermatologie. RAndomized controlled trial testing the impact of high-protection sunscreens on sun-exposure behavior. Arch Dermatol. 2005;141(8):950–6.

320. Thieden E, Philipsen PA, Sandby-Møller J, Wulf H. SUnscreen use related to uv exposure, age, sex, and occupation based on personal dosimeter readings and sun-exposure behavior diaries. Arch Dermatol. 2005;141(8):967–73.

321. Boniol M, Autier P, Doré J-F. Photoprotection. The Lancet. 2007;370(9597):1481–2.

322. Bränström R, Kasparian NA, Chang Y, Affleck P, Tibben A, Aspinwall LG, et al. Predictors of sun protection behaviors and severe sunburn in an international online study. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2010;19(9):2199–210.

323. Green AC, Marquart L, Clemens SL, Harper CM, O'Rourke PK. Frequency of sunburn in Queensland adults: still a burning issue. Med J Aust. 2013;198(8):431–4.

324. Diffey BL, Grice J. The influence of sunscreen type on photoprotection. Br J Dermatol. 1997;137(1):103–5.

325. Hill D. Efficacy of sunscreens in protection against skin cancer. The Lancet. 1999;354(9180):699–700.

326. Lautenschlager S, Wulf HC, Pittelkow MR. Photoprotection. The Lancet. 2007;370(9586):528–37.

327. Wehner MR, Chren M-M, Nameth D, Choudhry A, Gaskins M, Nead KT, et al. International Prevalence of Indoor Tanning A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2014;150(4):390–400.

328. Schneider S, Diehl K, Bock C, Schlüter M, Breitbart EW, Volkmer B, et al. Sunbed Use, User Characteristics, and Motivations for Tanning: Results From the German Population-Based SUN-Study 2012. JAMA Dermatol. 2013;149(1):43–9.

329. Schneider S, Krämer H. Who uses sunbeds? A systematic literature review of risk groups in developed countries. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(6):639–48.

330. Lawler SP, Kvaskoff M, DiSipio T, Whiteman D, Eakin E, Aitken J, et al. Solaria use in Queensland, Australia. Aust N Z J Public Health. 2006;30(5):479–82.

331. Hansen MR, Bentzen J. High-risk sun-tanning behaviour: a quantitative study in Denmark, 2008–2011. Public Health. 2014;128(9):777–83.

332. Demko CA, Borawski EA, Debanne SM, Cooper KD, Stange KC. Use of Indoor Tanning Facilities by White Adolescents in the United States. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003;157(9):854–60.

333. Pertl M, Hevey D, Thomas K, Craig A, Chuinneagáin SN, Maher L. Differential effects of self-efficacy and perceived control on intention to perform skin cancer-related health behaviours. Health Educ Res. 2010;25(5):769–79.

334. Dubin N, Moseson M, Pasternack BS. Sun exposure and malignant melanoma among susceptible individuals. Environ Health Perspect. 1989;81:139–51.

335. Bataille V, Winnett A, Sasieni P, Newton Bishop JA, Cuzick J. Exposure to the sun and sunbeds and the risk of cutaneous melanoma in the UK: a case-control study. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2004;40(3):429–35.

336. Hoerster KD, Mayer JA, Woodruff SI, Malcarne V, Roesch SC, Clapp E. The influence of parents and peers on adolescent indoor tanning behavior: findings from a multi-city sample. J Am Acad Dermatol. 2007;57(6):990–7.

337. Granger RH, Blizzard L, Fryer JL, Dwyer T. Association between dietary fat and skin cancer in an Australian population using case-control and cohort study designs. BMC Cancer. 2006;6:141.

338. Diffey BL, Farr PM. Tanning with UVB or UVA: an appraisal of risks. J Photochem Photobiol B. 1991;8(2):219–23.

339. Situm M, Buljan M, Bulić SO, Simić D. The mechanisms of UV radiation in the development of malignant melanoma. Coll Antropol. 2007;31 Suppl 1:13–6.

340. de Gruijl FR. Photocarcinogenesis: UVA vs. UVB radiation. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. 2002;15(5):316–20.

341. Wallaert C. Les compléments alimentaires à visée cosmétique : quelle efficacité, quels risques pour le consommateur ? Institut National de la Consommation presented at: Annales de falsifications, de l'expertise chimique et toxicologique; 2010.

342. Stryker JE, Yaroch AL, Moser RP, Atienza A, Glanz K. Prevalence of sunless tanning product use and related behaviors among adults in the United States: Results from a national survey. J Am Acad Dermatol. 2007;56(3):387–90.

343. Brooks K, Brooks D, Dajani Z, Swetter SM, Powers E, Pagoto S, et al. Use of artificial tanning products among young adults. J Am Acad Dermatol. 2006;54(6):1060–6.

344. Cokkinides VE, Bandi P, Weinstock MA, Ward E. Use of sunless tanning products among US adolescents aged 11 to 18 years. Arch Dermatol. 2010;146(9):987–92.

345. Chandel NS, Tuveson DA. The promise and perils of antioxidants for cancer patients. N Engl J Med. 2014;371(2):177–8.

346. Archer SL, Stamler J, Moag-Stahlberg A, Van Horn L, Garside D, Chan Q, et al. Association of Dietary Supplement Use with Specific Micronutrient Intakes among Middle-Aged American Men and Women: The INTERMAP Study. J Am Diet Assoc. 2005;105(7):1106–14.

347. Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH. Brief Communication: The Prevalence of High Intake of Vitamin E from the Use of Supplements among U.S. Adults. Ann Intern Med. 2005;143(2):116–20.

348. Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires | Legifrance [Internet]. [cited 2016 Aug 19]. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000023980839

349. PÉRIAULT A. Les meilleures marques - Crèmes et gélules solaires : les meilleures marques [Internet]. [cited 2016 Aug 19]. Available from: http://www.lanutrition.fr/bien-dans-son-assiette/bien-acheter/les-meilleures-marques/cremes-et-gelules-solaires-les-meilleures-marques.html

350. Lowe GM, Vlismas K, Young AJ. Carotenoids as prooxidants? Mol Aspects Med. 2003;24(6):363–9.

351. Fernández-García E. Skin protection against UV light by dietary antioxidants. Food Funct. 2014;5(9):1994–2003.

352. Sies H, Stahl W. Nutritional Protection Against Skin Damage from Sunlight. Annu Rev Nutr. 2004;24(1):173–200.

353. Tella E, Beauchet A, Vouldoukis I, Séi J-F, Beaulieu P, Sigal M-L, et al. French teenagers and artificial tanning. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(3):e428–32.

354. Touvier M, Kesse E, Volatier J-L, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C. Dietary and cancer-related behaviors of vitamin/mineral dietary supplement users in a large cohort of French women. Eur J Nutr. 2006;45(4):205–14.

355. Hoggatt KJ, Bernstein L, Reynolds P, Anton-Culver H, Deapen D, Peel D, et al. Correlates of vitamin supplement use in the United States: data from the California Teachers Study cohort. Cancer Causes Control. 2002;13(8):735–40.

356. Lyle BJ, Mares-Perlman JA, Klein BEK, Klein R, Greger JL. Supplement Users Differ from Nonusers in Demographic, Lifestyle, Dietary and Health Characteristics. J Nutr. 1998;128(12):2355–62.

357. Marques-Vidal P, Arveiler D, Evans A, Montaye M, Ruidavets JB, Haas B, et al. Characteristics of Male Vitamin Supplement Users Aged 50–59 Years in France and Northern Ireland: the Prime Study. Int J Vitam Nutr Res. 2000;70(3):102–9.

358. Foote JA, Murphy SP, Wilkens LR, Hankin JH, Henderson BE, Kolonel LN. Factors Associated with Dietary Supplement Use among Healthy Adults of Five Ethnicities. Am J Epidemiol. 2003;157(10):888–97.

359. Knudsen VK, Rasmussen LB, Haraldsdóttir J, Ovesen L, Bülow I, Knudsen N, et al. Use of dietary supplements in Denmark is associated with health and former smoking. Public Health Nutr. 2002;5(03):463–468.

360. Ishihara J, Sobue T, Yamamoto S, Sasaki S, Tsugane S, Group4 for the JS. Demographics, lifestyles, health characteristics, and dietary intake among dietary supplement users in Japan. Int J Epidemiol. 2003;32(4):546–53.

361. Vatanparast H, Adolphe JL, Whiting SJ. Socio-economic status and vitamin/ mineral supplement use in Canada. Health Rep. 2010;21(4):19–25.

362. Marques-Vidal P, Pécoud A, Hayoz D, Paccaud F, Mooser V, Waeber G, et al. Prevalence and characteristics of vitamin or dietary supplement users in Lausanne, Switzerland: the CoLaus study. Eur J Clin Nutr. 2007;63(2):273–81.

363. Peklar J, Henman MC, Richardson K, Kos M, Kenny RA. Food supplement use in the community dwelling population aged 50 and over in the Republic of Ireland. Complement Ther Med. 2013;21(4):333–41.

364. Patterson RE, Neuhouser ML, White E, Hunt JR, Kristal AR. Cancer-related behavior of vitamin supplement users. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1998;7(1):79–81.

365. Harrison RA, Holt D, Pattison DJ, Elton PJ. Are those in need taking dietary supplements? A survey of 21 923 adults. Br J Nutr. 2004;91(04):617–623.

366. Reinert A, Rohrmann S, Becker N, Linseisen J. Lifestyle and diet in people using dietary supplements: a German cohort study. Eur J Nutr. 2007;46(3):165–73.

367. Kirk SF, Cade JE, Barrett JH, Conner M. Diet and lifestyle characteristics associated with dietary supplement use in women. Public Health Nutr. 1999;2(01):69–73.

368. Sebastian RS, Cleveland LE, Goldman JD, Moshfegh AJ. Older Adults Who Use Vitamin/Mineral Supplements Differ from Nonusers in Nutrient Intake Adequacy and Dietary Attitudes. J Am Diet Assoc. 2007;107(8):1322–32.

369. Touvier M, Niravong M, Volatier J-L, Lafay L, Lioret S, Clavel-Chapelon F, et al. Dietary patterns associated with vitamin/mineral supplement use and smoking among women of the E3N–EPIC cohort. Eur J Clin Nutr. 2007;63(1):39–47.

370. Beitz R, Mensink GBM, Hintzpeter B, Fischer B, Erbersdobler HF. Do users of dietary supplements differ from nonusers in their food consumption? Eur J Epidemiol. 2004;19(4):335–41.

371. Skeie G, Braaten T, Hjartåker A, Lentjes M, Amiano P, Jakszyn P, et al. Use of dietary supplements in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition calibration study. Eur J Clin Nutr. 2009;63(S4):S226–38.

372. Gaziano JM, Sesso HD, Christen WG, Bubes V, Smith JP, MacFadyen J, et al. Multivitamins in the Prevention of Cancer in Men: The Physicians' Health Study II Randomized Controlled Trial. JAMA J Am Med Assoc. 2012;308(18):1871–80.

373. Schaumberg DA, Frieling UM, Rifai N, Cook N. No Effect of β-Carotene Supplementation on Risk of Nonmelanoma Skin Cancer among Men with Low Baseline Plasma β-Carotene. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004;13(6):1079–80.

374. Heinen MM, Hughes MC, Ibiebele TI, Marks GC, Green AC, Pols VD, et al. Intake of antioxidant nutrients and the risk of skin cancer. Eur J Cancer. 2007;43(18):2707–16.

375. Kirkpatrick CS, White E, Lee JAH. Case-Control Study of Malignant Melanoma in Washington State II. Diet, Alcohol, and Obesity. Am J Epidemiol. 1994;139(9):869–80.

376. Fung TT, Hunter DJ, Spiegelman D, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. Vitamins and carotenoids intake and the risk of basal cell carcinoma of the skin in women (United States). Cancer Causes Control. 2002;13(3):221–30.

377. McNaughton SA, Marks GC, Gaffney P, Williams G, Green AC. Antioxidants and basal cell carcinoma of the skin: a nested case-control study. Cancer Causes Control CCC. 2005;16(5):609–18.

378. Breslow RA, Alberg AJ, Helzlsouer KJ, Bush TL, Norkus EP, Morris JS, et al. Serological precursors of cancer: malignant melanoma, basal and squamous cell skin cancer, and prediagnostic levels of retinol, beta- carotene, lycopene, alpha-tocopherol, and selenium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1995;4(8):837–42.

379. Krinsky NI. Actions of carotenoids in biological systems. Annu Rev Nutr. 1993;13:561–87.

380. Davies T w., Treasure F p., Welch A a., Day N e. Diet and basal cell skin cancer: results from the EPIC–Norfolk cohort. Br J Dermatol. 2002;146(6):1017–22.

381. Hahm E, Jin D-H, Kang JS, Kim Y-I, Hong S-W, Lee SK, et al. The molecular mechanisms of vitamin C on cell cycle regulation in B16F10 murine melanoma. J Cell Biochem. 2007;102(4):1002–10.

382. Vinceti M, Pellacani G, Malagoli C, Bassissi S, Sieri S, Bonvicini F, et al. A population-based case–control study of diet and melanoma risk in northern Italy. Public Health Nutr. 2005;8(08):1307–1314.

383. Malavolti M, Malagoli C, Fiorentini C, Longo C, Farnetani F, Ricci C, et al. Association Between Dietary Vitamin C and Risk of Cutaneous Melanoma in a Population of Northern Italy. Int J Vitam Nutr Res. 2013;83(5):291–8.

384. Wu S, Han J, Feskanich D, Cho E, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Citrus Consumption and Risk of Cutaneous Malignant Melanoma. J Clin Oncol. 2015;33(23):2500-8.

385. Berwick M. Dietary Advice for Melanoma: Not Ready for Prime Time. J Clin Oncol. 2015;33(23):2487-8.

386. Vinceti M, Malagoli C, Fiorentini C, Longo C, Crespi CM, Albertini G, et al. Inverse association between dietary vitamin D and risk of cutaneous melanoma in a northern Italy population. Nutr Cancer. 2011;63(4):506–13.

387. Newton-Bishop JA, Beswick S, Randerson-Moor J, Chang Y-M, Affleck P, Elliott F, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D3 Levels Are Associated With Breslow Thickness at Presentation and Survival From Melanoma. J Clin Oncol. 2009;27(32):5439–44.

388. Nürnberg B, Gräber S, Gärtner B, Geisel J, Pföhler C, Schadendorf D, et al. Reduced Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels in Stage IV Melanoma Patients. Anticancer Res. 2009;29(9):3669–74.

389. Randerson-Moor JA, Taylor JC, Elliott F, Chang Y-M, Beswick S, Kukalizch K, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms, serum 25-hydroxyvitamin D levels, and melanoma: UK case–control comparisons and a meta-analysis of published VDR data. Eur J Cancer. 2009;45(18):3271–81.

390. Gambichler T, Bindsteiner M, Höxtermann S, Kreuter A. Serum 25-hydroxyvitamin D serum levels in a large German cohort of patients with melanoma. Br J Dermatol. 2013;168(3):625–8.

391. Tang JY, Fu T, LeBlanc E, Manson JE, Feldman D, Linos E, et al. Calcium Plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Nonmelanoma and Melanoma Skin Cancer: Post Hoc Analyses of the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2011;29(22):3078–84.

392. Asgari MM, Maruti SS, Kushi LH, White E. A Cohort Study of Vitamin D Intake and Melanoma Risk. J Invest Dermatol. 2009;129(7):1675–80.

393. Weinstock MA, Stampfer MJ, Lew RA, Willett WC, Sober AJ. Case-control study of melanoma and dietary vitamin D: implications for advocacy of sun protection and sunscreen use. J Invest Dermatol. 1992;98(5):809–11.

394. Afzal S, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Plasma 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Non-Melanoma and Melanoma Skin Cancer: A Prospective Cohort Study. J Invest Dermatol. 2013;133(3):629–36.

395. van der Pols JC, Russell A, Bauer U, Neale RE, Kimlin MG, Green AC. Vitamin D Status and Skin Cancer Risk Independent of Time Outdoors: 11-Year Prospective Study in an Australian Community. J Invest Dermatol. 2013;133(3):637–41.

396. Caini S, Boniol M, Tosti G, Magi S, Medri M, Stanganelli I, et al. Vitamin D and melanoma and non-melanoma skin cancer risk and prognosis: a comprehensive review and meta-analysis. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2014;50(15):2649–58.

397. Gandini S, Raimondi S, Gnagnarella P, Doré J-F, Maisonneuve P, Testori A. Vitamin D and skin cancer: A meta-analysis. Eur J Cancer. 2009;45(4):634–41.

398. Ottino P, Duncan JR. Effect of α-Tocopherol Succinate on Free Radical and Lipid Peroxidation Levels in BL6 Melanoma Cells. Free Radic Biol Med. 1997;22(7):1145–51.

399. Murray JC, Burch JA, Streilein RD, Iannacchione MA, Hall RP, Pinnell SR. A topical antioxidant solution containing vitamins C and E stabilized by ferulic acid provides protection for human skin against damage caused by ultraviolet irradiation. J Am Acad Dermatol. 2008;59(3):418–25.

400. Lin J-Y, Selim MA, Shea CR, Grichnik JM, Omar MM, Monteiro-Riviere NA, et al. UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. J Am Acad Dermatol. 2003;48(6):866–74.

401. Eberlein-König B, Ring J. Relevance of vitamins C and E in cutaneous photoprotection. J Cosmet Dermatol. 2005;4(1):4–9.

402. Burns EM, Tober KL, Riggenbach JA, Kusewitt DF, Young GS, Oberyszyn TM. Differential Effects of Topical Vitamin E and C E Ferulic(R) Treatments on Ultraviolet Light B-Induced Cutaneous Tumor Development in Skh-1 Mice. PLoS ONE. 2013;8(5):e63809.

403. Le Gal K, Ibrahim MX, Wiel C, Sayin VI, Akula MK, Karlsson C, et al. Antioxidants can increase melanoma metastasis in mice. Sci Transl Med. 2015;7(308):308re8.

404. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA. 2011;306(14):1549–56.

405. Comstock GW, Helzlsouer KJ, Bush TL. Prediagnostic serum levels of carotenoids and vitamin E as related to subsequent cancer in Washington County, Maryland. Am J Clin Nutr. 1991;53(1):260S–264S.

406. Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species. J Cell Biol. 2011;194(1):7–15.

407. Gorrini C, Harris IS, Mak TW. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. Nat Rev Drug Discov. 2013;12(12):931–47.

408. Thomas K, Hevey D, Pertl M, Ní Chuinneagáin S, Craig A, Maher L. Appearance matters: the frame and focus of health messages influences beliefs about skin cancer. Br J Health Psychol. 2011;16(Pt 2):418–29.

université PARIS-SACLAY | ÉCOLE DOCTORALE Santé Publique

Titre : Exposition solaire, compléments alimentaires en antioxydants et risque de cancers cutanés dans la cohorte de femmes E3N

Mots clés : cancers cutanés ; exposition solaire ; mode de vie ; compléments solaires ; compléments alimentaires ; étude cas-témoin nichée ; cohorte prospective

Résumé : Les cancers cutanés sont les cancers les plus fréquents dans les populations de peau blanche. Si l'exposition aux rayonnements ultraviolets est le facteur de risque le plus connu, peu d'études ont permis une comparaison directe des profils d'exposition solaire associés à ces tumeurs dans une même population, et les déterminants des comportements d'exposition solaire restent peu connus à ce jour. Par ailleurs, bien que les antioxydants, ayant la capacité de neutraliser les radicaux libres, représentent des candidats potentiels pour la chimioprévention des cancers cutanés, l'état actuel des connaissances ne permet pas d'émettre de conclusion claire en ce qui concerne leur rôle vis-à-vis du risque de cancers cutanés.

L'objectif de cette thèse est de préciser le lien existant entre l'exposition solaire et le risque de cancers cutanés, d'explorer les profils associés à certains comportements d'exposition solaire et d'étudier les associations potentielles entre compléments alimentaires en antioxydants et risque de cancers cutanés dans l'étude française E3N (Étude Épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation Nationale).

Nos résultats suggèrent que les trois types de cancers cutanés sont associés à différents profils d'exposition solaire et que l'utilisation de crème solaire, de lampes UV et de compléments solaires sont associés à plusieurs habitudes favorables et défavorables pour la santé. De plus, nos résultats suggèrent que les consommations de compléments solaires et de compléments en vitamine E sont associées à un risque accru de carcinomes cutanés.

Ce travail souligne l'importance de la prévention pour réduire la prévalence des cancers cutanés ainsi que la nécessité de mieux comprendre les profils associés à différents comportements d'exposition solaire et leur impact potentiel sur les associations avec le risque de cancers cutanés. Par ailleurs, nos résultats ne soutiennent pas l'hypothèse d'un effet protecteur de la consommation de compléments alimentaires en antioxydants vis-à-vis du risque de cancers cutanés et appellent à davantage de recherches afin de mieux comprendre leurs effets à long terme sur la santé.

Title : Sun exposure, antioxidant dietary supplements and skin cancer risk in the E3N cohort of women

Keywords : skin cancers; sun exposure; lifestyle; solar supplements; dietary supplements; nested-case control study; prospective cohort

Abstract : Skin cancers are the most common cancers in white-skinned populations. While exposure to solar radiation is the best known risk factor, few studies have allowed a direct comparison of exposure profiles associated with these tumours within a single population, and little is known about the determinants of sun exposure behaviors. Moreover, although antioxidants, which have the ability of scavenging free radicals, are potential candidates for the chemoprevention of skin cancers, the current state of the literature does not allow to make clear conclusions with regards to their role on skin cancer risk.

The objective of this thesis is to examine the associations between UV exposures and skin cancer risk, to describe the profiles associated with several sun exposure behaviors, and to explore the potential associations between antioxidant dietary supplements and the risk of skin cancer in the French E3N (Étude Épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation Nationale) study.

Our results suggest that the three types of skin cancers are associated with different sun exposure profiles and that sunscreen use, sunbed use, and solar supplement use are associated with both healthy and risky behaviors. In addition, our findings suggest that the use of solar supplements and vitamin E supplements is associated with an increased risk of non-melanoma skin cancers.

This work emphasizes the importance of prevention to reduce the prevalence of skin cancers as well as the need to better understand the profiles associated with sun exposure behaviors and their potential impact on the associations with the risk of skin cancer. Furthermore, our results do not support the hypothesis of a protective effect of the consumption of antioxidant dietary supplements on the risk of skin cancer and call for more research in order to better understand their long-term effects on health.