



HAL
open science

Prise de traitements hormonaux et risque de mélanome cutané dans les cohortes prospectives E3N et EPIC

Iris Cervenka

► **To cite this version:**

Iris Cervenka. Prise de traitements hormonaux et risque de mélanome cutané dans les cohortes prospectives E3N et EPIC. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Saclay (COMUE), 2019. Français. NNT : 2019SACLS503 . tel-02429236v2

HAL Id: tel-02429236

<https://theses.hal.science/tel-02429236v2>

Submitted on 10 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Prise de traitements hormonaux et risque de mélanome cutané dans les cohortes prospectives E3N et EPIC

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

École doctorale n°570 EDSP | Santé Publique
Spécialité de doctorat : épidémiologie

Thèse présentée et soutenue à Villejuif, le 28 novembre 2019, par

Iris Cervenka

Composition du Jury :

Jean Bouyer Directeur de Recherche, Université Paris Saclay (INSERM U1018)	Président
Rémy Slama Directeur de Recherche, Université Joseph Fourier (INSERM U1209)	Rapporteur
Nicole Basset-Seguin PU-PH, Université Paris Diderot (Hôpital Saint-Louis)	Rapporteuse
Marianne Canonico Chargée de Recherche, Université Paris Saclay (INSERM U1018)	Examinatrice
Anne Thuret Epidémiologiste, Santé Publique France (DMNTT)	Examinatrice
Marina Kvaskoff Chargée de Recherche, Université Paris Saclay (INSERM U1018)	Directrice de thèse

Thèse préparée dans le cadre du Réseau doctoral en santé publique animé par l'École des hautes études en santé publique (EHESP) et réalisée au sein de l'équipe « Générations et santé » du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP), Inserm U1018 :

Gustave Roussy – Espace Maurice Tubiana
114 rue Edouard Vaillant
94 805 Villejuif cedex

AVANT-PROPOS

Le mélanome cutané est le cancer de la peau le plus meurtrier et son incidence n'a cessé d'augmenter ces 30 dernières années chez les populations caucasiennes. Si l'exposition aux rayonnements ultraviolets (UV), un profil pigmentaire clair et des antécédents familiaux de cancer de la peau sont des facteurs de risque bien établis du mélanome, l'étiologie de cette tumeur n'est pas entièrement connue et reste très étudiée. Le rôle des hormones sexuelles dans le développement de la pathologie notamment est débattu dans la littérature depuis de nombreuses années.

Au cours de leur vie, la plupart des femmes sont exposées à des traitements hormonaux de manière chronique, tels que les contraceptifs oraux (CO), les traitements de l'infertilité, les progestatifs pris seuls avant la ménopause et/ou les traitements hormonaux de la ménopause (THM)¹. L'objectif principal de ce projet doctoral est d'étudier l'influence de l'exposition à ces traitements sur le risque de mélanome cutané. L'hypothèse sous-jacente est que cette exposition est associée au risque de mélanome par une relation positive et dose-dépendante.

Le projet a été conduit principalement au sein de la cohorte prospective E3N (Étude épidémiologique auprès de femmes de l'éducation nationale), incluant près de 100 000 femmes françaises suivies depuis 1990. Les analyses ont également été étendues au consortium de cohortes EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*), incluant près de 334 500 femmes issues de 10 pays européens.

Ce manuscrit est composé de 10 chapitres.

Après une introduction décrivant le contexte du projet (Chapitre I) et une présentation des objectifs, un chapitre détaille les bases de données et les méthodes utilisées (Chapitre II).

Les cinq chapitres suivants sont dédiés aux objectifs principaux de ce projet doctoral, et correspondent aux relations entre risque de mélanome et chacune des grandes catégories de traitements hormonaux : les contraceptifs oraux (Chapitre III), les traitements de l'infertilité (Chapitre IV), les progestatifs pris seuls avant la ménopause (Chapitre V) et les traitements hormonaux de la ménopause (Chapitre VI). L'exposition cumulée à ces différents traitements au cours de la vie fait l'objet du Chapitre VII.

En complément, nous avons examiné l'influence potentielle des hormones exogènes sur le risque de mélanome selon les facteurs pronostics de la tumeur (Chapitre VIII). L'hypothèse de travail a également été testée en explorant l'influence sur le risque de mélanome des taux sériques d'hormones circulantes, une mesure plus objective et complète de l'exposition hormonale (Chapitre IX).

Enfin, l'ensemble des résultats sont synthétisés et discutés dans le Chapitre X.

¹ Le terme de « traitement hormonal de la ménopause » est couramment utilisé et a été employé dans ce document, bien que la ménopause ne soit pas une pathologie (cf. I.5.4.2.4).

RESUME

Titre : Prise de traitements hormonaux et risque de mélanome cutané dans les cohortes prospectives E3N et EPIC

Mots clés : cohorte prospective, contraceptifs oraux, hormones, mélanome, progestatifs, traitements de l'infertilité, traitements de la ménopause

L'hypothèse de l'hormono-dépendance du mélanome cutané est en débat dans la littérature depuis de nombreuses années. Dans ce contexte, il est essentiel de mieux connaître l'influence potentielle de la prise de traitements hormonaux sur le risque de ce cancer.

L'objectif de ce projet de thèse était d'étudier l'influence de la prise de traitements hormonaux (contraceptifs oraux, traitements de l'infertilité, progestatifs pris seuls avant la ménopause et traitements hormonaux de la ménopause) sur le risque de mélanome cutané chez les femmes.

Le projet a été conduit principalement à partir de la cohorte prospective E3N (Étude épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation nationale) portant sur 98 995 femmes âgées de 40 à 65 ans à l'inclusion en 1990. L'étude E3N inclut des données détaillées sur le profil pigmentaire, l'exposition solaire et la prise de traitements hormonaux des participantes, ainsi que sur la survenue éventuelle de mélanome cutané, dont les cas ont été confirmés par histologie (761 cas confirmés entre 1990 et 2011). Des données complémentaires sur l'exposition solaire récréationnelle, disponibles pour une fraction de la cohorte E3N, ont également été utilisées. Ces données détaillées sont issues de l'enquête cas-témoin nichée E3N-SunExp menée en 2008.

Les analyses ont ensuite été étendues au consortium de cohortes européennes prospectives EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*), sur près de 334 500 femmes parmi lesquelles 1 734 cas de mélanomes incidents ont été diagnostiqués.

Les résultats mettent en évidence des associations modestes entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome et ne sont pas en faveur de l'hypothèse de l'hormono-dépendance de ce cancer. Cependant, ils suggèrent un comportement d'exposition intentionnelle aux UV chez les utilisatrices de ces traitements, ce qui ouvre une nouvelle perspective pour les recherches futures dans ce domaine.

ABSTRACT

Title : Exogenous hormone use and cutaneous melanoma risk in the E3N and EPIC prospective cohorts

Keywords : fertility drugs, hormones, melanoma, menopausal hormone therapy, oral contraceptives, progestogens, prospective cohort

The hypothesis of a hormonal dependence of cutaneous melanoma has been debated in the literature over the past decades. In this context, it is critical to increase our knowledge on the influence of exogenous hormone use on the risk of this cancer.

The aim of this project was to explore the influence of hormonal treatments (oral contraceptives, fertility drugs, premenopausal use of progestogens, and menopause hormone therapy) on the risk of cutaneous melanoma in women.

The project was mainly based on the large E3N (Étude épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation Nationale) prospective cohort, which included 98,995 women aged 40-65 years at inclusion in 1990. The cohort collected data on pigmentary phenotype, sun exposure, hormonal treatment use, and medical data including cutaneous melanomas, which were ascertained through pathology reports (761 incident cases between 1990 and 2011). Additional information on recreational UV exposure, available for a portion of the E3N cohort, was used. These detailed data were collected as part of the E3N-SunExp case-control study carried out in 2008.

The analyses were extended to the EPIC consortium (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), which includes about 334 500 women among whom 1,734 incident melanoma cases were ascertained.

The results arising from this project show modest associations between exogenous hormone use and melanoma risk and suggest no strong direct influence of hormones on melanoma development. However, the findings suggest intentional UV exposure behaviors in exogenous hormone users, which opens new perspectives for future investigations in this field.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier ma directrice de thèse, Marina Kvaskoff, qui m'a donné l'opportunité de réaliser ce projet. Merci de m'avoir fait confiance, de m'avoir encouragée et fait découvrir un domaine qui m'était nouveau. Merci pour toutes les opportunités que tu m'as ouvertes, notamment celle de rencontrer des chercheurs aux quatre coins du monde, pour ton enthousiasme et ton énergie contagieuse qui rendaient si agréables nos réunions, et merci de m'avoir soutenue jusqu'à la toute fin. J'ai beaucoup appris grâce à toi ces trois dernières années, tant sur le plan scientifique que sur le plan humain. Je te souhaite énormément de bonheur.

J'exprime également ma plus vive reconnaissance aux membres du jury d'avoir accepté de juger ce travail doctoral à l'aune de leurs disciplines complémentaires : Rémy Slama et Nicole Basset-Seguin en qualité de rapporteurs ; Marianne Canonico et Anne Thuret en tant qu'examinatrices. J'adresse également des remerciements chaleureux à Jean Bouyer de présider le jury.

Ce travail a été effectué au sein de l'ED 570 de Paris Saclay, et je souhaite remercier la direction de l'école qui a financé ce doctorat. Je me permets une mention spéciale à l'égard de Jean Bouyer, Florence Ménégaux et Fabienne Renoirt : merci pour votre gentillesse, votre disponibilité, et merci d'animer la vie de l'école doctorale dans une formidable bonne humeur.

Je suis évidemment redevable également aux directeurs successifs de l'équipe E3N : Marie-Christine Boutron-Ruault, qui m'a accueillie dans la famille E3N depuis que j'ai frappé à la porte il y a trois ans ; et Gianluca Severi, qui donne envie d'y revenir dans le futur.

Je tiens ensuite à remercier toutes les personnes qui ont contribué à ce travail, notamment Agnès Fournier pour son expertise sur les traitements hormonaux et ses précieux conseils méthodologiques, Gaëlle Gusto et Amandine Gelot pour avoir relu mes premiers programmes SAS et répondu à mes nombreuses questions, l'ensemble de mes co-auteurs pour avoir contribué à l'amélioration de la qualité des travaux, et le groupe de conseil en statistiques du CESP, pour leurs riches discussions. Merci également à Marie Al Rahmoun pour le travail qu'elle a effectué dans le cadre de son stage, et que j'ai utilisé pour une partie de ce mémoire. Je tiens par ailleurs à exprimer ma gratitude à tous les responsables de données de l'équipe, et à Maryvonne et Sabine et Pascale qui m'ont accompagnée sur le plan administratif.

Mes sincères remerciements vont aussi à chacun des membres de l'équipe E3N, qui apportent joie et chaleur au sous-sol de l'Espace Maurice Tubiana. Merci en particulier à tous ceux qui ont partagé mon bureau au cours de ces trois années, pour les nombreuses discussions, l'entraide et la bonne humeur : Emmanuelle, Aurélie, Mathilde, Courtney, Yahya et Marie. Merci à Francesca pour avoir toujours été encline à m'ouvrir des portes sur des projets environnementaux. Merci aux membres du Comité de vie d'équipe pour les très nombreuses célébrations et guirlandes colorées accrochées. Merci Camille pour les séances de Yoga. Merci à Hanane pour avoir navigué en même temps que moi sur les hauts et les bas du doctorat. Et merci au bureau de l'association DOC SP, pour tous les bons moments partagés.

Je remercie très chaleureusement Lucia que j'ai eu la chance de rencontrer par le programme Femmes & Sciences. Merci de m'avoir coachée, ta bienveillance et ton écoute m'ont aidé à vivre cette fin de thèse en toute confiance et sérénité.

Je profite également de cette section pour adresser un énorme merci à mes proches : mes parents et mon frère qui croient en moi, me poussent à toujours viser plus haut, et par-dessus tout souhaitent mon bonheur. Pascal et Sylvie pour leur extrême gentillesse et générosité, notamment pour leurs conseils avisés sur ce manuscrit ; Vaishali et Umberto pour cette inoubliable première année de doctorat à Cité U ; et bien sûr Eloïse, pour m'avoir entraînée dans des aventures hebdomadaires sous un chapiteau, Adèle, Alexandre, Solenne, Anne, Julie et Julie, Jean-François, Louis, Noélie, Zoé, et Anouck qui sont des amis en or.

Évidemment, à Alexis. Tu es un bonheur quotidien.

Je suis reconnaissante à toutes les personnes qui s'intéresseront à ce travail doctoral et qui liront partiellement ou entièrement le présent manuscrit.

VALORISATION SCIENTIFIQUE

Articles publiés ou acceptés pour publication en lien avec le travail doctoral

1. **Cervenka I**, Mahamat-Saleh Y, Savoye I, Dartois L, Boutron-Ruault MC, Fournier A, Kvaskoff M. Oral contraceptive use and cutaneous melanoma risk: a French prospective cohort study. *Int. J. Cancer*. 2018;143(10):2390–2399.
2. **Cervenka I**, Al Rahmoun M, Mahamat-Saleh Y, Savoye I, Boutron-Ruault MC, Fournier A, Kvaskoff M. Postmenopausal hormone use and cutaneous melanoma risk: A French prospective cohort study. *Int. J. Cancer*. 2019;145(7):1754–1767.
3. **Cervenka I**, Al Rahmoun M, Mahamat-Saleh Y, Boutron-Ruault MC, Fournier A, Kvaskoff M. Fertility drugs and cutaneous melanoma risk: A French prospective cohort study. *Eur J Cancer Prev* 2019
4. **Cervenka I**, Al Rahmoun M, Mahamat-Saleh Y, Fournier A, Boutron-Ruault MC, Gianluca Severi, Caini S, Palli D, Ghiasvand R, Veierod MB, Botteri E, Tjønneland A, Olsen A, Fortner RT, Kaaks R, Schulze M.B., Panico S, Trichopoulou A, Dessinioti C, Niforou K, Sieri S, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita B, Sandanger TM, Colorado-Yohar S, Sánchez M-J, Gil Majuelo L, Lujan-Barroso L, Ardanaz E, Merino S, Isaksson K, Butt S, Ijuslinder I, Jansson M, Travis RC, Khaw KT, Weiderpass E, Dossus L, Rinaldi S, Kvaskoff M. Exogenous hormone use and cutaneous melanoma risk in women: The European Prospective Investigation into Cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2019
5. **Cervenka I***, Al Rahmoun M*, Mahamat-Saleh Y, Boutron-Ruault MC, Fournier A, Kvaskoff M. Premenopausal use of progestogens and cutaneous melanoma risk: A French prospective cohort study. *American Journal of Epidemiology* 2019 (*Co-premiers auteurs)

Articles en préparation

1. **Cervenka I**, Al Rahmoun M, Mahamat-Saleh Y, Boutron-Ruault MC, Fournier A, Kvaskoff M. Lifetime exogenous hormone use and cutaneous melanoma risk: A French prospective cohort study.
2. **Cervenka I**, Al Rahmoun M, Mahamat-Saleh Y, Boutron-Ruault MC, Fournier A, [co-auteurs EPIC], Kvaskoff M. Serum sex steroid levels and cutaneous melanoma risk: A European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study.
3. **Cervenka I**, Daniel M, Dartois L, Savoye I, Mahamat-Saleh Y, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Fournier A, Kvaskoff M. Endogenous and exogenous hormonal factors associated with the presence and number of nævi in women.

Autres publications

1. Mahamat-Saleh Y, **Cervenka I**, Al Rahmoun M, Savoye I, Mancini FR, Trichopoulou A, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Mediterranean dietary pattern and skin cancer risk: A prospective cohort study in French women. *Am J Clin Nutr*. 2019
2. Farland L.V, Lorrain S, Missmer S.A, Dartois L, **Cervenka I**, Savoye I, Mesrine S, Boutron-Ruault M.C, Kvaskoff M. Endometriosis and the risk of skin cancer : A prospective cohort study, *Cancer Causes & Control*, 2017;1–9.

3. Savoye I, **Cervenka I**, Mahamat-Saleh Y, Boutron-Ruault M.C, and Kvaskoff M. Factors associated with sunbed use in women: The E3N-SunExp study. *Am J Health Behav*, 2018;42(1):85–98.

Publications dans le cadre de consortia en lien avec le travail doctoral

1. Lujan-Barroso L, Botteri E, Caini S, Ljungberg B, Roswall N, Tjønneland A, Bueno-de Mesquita B, T Gram I, Tumino R, A Kiemeny L, Liedberg F, Stocks T, Gunter M, Murphy N, **Cervenka I**, Fournier A, Kvaskoff M, Häggström C, Overvad K, Lund E, Waaseth M; Turzanski-Fortneer R, Kühn T, Menéndez V, Sánchez M-J, Santiuste C, Perez-Cornago A, Zamora-Ros R, J Cross A, Trichopoulou A, Karakatsani A, Peppas E, Palli D, Krogh V, Sciannameo V, Mattiello A, Panico S, H van Gils S, Onland-Moret C, Barricarte A, Dorronsoro M, Khaw KT, Boeing H; Weiderpass E, J Duell E. Menstrual factors, reproductive history, hormone use, and Urothelial carcinoma risk: A prospective study in the EPIC cohort. *European Journal of Epidemiology*, in press

2. Sanikini H, Muller DC, Sophiea M, Rinaldi S, Agudo A, Duell EJ, Weiderpass E, Overvad K, Tjønneland A, Halkjaer J, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F, **Cervenka I**, Boeing H, Kaaks R, Kühn T, Trichopoulou A, Martimianaki G, Karakatsani A, Pala V, Palli D, Mattiello A, Tumino R, Sacerdote C, Skeie G, Rylander C, Chirlaque López MD, Sánchez MJ, Ardanaz E, Regnér S, Stocks T, Bueno-de-Mesquita B, Vermeulen RCH, Aune D, Tong TYN, Kliemann N, Murphy N, Chadeau-Hyam M, Gunter MJ, Cross AJ. Anthropometric and reproductive factors and risk of esophageal and gastric cancer by subtype and subsite: Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Int J Cancer* 2019

3. Assi N, Rinaldi S, Viallon V, Dashti SG, Dossus L, Fournier A, **Cervenka I**, Kvaskoff M, Turzanski-Fortner R, Bergmann M, Boeing H, Panico S, Ricceri F, Palli D, Tumino R, Gioni S, Sanchez-Pérez MJ, Chirlaque MD, Bonet C, Gurrea AB, Amiano Etxezarreta P, Merino S, Bueno de Mesquita HB, van Gils CH, Onland-Moret C, Tjønneland A, Overvad K, Trichopoulou A, Martimianaki G, Karakatsani A, Key T, Christakoudi S, Ellingjord-Dale M, Tsilidis K, Riboli E, Kaaks R, Gunter MJ, Ferrari P. Mediation analysis of the alcohol-postmenopausal breast cancer relationship by sex hormones in the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2019

4. Costas L, Lujan-Barroso L, Benavente Y, E Allen N, Amiano P, Ardanaz E, Besson C, Boeing H, Bueno-de-Mesquita B, **Cervenka I**, T Fortner R, Fournier A, Gunter M, Harlid S, María Huerta J, Jerkeman M, Jirström K, Kaaks R, Karakatsani A, Khaw KT, Kotanidou A, Lund E, Masala G, Mattiello A, Melin B, Menéndez V, Murphy N, Nieters A, Overvad K, Riboli E, Sacerdote C, Sánchez MJ, A Schmidt J, Sieri S, Tjønneland A, Trichopoulou A, Tumino R, Vermeulen R, Weiderpass E, de Sanjosé S, Agudo A, Casabonne D. Reproductive Factors, Exogenous Hormone Use, and Risk of B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma in a Cohort of Women From the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *American Journal of Epidemiology* 2019;188(2):274–281.

5. Bradbury K.E, Appleby P.N, Tipper S.J, Travis R.C, Allen N.E, Kvaskoff M, Overvad K, Tjønneland A, Halkjær J, **Cervenka I**, Mahamat-Saleh Y, Bonnet F, Kaaks R., Fortner R.T, Boeing H, Trichopoulou A, La Vecchia C, Stratigos A.J, Palli D, Gioni S, Matullo G, Panico S, Tumino R, Peeters P.H, Bueno-de-Mesquita H.B, Ghiasvand R, Veierød M.B, Weiderpass E, Bonet C, Molina E, Huerta J.M, Larrañaga N, Barricarte A, Merino S, Isaksson K, Stocks T, Ljuslinder I, Hemmingsson O, Wareham N, Khaw K, Gunter M.J, Rinaldi S, Tsilidis K.K, Aune D, Riboli E and Key T.J. Circulating insulin-like growth factor I in relation to melanoma risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2019;144(5):957–966.

6. Caini S, Masala G, Saieva C, Kvaskoff M, Savoye I, Sacerdote C, Hemmingsson O, Bech BH, Kim Overvad K, Tjønneland A, Petersen KEN, 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 B, Peeters P, Veierød MB, Ghiasvand R, Lukic M, Quirós JR, Chirlaque MD, Ardanaz E, Fernández ES, Larrañaga N, Ros RZ, Nilsson LM, Ljuslinder I, Jirström K, Sonestedt E, Key T, Wareham N, Khaw KT, Gunter M, Huybrechts I, Murphy N, Tsilidis K, Weiderpass E, Palli D. Coffee, tea and melanoma risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2017;140(10):2246–2255.

Communications scientifiques sous forme de présentation orale

- Rencontres du Réseau doctoral de santé publique (Paris, France), 27 mars **2019**

Cervenka I, Al Rahmoun M, Mahamat-Saleh Y, Boutron-Ruault MC, Fournier A, Kvaskoff M. Cumul des traitements hormonaux au cours de la vie et risque de mélanome cutané

- European Congress of Epidemiology (Lyon, France), 4-6 juillet **2018**

Cervenka I, Mahamat-Saleh Y, Dartois L, Boutron-Ruault MC, Caini S, Palli D, Ghiasvand R, Veierød M, Botteri E, Weiderpass E, Fournier A, Kvaskoff M. Exogenous hormone use and cutaneous melanoma risk in women: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

- 9th World Congress of Melanoma (Brisbane, Australie), 20 octobre **2017**

Cervenka I, Savoye I, Mahamat Saleh Y, Dartois L, Boutron-Ruault MC, Fournier A, Kvaskoff M. Postmenopausal hormone use and cutaneous melanoma risk: A French prospective cohort study.

Kvaskoff M, Daniel M, **Cervenka I**, Savoye I, Mahamat Saleh Y, Dartois L, Mesrine S, Besson C, Severi G, Boutron-Ruault MC. Number of naevi and cancer risk: A prospective cohort study in French women. (Présentation en remplacement de M. Kvaskoff)

- Journée des doctorants du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP) (Villejuif, France), 3 juillet **2017**

Cervenka I, Al Rahmoun M, Mahamat-Saleh Y, Savoye I, Boutron-Ruault MC, Fournier A, Kvaskoff M. Traitements de la ménopause et risque de mélanome cutané

Communications scientifiques sous forme de poster

- Society for Epidemiologic Research (SER) meeting (Minneapolis, États-Unis), 17-21 juin **2019**

Cervenka I, Al Rahmoun M, Mahamat-Saleh Y, Boutron-Ruault MC, Fournier A, Kvaskoff M. Lifetime cumulative exogenous hormone use and cutaneous melanoma risk: A French prospective cohort study.

Cervenka I, Al Rahmoun M, Mahamat-Saleh Y, Boutron-Ruault MC, Fournier A, Kvaskoff M. Fertility drug use and skin melanoma risk: A French prospective cohort study.

Cervenka I*, Al Rahmoun M*, Mahamat-Saleh Y, Boutron-Ruault MC, Fournier A, Kvaskoff M (*Co-premiers auteurs). Premenopausal use of progestogens and cutaneous melanoma risk: A French prospective cohort study.

- European Congress of Epidemiology (Lyon, France), 4-6 juillet **2018**

Cervenka I, Mahamat-Saleh Y, Savoye I, Dartois L, Boutron-Ruault MC, Fournier A, Kvaskoff M. Oral contraceptive use and cutaneous melanoma risk: A French prospective cohort study.

- Rencontres du réseau doctoral de l'EHESP (Bordeaux), 13-14 mars **2018**

Cervenka I, Mahamat-Saleh Y, Savoye I, Dartois L, Boutron-Ruault MC, Fournier A, Kvaskoff M. Oral contraceptive use and cutaneous melanoma risk: A French prospective cohort study.

- 9th World Congress of Melanoma (Brisbane, Australie), 20 octobre **2017**

Cervenka I, Daniel M, Dartois L, Savoye I, Mahamat-Saleh Y, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Fournier A, Kvaskoff M. Endogenous and exogenous hormonal factors associated with the presence and number of naevi in women.

Participation à des communications en tant que co-auteur

- European Congress of Epidemiology (Lyon, France), 4-6 juillet **2018**

Mahamat-Saleh Y, Savoye I, **Cervenka I**, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Antioxidant supplement use and risk of non-melanoma skin cancers in women: A prospective cohort study.

Mahamat-Saleh Y, **Cervenka I**, Savoye I, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Mediterranean dietary pattern and skin cancer risk: A prospective cohort study in French women.

Vulgarisation

Rédaction de deux brèves pour le département des sciences du vivant de l'Université Paris Saclay :

- <https://www.scoop.it/topic/life-sci-news-upsacalay/p/4099512191/2018/07/19/la-pilule-contraceptive-augmente-t-elle-le-risque-de-developper-un-melanome-cutane>
- <https://www.scoop.it/topic/life-sci-news-upsacalay/p/4105159133/2019/02/03/les-traitements-hormonaux-de-la-menopause-augmentent-ils-le-risque-de-melanome-cutane>

Encadrement

Marie Al Rahmoun : stage de M2, Pharmacologie, Université Victor Segalen Bordeaux 2 (février-juillet 2018)
« Prise de progestatifs seuls avant la ménopause et risque de mélanome cutané dans la cohorte prospective E3N »

TABLE DES MATIERES

Avant-propos	1
Résumé	3
Abstract	4
Remerciements.....	5
Valorisation scientifique	7
Articles publiés ou acceptés pour publication en lien avec le travail doctoral.....	7
Articles en préparation	7
Autres publications	7
Publications dans le cadre de consortia en lien avec le travail doctoral	8
Communications scientifiques sous forme de présentation orale	9
Communications scientifiques sous forme de poster.....	9
Participation à des communications en tant que co-auteur.....	10
Vulgarisation	10
Encadrement.....	10
Table des matières	11
Liste des tableaux	17
Liste des figures	21
Liste des annexes.....	23
Liste des abréviations	25
Chapitre I INTRODUCTION	27
I.1 La peau	27
I.1.1 Fonction et structure de la peau	27
I.1.2 Biologie des mélanocytes	28
I.1.3 Lésions mélanocytaires bénignes	29
I.2 Mélanome cutané	31
I.2.1 Définition	31
I.2.2 Carcinogénèse et évolution	31
I.2.3 Types histologiques	32
I.2.4 Pronostic et classifications	33
I.2.5 Prise en charge	36
I.3 Épidémiologie du mélanome.....	38
I.3.1 Le mélanome dans le monde	38

I.3.2	Le mélanome en Europe.....	48
I.3.3	Le mélanome en France	51
I.3.4	Les différences hommes-femmes.....	56
I.4	Facteurs de risque de mélanome	57
I.4.1	Facteurs de risque avérés.....	57
I.4.2	Autres facteurs d'association explorés.....	62
I.4.3	Modèle des mécanismes divergents pour le mélanome.....	63
I.4.4	Prévention	64
I.5	Hormones stéroïdiennes sexuelles.....	66
I.5.1	Définition générale	66
I.5.2	Les grandes catégories d'hormones sexuelles	68
I.5.3	Hormones endogènes.....	70
I.5.4	Hormones exogènes.....	73
I.5.5	Hormones et cancers chez la femme	78
I.6	Hormones et mélanome.....	80
I.6.1	Arguments biologiques.....	80
I.6.2	Arguments cliniques et épidémiologiques	82
I.6.3	Hormones et exposition aux UV.....	83
I.6.4	Traitements hormonaux et mélanome	84
I.7	Résumé	86
I.8	Objectifs.....	87
Chapitre II	MATÉRIEL ET MÉTHODES	89
II.1	La cohorte prospective E3N.....	89
II.1.1	Description de la cohorte E3N	89
II.1.2	Recueil des données E3N.....	89
II.1.3	Identification des cas de mélanome incidents	92
II.1.4	Prise de traitements hormonaux.....	92
II.1.5	Covariables	95
II.1.6	L'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp.....	100
II.2	La cohorte EPIC.....	104
II.2.1	Description de la cohorte EPIC	104
II.2.2	Recueil des données	106
II.2.3	Cas incidents de mélanome cutané.....	107

II.2.4	Exposition aux traitements hormonaux	107
II.2.5	Covariables	107
II.3	Analyses statistiques	109
II.3.1	Analyses descriptives.....	109
II.3.2	Mesures d'association	109
II.3.3	Stratégie de modélisation.....	116
Chapitre III	CONTRACEPTIFS ORAUX.....	121
III.1	Contexte	121
III.1.1	Les contraceptifs oraux, une méthode de contraception dominante.....	121
III.1.2	Les risques et bénéfices des CO.....	125
III.1.3	Modalités de prescription	125
III.1.4	Pilule et mélanome.....	125
III.2	Contraceptifs oraux et mélanome dans E3N.....	127
III.2.1	Matériel et méthodes.....	127
III.2.2	Résultats	128
III.3	Contraceptifs oraux et mélanome dans EPIC.....	139
III.3.1	Matériel et méthodes.....	139
III.3.2	Résultats	140
III.4	Discussion	149
III.4.1	Prise de CO et mélanome : nos résultats et la littérature	149
III.4.2	Discussion des hypothèses	149
III.4.3	Forces et limites.....	152
III.5	Conclusion	153
Chapitre IV	TRAITEMENT DE L'INFERTILITÉ	155
IV.1	Contexte	155
IV.1.1	Définir l'infertilité	155
IV.1.2	Les causes de l'infertilité	155
IV.1.3	Traitements de l'infertilité.....	156
IV.1.4	Traitement de l'infertilité et mélanome.....	156
IV.2	Matériel et méthodes.....	158
IV.2.1	Données utilisées.....	158
IV.2.2	Population d'étude	158
IV.2.3	Analyses statistiques	159

IV.3	Résultats	161
IV.3.1	Analyses descriptives.....	161
IV.3.2	Traitements de l'infertilité et risque de mélanome	165
IV.3.3	Exposition aux UV et utilisation de traitements de l'infertilité	167
IV.3.4	Résumé des résultats.....	167
IV.4	Discussion	168
IV.4.1	Discussion des résultats.....	168
IV.4.2	Forces et limites.....	169
IV.4.3	Conclusion	169
Chapitre V	PROGESTATIFS SEULS	171
V.1	Contexte	171
V.1.1	Usage des progestatifs	171
V.1.2	Progestatifs et mélanome	171
V.2	Matériel et méthodes.....	173
V.2.1	Données utilisées.....	173
V.2.2	Population d'étude	173
V.2.3	Analyses statistiques	173
V.3	Résultats	175
V.3.1	Analyses descriptives.....	175
V.3.2	Progestatifs en préménopause et risque de mélanome	179
V.3.3	Exposition aux UV et utilisation de progestatifs en préménopause	183
V.4	Discussion	184
V.4.1	Bilan des résultats.....	184
V.4.2	Discussion des résultats.....	184
V.4.3	Forces et limites.....	185
V.4.4	Conclusion	185
Chapitre VI	TRAITEMENTS HORMONAUX DE LA MÉNOPAUSE	187
VI.1	Contexte	187
VI.1.1	Utilisation des THM	187
VI.1.2	Les risques et bénéfices des THM	190
VI.1.3	THM et mélanome.....	191
VI.2	THM et mélanome dans E3N.....	193
VI.2.1	Matériel et méthodes.....	193

VI.2.2	Résultats	194
VI.3	THM et mélanome dans EPIC	208
VI.3.1	Matériel et méthodes.....	208
VI.3.2	Résultats	209
VI.4	Discussion	223
VI.4.1	Prise de THM et mélanome : une association modeste et controversée	223
VI.4.2	Discussion des hypothèses	223
VI.4.3	Forces et limites.....	226
VI.5	Conclusion	227
Chapitre VII	CUMUL DE TRAITEMENTS HORMONAUX AU COURS DE LA VIE.....	229
VII.1	Contexte et objectif.....	229
VII.2	Cumul des traitements hormonaux dans E3N.....	230
VII.2.1	Matériel et méthodes.....	230
VII.2.2	Résultats	231
VII.3	Cumul des traitements dans EPIC.....	241
VII.3.1	Matériel et méthodes.....	241
VII.3.2	Résultats	241
VII.4	Discussion	245
VII.4.1	Bilan des résultats.....	245
VII.4.2	Une influence biologique ou comportementale ?.....	245
VII.4.3	Forces et limites.....	246
VII.5	Conclusion	246
Chapitre VIII	TRAITEMENTS HORMONAUX ET PRONOSTIC DE MÉLANOME.....	247
VIII.1	Contexte	247
VIII.1.1	Hormones et pronostic du mélanome	247
VIII.1.2	Hypothèse.....	248
VIII.1.3	État de l'art	248
VIII.1.4	Objectifs.....	248
VIII.2	Traitements hormonaux et pronostic du mélanome dans E3N	249
VIII.2.1	Matériel et méthodes.....	249
VIII.2.2	Résultats	249
VIII.3	Traitements hormonaux et pronostic du mélanome dans EPIC.....	254
VIII.3.1	Matériel et méthodes.....	254

VIII.3.2	Résultats	254
VIII.4	Discussion	255
VIII.4.1	Nos résultats et la littérature	255
VIII.4.2	Mécanismes potentiels.....	255
VIII.4.3	Forces et limites.....	256
VIII.5	Conclusion	256
Chapitre IX	TAUX HORMONAUX	259
IX.1	Contexte	259
IX.1.1	État de l’art	259
IX.1.2	Hypothèses et objectifs	260
IX.2	Matériel et méthodes.....	261
IX.2.1	Population d’étude	261
IX.2.2	Mesure des taux sériques.....	261
IX.2.3	Analyses statistiques	262
IX.3	Résultats	264
IX.3.1	Descriptif de la population d’étude.....	264
IX.3.2	Taux circulants d’hormones et risque de mélanome	266
IX.4	Discussion	271
IX.5	Conclusion	272
Chapitre X	SYNTHÈSE ET CONCLUSION	273
X.1	Discussion des résultats.....	273
X.1.1	Influence limitée des hormones	273
X.1.2	Comportements d’exposition aux UV : un biais potentiel	274
X.2	Forces et limites.....	275
X.2.1	Étude E3N	275
X.2.2	Étude EPIC.....	275
X.3	Perspectives de recherche.....	277
X.3.1	Approfondir l’étude d’une potentielle influence hormonale.....	277
X.3.2	Exploration du rôle des UV	278
X.4	Implications en termes de santé publique	281
ANNEXES.....		283
RÉFÉRENCES.....		345

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Codes topographiques des tumeurs de la peau selon la CIM-O-3	34
Tableau 2 - Codes morphologiques des mélanomes cutanés selon la CIM-O-3	35
Tableau 3 - Code de comportement évolutif selon la CIM-O-3	35
Tableau 4 - Critères d'éligibilité des participants recrutés par centre EPIC.....	105
Tableau 5 – Caractéristiques des participantes de la cohorte E3N selon l'utilisation ou non de CO (n = 79 310)	130
Tableau 6 - Description de la prise de CO parmi les utilisatrices dans la cohorte E3N (n = 48 069).....	133
Tableau 7 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de CO et le risque de mélanome, cohorte E3N (n = 79 365)	135
Tableau 8 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de CO et le risque de mélanome, selon la localisation et le type histologique de la tumeur, cohorte E3N (n = 79 365).....	137
Tableau 9 - Caractéristiques générales des participantes, par pays, cohorte EPIC (n = 334 483)	141
Tableau 10 - Description de la prise de CO à l'inclusion parmi les utilisatrices, cohorte EPIC (n = 195 437)	144
Tableau 11 - Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de CO et le risque de mélanome, cohorte EPIC (n = 334 483).....	145
Tableau 12 - Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses de sensibilité sur l'association entre la prise de CO et le risque de mélanome, cohorte EPIC (n = 209 461)	146
Tableau 13 – Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance à 95 % (IC) pour l'association entre la prise de CO et le risque de mélanome, cohorte EPIC (n = 334 483).....	147
Tableau 14 – Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour l'association entre la prise de CO et le mélanome, selon le type histologique et la localisation de la tumeur, cohorte EPIC (n = 334 483)	148
Tableau 15 - Caractéristiques des participantes de la cohorte E3N selon l'utilisation ou non de traitements de l'infertilité (n = 86 653).....	161
Tableau 16 - Description de la prise de traitements de l'infertilité dans la cohorte E3N (n = 3 716).....	164
Tableau 17 - Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de traitements de l'infertilité et le risque de mélanome, cohorte E3N (n = 86 653).....	165
Tableau 18 - Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de traitements de l'infertilité et le risque de mélanome, selon la localisation et le type histologique des tumeurs, cohorte E3N (n = 86 653).....	166

Tableau 19 - Caractéristiques des participantes de la cohorte E3N selon l'utilisation ou non de progestatifs seuls en préménopause à la fin du suivi (n = 79 558)	175
Tableau 20 - Description de la prise de progestatifs en préménopause parmi les utilisatrices, cohorte E3N (n = 32 037)	178
Tableau 21 - Rapport de risques instantanés de mélanome (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de progestatifs en préménopause et le risque de mélanome, cohorte E3N (n = 79 558)	180
Tableau 22 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de progestatifs seuls en préménopause et le risque de mélanome, selon la localisation et le type histologique de la tumeur, cohorte E3N (n = 79 558)	182
Tableau 23 – Caractéristiques des participantes selon le statut de prise de THM tel qu'il était en fin de suivi, cohorte E3N (n = 71 344)	196
Tableau 24 – Description de la prise de THM parmi les utilisatrices, cohorte E3N (n = 51 946)	201
Tableau 25 – Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de THM et le risque de mélanome, cohorte E3N (n = 75 523).....	202
Tableau 26 – Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de THM et le risque de mélanome, en fonction du type histologique de la tumeur et de sa localisation, cohorte E3N (n = 75 523)	204
Tableau 27 - Caractéristiques générales des participantes, par pays, cohorte EPIC (n = 134 758)	210
Tableau 28 - Description de la prise de THM à l'inclusion parmi les utilisatrices, cohorte EPIC (n = 61 606)	213
Tableau 29 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de THM et le risque de mélanome, cohorte EPIC (n = 134 758)	215
Tableau 30 - Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses de sensibilité sur l'association entre la prise de THM et le risque de mélanome, cohorte EPIC (n = 92 489)	218
Tableau 31 – Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour l'association entre la prise de THM et le risque de mélanome par pays, cohorte EPIC (n = 134 758)	221
Tableau 32 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de THM et le risque de mélanome selon le type histologique et la localisation de la tumeur, cohorte EPIC (n = 134 758).....	222
Tableau 33 – Spectre des activités hormonales des progestatifs (160)	225
Tableau 34 - Caractéristiques des participantes selon l'utilisation de traitements hormonaux au cours de leur vie à la fin du suivi, cohorte E3N (n = 68 176)	232
Tableau 35 - Description de la prise de traitements hormonaux chez les utilisatrices en fin de suivi, cohorte E3N (n = 59 897)	237

Tableau 36 – Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome, cohorte E3N (n = 71 894).....	238
Tableau 37 – Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome, selon la localisation et le type histologique de la tumeur, cohorte E3N (n = 71 894).....	239
Tableau 38 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome, cohorte EPIC (n = 134 758)	242
Tableau 39 - Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses de sensibilité sur l'association entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome, cohorte EPIC (n = 92 489)	242
Tableau 40 – Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour l'association entre l'utilisation d'hormones exogènes et le risque de mélanome par pays, cohorte EPIC (n = 134 758).....	243
Tableau 41 - Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour l'association entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome selon les facteurs pronostiques, cohorte E3N (n = 71 894)	252
Tableau 42 - Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour l'association entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome selon les facteurs pronostiques, cohorte EPIC (n = 134 758)	254
Tableau 43 – Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion, étude cas-témoin nichée dans la cohorte EPIC (n = 2 578)	264
Tableau 44 – Odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre les taux circulants d'hormones et le risque de mélanome chez les femmes, étude cas-témoin nichée dans la cohorte EPIC (n = 1 336)	267
Tableau 45 - Odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre les taux circulants d'hormones et le risque de mélanome chez les hommes, étude cas-témoin nichée dans la cohorte EPIC (n = 1 242)	269

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Représentation d'une coupe transversale de l'épiderme	28
Figure 2. Représentation de la diffusion de la mélanine dans l'épiderme	29
Figure 3. Règle ABCDE pour examiner les lésions pigmentaires	31
Figure 4. Épaisseur des mélanomes étudiés par Breslow et pronostic associé.....	33
Figure 5. Classification TNM du mélanome cutané et correspondance avec le stade	36
Figure 6. Estimation du taux de survie à 5 ans des patients avec un mélanome cutané selon le stade TNM	37
Figure 7. Taux d'incidence du mélanome cutané en 2018.....	38
Figure 8. Taux d'incidence du mélanome standardisé sur l'âge dans le monde en 2018	39
Figure 9. Incidence du mélanome (pour 100 000) standardisée sur l'âge de la population mondiale, en 2018	40
Figure 10. Évolution de l'incidence du mélanome selon l'âge chez les hommes et les femmes	41
Figure 11. Évolution des taux d'incidence standardisée sur l'âge de 1970 à 2007	42
Figure 12. Évolution de l'incidence du mélanome dans huit pays industrialisés	43
Figure 13. Taux de mortalité du mélanome cutané en 2018	44
Figure 14. Taux de mortalité du mélanome standardisés sur l'âge dans le monde en 2018	45
Figure 15. Évolution des taux de mortalité entre 1955 et 2010 en Europe du Nord selon les tranches d'âge : < 50 ans, 50-69 ans et ≥ 70 ans	46
Figure 16. Risque de décéder d'un mélanome chez les individus nés une année de naissance donnée par rapport à une année de référence (1935).....	47
Figure 17. Évolution de l'incidence du mélanome observée par les registres européens	49
Figure 18. Évolution de l'incidence des mélanomes entre 1995 et 2012 en Europe, pour les tumeurs in situ et invasives (fines ≤ 1 mm et épaisses > 1mm)	50
Figure 19. Évolution de l'incidence des mélanomes par type et par site entre 1995 et 2012 en Europe.....	50
Figure 20. Évolution de la survie à 5 ans au mélanome de 1999 à 2007, standardisée sur l'âge.....	51
Figure 21. Incidence et mortalité par mélanome cutané par âge et par sexe en France en 2012	52
Figure 22. Évolution des taux d'incidence et de mortalité par mélanome cutané de 1980 à 2012 en France métropolitaine	53
Figure 23. Évolution des taux standardisés d'incidence du mélanome selon le type par année de diagnostic sur la période 1998-2005.....	53

Figure 24. Évolution des taux standardisés du mélanome selon l'épaisseur des tumeurs, par année de diagnostic sur la période 1998-2005	54
Figure 25. Taux de mortalité standardisé sur la population mondiale par mélanome cutané à l'échelle départementale en France (2011-2013)	55
Figure 26. Évolution de la mortalité par mélanome selon le sexe en France.....	56
Figure 27. Catégories de rayonnement UV	57
Figure 28. Gènes dont les mutations sont liées au risque de mélanome.....	62
Figure 29. Modèle des mécanismes divergents pour le développement du mélanome	64
Figure 30. Synthèse des stéroïdes	67
Figure 31. Représentation du cycle menstruel.....	71
Figure 32. Évolution des taux hormonaux lors de la grossesse.....	72
Figure 33. Classification des progestatifs	74
Figure 34. Proportion de femmes âgées de 15 à 44 ans achetant des contraceptifs oraux en pharmacie.....	75
Figure 35. Prévalence de l'infertilité (sur 5 ans) en fonction de l'âge de la femme	76
Figure 36. Schéma explicatif du mécanisme d'action des œstrogènes sur la prolifération cellulaire.....	81
Figure 37. Chronologie des questionnaires E3N et données recueillies	91
Figure 38. Carnet de photos des conditionnements des traitements hormonaux envoyé avec Q2.....	94
Figure 39. Dose journalière moyenne de rayonnement solaire perçu en printemps et été par département français dans la cohorte E3N ($\text{kJ}/\text{m}^2/\text{jour}$).....	95
Figure 40. Proportion de femmes ayant beaucoup de grains de beauté, cohorte E3N ($n = 96\ 760$)	96
Figure 41. Extrait du questionnaire E3N-SunExp.....	103
Figure 42. Carte des centres EPIC.....	104
Figure 43. Méthodes de contraception utilisées en France, 1968-2013	122
Figure 44. Proportion de femmes utilisant la pilule selon l'âge et la génération de naissance	122
Figure 45. Niveaux physiologiques d'hormones selon l'utilisation ou non de CO.....	124
Figure 46. Type de CO utilisés selon l'année de naissance, dans la cohorte E3N	134
Figure 47. Rapports de risques instantanés (HR) du mélanome en fonction de la durée d'utilisation de CO	136
Figure 48. Éléments de décision pour initier ou continuer un THM.....	190

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 – Principales études sur l’association entre la prise de CO et le risque de mélanome	284
Annexe 2 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses de sensibilité sur l’association entre la prise de CO et le risque de mélanome, cohorte E3N (n = 79 365)	292
Annexe 3 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses d’interaction avec la prise de CO dans la relation au risque de mélanome, cohorte E3N (n = 79 365)	293
Annexe 4 - Odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses de sensibilité sur l’association entre la prise de CO et le risque de mélanome, E3N-SunExp (n = 1 218)	294
Annexe 5 - Odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour l’association entre l’exposition aux UV et la prise de CO, E3N-SunExp (n = 4 196)	295
Annexe 6 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses d’interaction avec la prise de CO dans la relation au risque de mélanome, cohorte EPIC (n = 334 483)	298
Annexe 7 - Principales études sur l’utilisation de traitements de l’infertilité et le risque de mélanome.....	299
Annexe 8 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses de sensibilité sur l’association entre la prise de médicaments de l’infertilité et le risque de mélanome, cohorte E3N (n = 86 653)	305
Annexe 9 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses d’interaction avec la prise de médicaments de l’infertilité dans la relation au risque de mélanome, cohorte E3N (n = 86 653)	306
Annexe 10 - Odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses de sensibilité sur l’association entre la prise de médicaments de l’infertilité et le risque de mélanome, E3N-SunExp (n = 1 162)	307
Annexe 11 - Odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour l’exposition solaire en relation avec l’utilisation de traitements de l’infertilité, E3N-SunExp (n = 4 008)	308
Annexe 12 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses de sensibilité sur l’association entre la prise de progestatifs seuls en préménopause et le risque de mélanome, cohorte E3N (n = 79 558)	311
Annexe 13 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses d’interaction avec la prise de progestatifs dans la relation au risque de mélanome, cohorte E3N (n = 79 558)	312
Annexe 14 - Odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour l’association entre la prise de progestatifs seuls en préménopause et le risque de mélanome, après ajustements sur l’exposition solaire, E3N-SunExp (n = 1 219)	313

Annexe 15 - Odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour la relation entre l'exposition aux UV et l'utilisation de progestatifs en préménopause, E3N-SunExp (n = 4 210).....	314
Annexe 16 - Principales études sur l'utilisation de traitements hormonaux de la ménopause et le risque de mélanome.....	317
Annexe 17 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses de sensibilité sur l'association entre la prise de THM et le risque de mélanome, cohorte E3N (n = 75 523).....	324
Annexe 18 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses d'interaction avec la prise de THM dans la relation au risque de mélanome, cohorte E3N (n = 75 523).....	325
Annexe 19 - Odds ratios (ORs) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour la prise de THM en relation au risque de mélanome après ajustements additionnels pour l'exposition solaire, E3N-SunExp (n = 1 210)	326
Annexe 20 - Odds ratios (ORs) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre l'exposition aux UV et la prise de THM, E3N-SunExp (n = 4 178).....	327
Annexe 21 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses d'interaction avec la prise de THM dans la relation au risque de mélanome, cohorte EPIC (n = 134 758)	331
Annexe 22 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses de sensibilité sur l'association entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome, cohorte E3N (n = 71 894).....	332
Annexe 23 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses d'interaction avec la prise de traitements hormonaux dans la relation au risque de mélanome, cohorte E3N (n = 71 894).....	333
Annexe 24 - Odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses de sensibilité sur l'association entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome, E3N-SunExp (n = 1 210) ...	334
Annexe 25 - Odds ratios (ORs) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour l'exposition aux UV en relation à l'utilisation de traitements hormonaux, E3N-SunExp (n = 4 178).....	335
Annexe 26 - Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses de sensibilité sur l'association entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome selon les facteurs pronostiques, ajusté sur le suivi gynécologique, cohorte E3N (n = 71 894)	338
Annexe 27 - Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses de sensibilité sur l'association entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome selon les facteurs pronostiques, ajusté sur les antécédents de pathologies gynécologiques bénignes, cohorte E3N (n = 71 894)	340
Annexe 28 - Odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre les taux circulants d'hormones et le risque de mélanome chez les femmes, selon le statut ménopausique, cas-témoin nichée dans la cohorte EPIC (n = 1 336)	342

LISTE DES ABREVIATIONS

- α -MSH : *α -melanocyte-stimulating-hormone*
- ADN : acide désoxyribonucléique
- ACTH : Adrénocorticotropine
- AJCC : *American Joint Committee on Cancer*
- ALM : *Acral-Lentiginous Melanoma* ou mélanome acro-lentigineux
- BRAF : *B-rapid accelerated fibrosarcoma*
- CBC : carcinome basocellulaire
- CEE : *conjugated equine estrogens* ou œstrogènes conjugués équins
- CESP : Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations
- CIM : Classification internationale des maladies
- CIRC : Centre international de recherche sur le cancer
- CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés
- CO : contraceptifs oraux
- CSC : carcinome épithélial ou spinocellulaire
- DGCCRF : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
- DHEA : déhydroépiandrostérone
- DHT : dihydrotestostérone
- DIU : dispositif intra-utérin
- DM : *Desmoplastic Melanoma* ou mélanome desmoplasique
- E3N : étude épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation nationale
- EE : ethinylestradiol
- EPIC : *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*
- ER : *estrogen receptor* ou récepteur aux œstrogènes
- FIV : fécondation *in vitro*
- Francim : France cancer incidence et mortalité
- FSH : *follicle-stimulating hormone* ou hormone folliculo-stimulante
- hCG : *human chorionic gonadotropin* ou gonadotrophine chorionique humaine
- HCL : Hospices civils de Lyon
- hCS : somatomammotrophine chorionique humaine
- HPFS : *Health Professional Follow-up Study*
- HR : *hazard ratio* ou rapport des risques instantanés
- IGN : Institut national de l'information géographique et forestière

IMC : indice de masse corporelle

INCa : Institut national du cancer

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

IPS : Indice de protection solaire

LH : *luteinizing hormone* ou hormone lutéinisante

LMM : *Lentigo Maligna Melanoma* ou mélanome sur lentigo malin

MC1R : Récepteur de la mélanocortine 1

MGEN : Mutuelle générale de l'Éducation nationale

MPA : acétate de médroxyprogestérone

NHS : *Nurses' Health Study*

NM : *Nodular Melanoma* ou mélanome nodulaire

NOWAC : *Norwegian Women and Cancer*

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR : odds ratio

POMC : Pro-opiomélanocortine

PR : *progesterone receptor* ou récepteur de la progestérone

SCREEN : *Skin Cancer Research to Provide Evidence for Effectiveness of Screening*

SERM : *Selective Estrogen Receptor Modulators*

SHBG : *sex hormone binding globulin*

SNDV : Syndicat national des dermatologues-vénéréologues

SSM : *Superficial Spreading Melanoma* ou mélanome à extension superficielle

THM : traitements hormonaux à la ménopause

UICC : Union internationale contre le cancer

UV : Ultraviolet

Chapitre I INTRODUCTION

Ce chapitre introductif a pour but de présenter le contexte du projet doctoral.

Il s'articule en huit parties. La première décrit la biologie de la peau, la deuxième définit le mélanome, la troisième détaille l'épidémiologie de cette pathologie dans le monde et en France, la quatrième dresse un état des lieux des connaissances sur ses facteurs de risque, les deux suivantes introduisent les hormones sexuelles et les arguments étayant l'hypothèse de leurs liens avec le risque de mélanome cutané, et les deux dernières présentent un résumé du contexte et les objectifs du projet doctoral.

I.1 La peau

I.1.1 Fonction et structure de la peau

La peau est l'organe du corps humain le plus étendu (~2 m²) et le plus lourd (4-10 kg). Elle assure de nombreuses fonctions essentielles. Interface entre l'intérieur et l'extérieur du corps, elle régule les échanges et protège contre les agressions extérieures. Elle assure la thermorégulation du corps par la circulation sanguine dans les tissus et le niveau de sudation. C'est également un organe sensoriel permettant de ressentir les pressions, les vibrations, les étirements, la chaleur et la douleur. Par ailleurs, elle a des fonctions immunitaires et de synthèse hormonale (vitamine D principalement). Enfin, ses propriétés lui confèrent une capacité d'adaptation remarquable, autorisant les mouvements corporels et les variations de volume.

La peau est organisée en trois couches, de la plus superficielle à la plus profonde : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

L'**épiderme** est composé majoritairement de kératinocytes qui se renouvellent continuellement selon des cycles de trois semaines environ. Les différents stades de maturation des kératinocytes se retrouvent tout au long des sous-couches constituant l'épiderme (**Figure 1**). Une division active des kératinocytes a lieu au niveau de la sous-couche la plus profonde de l'épiderme (couche basale). Ces derniers se différencient et migrent ensuite vers la couche épineuse, puis la couche granuleuse. Enfin, au niveau de la surface (couche claire puis cornée), les cellules mortes confèrent une protection contre les agressions chimiques ou biologiques et les rayonnements UV.

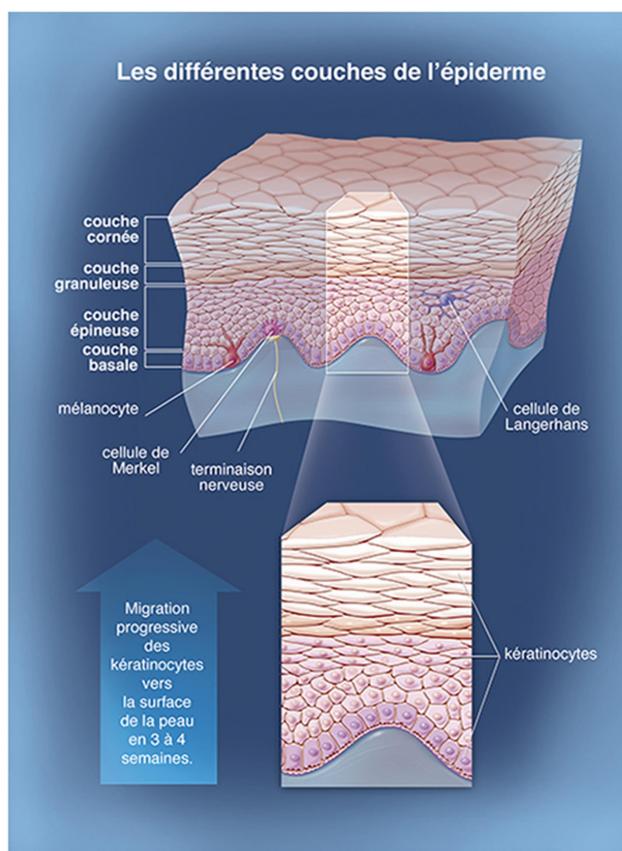


Figure 1. Représentation d'une coupe transversale de l'épiderme

Source : Institut national du cancer

Le **derme** est un tissu dense, fortement vascularisé et innervé. Il héberge les annexes cutanées telles que les follicules pileux, les glandes sébacées et sudoripares. Sa richesse en fibres de collagène et en élastine lui confère sa résistance et son caractère élastique.

L'**hypoderme** est la couche la plus profonde de la peau. Cette couche riche en graisse contenue dans les adipocytes contribue au stockage de l'énergie et des nutriments et joue un rôle important dans la thermorégulation.

1.1.2 Biologie des mélanocytes

Les mélanocytes sont les cellules responsables de la pigmentation de la peau. Ils sont situés principalement au niveau de la couche basale de l'épiderme et dans les follicules pileux, mais on en retrouve également hors de la peau, notamment dans l'oreille interne, l'œil et les méninges.

Le pigment naturel de la peau, appelé mélanine, a une action photo-protectrice. Il constitue un filtre solaire protégeant l'ADN des cellules et peut neutraliser les radicaux libres induits par les UV.

La mélanogenèse est le processus de synthèse de la mélanine. Au sein des mélanocytes, les mélanosomes se chargent de mélanine puis quittent le corps cellulaire vers les kératinocytes voisins (**Figure 2**). Un mélanocyte interagit ainsi avec environ 36 kératinocytes, formant une unité épidermique de mélanisation (1). La diversité des couleurs de peau observée entre les individus n'est pas liée à une variation du nombre de mélanocytes mais à la taille, au stade de maturation et à la quantité des mélanosomes (2,3). Par ailleurs, il existe deux types de pigments mélaniques dont les proportions varient selon les individus : l'eumélanine

et la phéomélanine. L'eumélanine a une coloration marron noir alors que la phéomélanine, prédominante chez les Caucasiens, est jaune orangé.

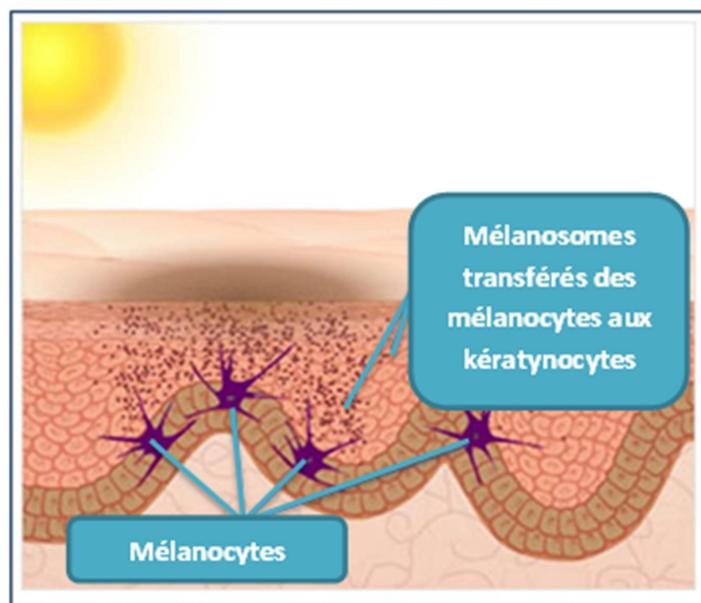


Figure 2. Représentation de la diffusion de la mélanine dans l'épiderme

Source : Image modifiée, issue du blog « Une pincée de biologie » (4)

La régulation de la mélanogénèse est un phénomène hormonal complexe dans lequel jouent un rôle central l' α -melanocyte-stimulating-hormone (α -MSH) et l'adrénocorticotropine (ACTH). Ces hormones sont des mélanocortines dérivées de la pro-opiomélanocortine (POMC) synthétisée au niveau de l'hypophyse. Elles se lient au récepteur de la mélanocortine 1 (MC1R) présent en abondance à la surface des mélanocytes. Cette liaison active par une cascade de signalisations la production d'eumélanine. La diversité importante des polymorphismes du gène codant pour le récepteur MC1R explique en partie la diversité des phénotypes et les différentes capacités à bronzer entre les individus (5).

L'exposition de la peau aux UV oxyde la mélanine et modifie la distribution des mélanosomes. Cette réaction peut foncer la peau en quelques minutes ; il s'agit du bronzage. Après une exposition prolongée, les UV peuvent également induire la synthèse de mélanine et le transfert des mélanosomes. Cet effet est plus lent et n'apparaît que 2 ou 3 jours après l'exposition. Il est déclenché par les lésions laissées sur l'ADN par les UV et la protéine p53 dite « suppresseur de tumeur ». Dans les cellules non stressées, p53 est maintenue à de faibles niveaux dans le noyau car elle est transportée vers le cytoplasme pour être dégradée. Le stress induit par les UV déclenche une voie de signalisation aboutissant à la stabilisation de p53 : la protéine s'accumule dans le noyau et devient un facteur de transcription (6). Elle stimule alors une promotion de la synthèse de POMC dans l'hypophyse, ce qui permet la production d' α -MSH et d'ACTH au niveau des kératynocytes voisins (5,7).

I.1.3 Lésions mélanocytaires bénignes

La prolifération des mélanocytes peut engendrer une multitude de lésions sur la peau, des plus bénignes comme les grains de beauté et les taches de rousseur, aux plus pernicieuses comme le mélanome.

Les principales lésions mélanocytaires bénignes sont les suivantes :

- Les **lentigines**, aussi appelées taches de vieillesse, sont de petites macules pigmentées (8). Elles apparaissent sur la peau exposée chroniquement au soleil et sont persistantes.
- Les **éphélides**, également appelées taches de rousseur, ont un aspect similaire aux lentigines mais s'effacent avec l'âge. Elles sont particulièrement fréquentes chez les personnes ayant une peau claire et des cheveux roux (9).
- Les **nævi**, ou grains de beauté, sont des tumeurs bénignes qui peuvent être congénitales ou acquises au cours de la vie. Les nævi congénitaux sont présents chez 1 à 3 % des nouveaux-nés. Ils sont de taille variable, d'un diamètre inférieur à 1,5 cm pour les petits à plus de 20 cm pour les nævi géants. La majorité des nævi apparaît après la naissance. Leur nombre augmente progressivement au cours de l'enfance et de l'adolescence. Il atteint un plateau à l'âge adulte et diminue chez les personnes âgées (8). Il en existe de nombreux types. Les **nævi dysplasiques**, atypiques ou de Clark se distinguent par au moins trois parmi les critères suivants : asymétrie, couleur hétérogène, bords irréguliers ou non clairement marqués, taille de plus de 5 mm (8,10). Ils sont parfois difficiles à distinguer d'un mélanome *in situ*, et leur présence est un facteur de risque important de mélanome.

I.2 Mélanome cutané

La tumeur maligne développée à partir des mélanocytes est le mélanome. Les mélanomes peuvent survenir au niveau de la peau, des yeux et des muqueuses. Ce projet de thèse s'intéresse uniquement aux mélanomes cutanés, qui représentent plus de 95 % des cas de mélanome (11). Dans la suite de ce document, l'appellation « mélanome » correspond au mélanome cutané.

Il existe d'autres types de cancer dans l'épiderme, dont les plus fréquents sont le carcinome basocellulaire, développé à partir des cellules basales, et le carcinome épithélial ou spinocellulaire, développé à partir des cellules souches de la couche épineuse. Le mélanome cutané est moins fréquent que ces carcinomes car il ne représente que 4 % des cancers cutanés diagnostiqués, mais il est à l'origine de 80 % des décès par cancer cutané, en raison de sa forte propension à métastaser (12).

I.2.1 Définition

Plusieurs critères cliniques ont été développés dans les années 1980 pour classer les mélanomes (8). La règle ABCD propose de caractériser un mélanome par sa forme asymétrique (A), ses bords irréguliers (B), sa couleur non uniforme (C) ou son diamètre supérieur à 6 mm (D). Cette règle a été complétée par un critère d'évolution de la lésion au cours du temps (E) (**Figure 3**). Un autre algorithme clinique a été proposé par Glasgow en sept points. Trois sont majeurs et invitent à enlever la lésion : changement de taille, de forme ou de couleur. Les quatre autres sont mineurs mais leur présence augmente la suspicion de gravité de la lésion : diamètre de plus de 5 mm, inflammation, saignements et démangeaison.

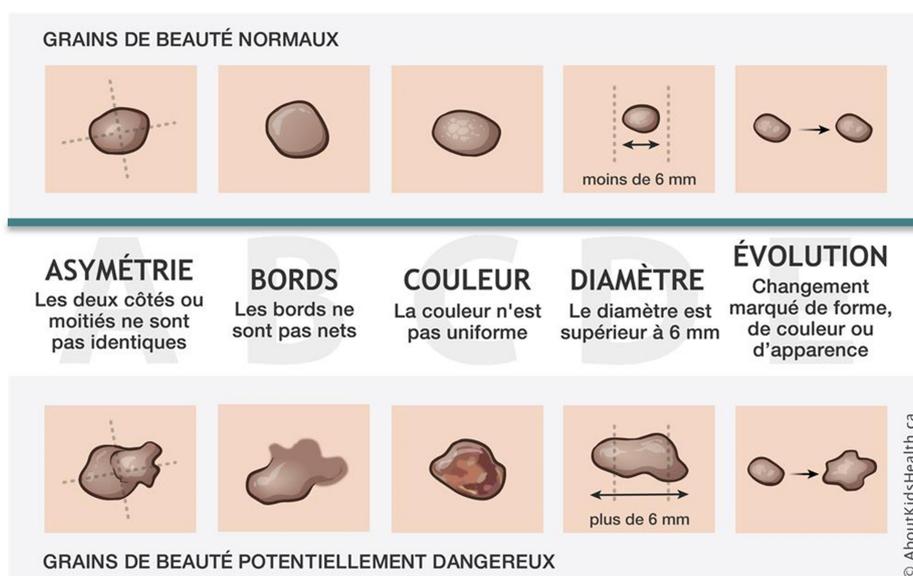


Figure 3. Règle ABCDE pour examiner les lésions pigmentaires

Source : AboutKidsHealth (13)

I.2.2 Carcinogénèse et évolution

Le processus de transformation du tissu normal en tissu cancéreux, appelé **carcinogénèse**, résulte d'une accumulation d'altérations génétiques. Les cellules altérées se multiplient de façon anarchique et échappent aux processus normaux de régulation de la croissance cellulaire. On peut distinguer plusieurs étapes dans la carcinogénèse : l'**initiation**, la **promotion** et la **progression**. Lors de l'initiation, un agent carcinogène provoque des mutations irréversibles de l'ADN d'une cellule, qui se transmettent lors de la

division cellulaire. Cette étape peut durer des années, pendant lesquelles la lésion reste à l'état latent. Lors de la promotion, les cellules se mettent à proliférer de manière excessive. Puis lors de la progression, certaines cellules se développent de manière moins différenciée, perdant les caractéristiques du tissu initial. On parle alors de tumeur maligne *in situ*. De telles tumeurs peuvent devenir **invasives** si la multiplication anarchique des cellules cancéreuses entraîne un envahissement des tissus voisins. On parle enfin de **métastase** si les cellules cancéreuses passent dans le sang ou la lymphe et circulent vers d'autres tissus ou organes.

On distingue classiquement deux phases de croissance du mélanome, une première, radiale confinée à l'épiderme, et une seconde phase de croissance verticale. Bien que les mélanomes apparaissent majoritairement *de novo*, 30 % d'entre eux se développent à partir de nævi existants (7). On retrouve d'ailleurs souvent dans le mélanome des mutations communes à celles observées dans les nævi, telles que la mutation du gène codant pour la protéine *B-rapid accelerated fibrosarcoma* (BRAF) qui joue un rôle central dans la croissance et la survie des cellules (mutation $BRAF^{V600E}$ ²). La mutation du gène codant pour le promoteur TERT impliqué dans le maintien des télomères, fréquente dans les mélanomes, est également retrouvée au sein des nævi dysplasiques. Certaines mutations ne sont en revanche observées que dans le mélanome et non dans les nævi, telle celle du gène *CDKN2A*, un gène suppresseur de tumeur, observée dans les formes familiales de la maladie (14).

1.2.3 Types histologiques

La structure des mélanomes est très variable. On distingue traditionnellement au moins cinq types histologiques de ce cancer.

Le **mélanome à extension superficielle** (*Superficial Spreading Melanoma*, SSM) est le plus fréquent, il représente environ 70 % des mélanomes (8,15). C'est une lésion sous forme de tache pigmentée asymétrique qui s'élargit progressivement. Le SSM est surtout présent au niveau des membres inférieurs chez la femme et du dos chez l'homme, et il survient le plus souvent chez les sujets de 40 à 50 ans.

Le **mélanome nodulaire** (*Nodular Melanoma*, NM) croît d'emblée à la verticale. Il représente 20 % des cas de mélanome (15). Il est plus fréquent sur le tronc et atteint particulièrement les personnes de 50 à 60 ans et les hommes. Ce type de mélanome est plus souvent sujet à l'ulcération et à des saignements.

Le **mélanome sur lentigo malin** (*Lentigo Maligna Melanoma*, LMM) ou mélanose de Dubreuilh touche les individus âgés, principalement sur des zones chroniquement exposées au soleil comme le visage. C'est une lésion plate et irrégulière qui grossit très lentement. Il représente environ 10 à 20 % des mélanomes (15).

Le **mélanome acro-lentigineux** (*Acral-lentiginous Melanoma*, ALM) est le plus rare dans les populations à peau blanche. On le retrouve en proportions plus élevées chez les populations asiatiques ou à peau noire. Au total, il représente moins de 5 % des cas de mélanome (15). Ce type de mélanome apparaît sur la paume des mains, la plante des pieds ou sous les ongles.

Enfin, le **mélanome desmoplastique** (*Desmoplastic Melanoma*, DM) est très rare. Cette lésion est souvent dépigmentée et dure. Elle est associée à la survenue de mélanome sur lentigo malin et apparaît également plutôt sur la tête et le cou des personnes âgées.

² Dans la protéine BRAF, l'acide aminé valine (V) à la position 600 est substitué par l'acide glutamique (E).

1.2.4 Pronostic et classifications

1.2.4.1 Pronostic

Le pronostic d'un mélanome est principalement lié à son épaisseur, ou **indice de Breslow**. Cet indice est inversement associé à la survie du mélanome, comme cela a été montré par Breslow en 1970 à partir de 98 tumeurs (**Figure 4**) et confirmé par de nombreux travaux par la suite (16,17).

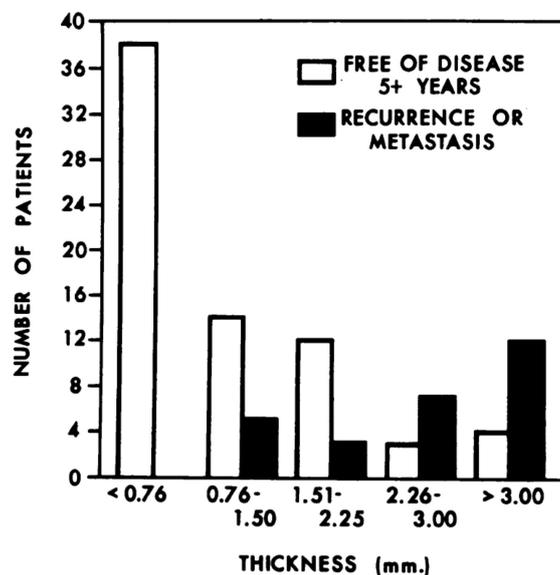


Figure 4. Épaisseur des mélanomes étudiés par Breslow et pronostic associé

Source : Breslow A. 1970 (16)

Une indication légèrement moins puissante du pronostic d'un mélanome est son **indice de Clark**. Cet indice correspond au degré d'invasion de la tumeur ; il est de I pour les tumeurs *in situ* et varie de II à V pour les mélanomes invasifs (18).

L'**ulcération** d'un mélanome a également été associée à un moins bon pronostic (17). Un mélanome est ulcéré lorsque l'épithélium est interrompu sur toute son épaisseur et que le derme et l'hypoderme sont atteints.

D'autres facteurs influencent le pronostic des mélanomes. Il a notamment été montré que le pronostic se dégrade avec l'âge et qu'il est moins bon chez les hommes, pour les mélanomes localisés sur la tête et le cou, avec un taux mitotique³ élevé, ou davantage vascularisés (17).

Pour environ 10 à 35 % des mélanomes, la tumeur régresse partiellement ou totalement de manière spontanée. Ce phénomène est décrit dans les comptes rendus histologiques mais son intérêt en terme de prédiction du pronostic est débattu (19).

³ Nombre de divisions cellulaires par mm².

1.2.4.2 *Classification*

Deux référentiels internationaux permettent de classer les mélanomes : la Classification internationale des maladies (CIM) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et le système TNM établi par l'Union internationale contre le cancer (UICC) et l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC).

1.2.4.2.1 Classification internationale des maladies

La classification internationale des maladies (CIM) contient plus de 14 000 codes uniques pour les traumatismes, les maladies et les causes de décès. Les mélanomes cutanés y sont codés « C43 » dans la 10^{ème} édition. Une 11^{ème} édition est parue en mai 2019, étendue à près de 55 000 codes, mais cette dernière ne sera pas appliquée avant 2022.

Depuis près de 25 ans, une classification complémentaire permet de coder les tumeurs : la CIM pour l'oncologie (CIM-O). Aujourd'hui à sa troisième version (CIM-O-3), ces codes sont largement utilisés dans les registres de cancers et par les laboratoires d'anatomopathologie.

La classification CIM-O est double. Elle code d'une part la topographie du néoplasme, c'est-à-dire son point d'origine, et d'autre part sa morphologie, c'est-à-dire son type et son comportement (bénin ou malin). Le code topographique correspondant à la peau est « C44 ». Des distinctions plus précises sur la localisation anatomique peuvent s'ajouter (

Tableau 1). Les codes morphologiques comportent le préfixe « M » suivi de cinq chiffres. Les quatre premiers chiffres représentent le terme histologique précis (type de tumeur ou de cellule) (**Tableau 2**) et le cinquième correspond au comportement de la tumeur (**Tableau 3**). Un caractère numérique supplémentaire peut être ajouté au code morphologique pour indiquer le grade histopathologique ou le degré de différenciation des cellules.

Tableau 1 - Codes topographiques des tumeurs de la peau selon la CIM-O-3

Code	Localisation (hors muqueuses)
C44.0	Peau de la lèvre
C44.1	Paupière
C44.2	Oreille externe
C44.3	Zone non spécifiée du visage
C44.4	Peau du crâne et du cou
C44.5	Peau du tronc
C44.6	Peau des épaules et membres supérieurs
C44.7	Peau des hanches et membres inférieurs
C44.8	Localisations contiguës de la peau
C44.9	Peau sans autre indication

Tableau 2 - Codes morphologiques des mélanomes cutanés selon la CIM-O-3

Code	Type de mélanome
8720	Mélanome non spécifié
8721	Mélanome nodulaire
8742	Mélanome sur lentigo malin
8743	Mélanome à extension superficielle
8744	Mélanome acral lentigineux
8722, 8723, 8730, 8740, 8741, 8745, 8761, 8770/3, 8771/3, 8772/3, 8773/3 et 8774/3	Autres types de mélanome

Tableau 3 - Code de comportement évolutif selon la CIM-O-3

Code	Comportement de la tumeur
/0	Bénin
/1	Indéterminé
/2	<i>In situ</i>
/3	Malin, siège primitif
/4	Malin, siège métastatique
/9	Malin, indéterminé si primitif ou métastatique

1.2.4.2.2 Système TNM

Le système TNM permet de caractériser le stade du cancer avec la lettre T (Tumeur) pour l'épaisseur de la tumeur, la lettre N (*Node*, ou en français ganglion) pour l'envahissement des ganglions lymphatiques et la lettre M (Métastase) pour la présence de métastases (**Figure 5**). Cette classification peut être déterminée de façon clinique avant la chirurgie (cTNM) ou de façon anatomopathologique après la chirurgie (pTNM) (20).

Classification	Épaisseur (mm)	Ulcération/mitoses
T		
Tis	Mélanome in situ	NA
T1	≤ 1	A: sans ulcération et mitoses < 1/mm ² B: avec ulcération ou mitoses ≥ 1/mm ²
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

Classification clinique*				Classification histologique**				
	T	N	M		T	N	M	
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0	
IA IB	T1a	N0	M0	IA IB	T1a	N0	M0	
	T1b	N0	M0		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	
					T1-4b	N1a	M0	
					T1-4b	N2a	M0	
					T1-4a	N1b	M0	
					T1-4a	N2c	M0	
				IIIB	T1-4b	N1b	M0	
					T1-4b	N2b	M0	
					T1-4b	N2c	M0	
					Tout T	N3	M0	
					IIIC	Tout T	N3	M0
IV	Tout T	Tout N	M1	IV	Tout T	Tout N	M1	

NA: non applicable; 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.

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

Figure 5. Classification TNM du mélanome cutané et correspondance avec le stade

Source : Netgen « Diagnostic histopathologique du mélanome primaire en 2011, et après ? » (21)

La 8^{ème} version du code TNM a été publiée en 2017. Par rapport à la version précédente, plus de précision est apportée dans la charge métastatique ganglionnaire, avec l'ajout d'un niveau N2c « Nodule satellite ou métastase en transit avec une seule métastase ganglionnaire régionale » et N3c « Nodule satellite ou métastase en transit avec deux métastases ganglionnaires régionales ou plus ». Par ailleurs, en termes de métastases, le code M1d a été ajouté pour distinguer les métastases dans le système nerveux central. Enfin, dans les groupements par stades, on peut noter l'apparition du stade IIID (pT4b, N3, M0) auparavant inclus dans le stade IIIC.

1.2.5 Prise en charge

La première prise en charge d'un mélanome est le traitement chirurgical par exérèse de la lésion. Les marges d'exérèse sont variables selon l'épaisseur du mélanome. La Société française de dermatologie recommande des marges latérales de 0,5 cm pour les mélanomes *in situ* et à 2 cm pour les mélanomes de plus de 2 mm d'épaisseur. La chirurgie permet un très bon pronostic si le mélanome est détecté à un stade peu avancé (Figure 6).

Stage	TNM Stage	Pathological Features	5y survival (%)
0	Tis NO MO	—	100
IA	T1a,b NO MO	<1 mm	93
IB	T2a NO MO	1–2 mm no ulcer	89
IIA	T2b NO MO	1–2 mm + ulcer	—
	T3a NO MO	2–3 mm no ulcer	78
IIB	T3b NO MO	3–4 mm + ulcer	65
	T4a	>4 mm no ulcer	—
IIC	T4b NO MO	>4 mm + ulcer	45
IIIA	T1-4a N1a, 2a, MO	Any thickness, microscopic nodal mets	67
IIIB	T4b N1a, 2a, MO	>4 mm + ulcer or	53
	T1-4 N1b, 2b, MO	macroscopic nodal mets <4	
IIIC	any T N3 MO	4+ lymph nodes or matted lymph nodes	26

Figure 6. Estimation du taux de survie à 5 ans des patients avec un mélanome cutané selon le stade TNM

Source : Duncan et al. 2009 (22)

Lorsque des métastases se sont développées dans d'autres organes, la chirurgie n'est plus efficace et des thérapies sont mises en place. Aujourd'hui, l'arsenal thérapeutique contre le mélanome est vaste et repose sur plusieurs mécanismes (23) :

- Les **thérapies ciblées** telles celles utilisant le vemurafenib ou le dabrafenib : elles s'adressent aux patients dont la tumeur porte une mutation $BRAF^{V600}$ altérant la croissance cellulaire. Des molécules anti-BRAF ou anti-MEK inhibent de manière sélective l'activité de ces enzymes.
- L'**immunothérapie** avec l'ipilimumab, le nivolumab ou le pembrolizumab : le système immunitaire joue un rôle essentiel dans le contrôle des tumeurs car il détruit les cellules cancéreuses. Cependant, ces dernières peuvent se lier à certains récepteurs à la surface des cellules immunitaires et empêcher leur action. Lors de l'immunothérapie, l'administration d'anticorps bloque les récepteurs sur lesquels se liaient les cellules cancéreuses, ce qui rétablit l'action du système immunitaire sur la tumeur. Ces thérapies sont données en première ligne en l'absence de mutation $BRAF^{V600}$ et en deuxième ligne après les thérapies ciblées en cas de mutation $BRAF^{V600}$.
- La **chimiothérapie cytotoxique** comme la dacarbazine, la fotemustine ou le temozolomide : la chimiothérapie présente une toxicité pour tout un ensemble de constituants cellulaires notamment l'ADN, des protéines du cytoplasme impliquées dans la réplication de l'ADN et les mitochondries. La toxicité ne cible pas spécifiquement les cellules cancéreuses, mais ces dernières sont plus sensibles au traitement car leur multiplication cellulaire est plus rapide que celle des cellules bénignes.

I.3 Épidémiologie du mélanome

Le mélanome est le cancer de la peau avec le plus faible taux de survie et son incidence a considérablement augmenté ces dernières décennies (24). Cette partie décrit les taux d'incidence et de mortalité du mélanome dans le monde, en Europe et en France. Dans la perspective d'une réflexion sur l'influence des hormones sur le risque de mélanome, les différences épidémiologiques observées selon le sexe seront discutées.

I.3.1 Le mélanome dans le monde

I.3.1.1 Incidence

I.3.1.1.1 Disparités géographiques

En 2018, 288 000 nouveaux cas de mélanomes ont été rapportés dans le monde, dont 151 000 cas chez les hommes et 137 000 chez les femmes (25,26).

La répartition géographique de l'incidence du mélanome est très hétérogène (**Figure 7**). L'incidence⁴ la plus importante est observée parmi les populations caucasiennes, avec plus de 30 nouveaux cas pour 100 000 habitants en Australie et Nouvelle-Zélande, près de 13/100 000 aux États-Unis et au Canada et un taux moyen de 11/100 000 en Europe (27). Les Caucasiens sont particulièrement affectés par le mélanome car la photo-protection de leur peau claire contenant peu de mélanine est moindre. En revanche, les taux les plus faibles sont observés en Afrique du Nord, en Asie de l'Est, du Sud-Est et au Sud de l'Asie Centrale, avec moins de 0,5 cas/100 000 habitants (25).

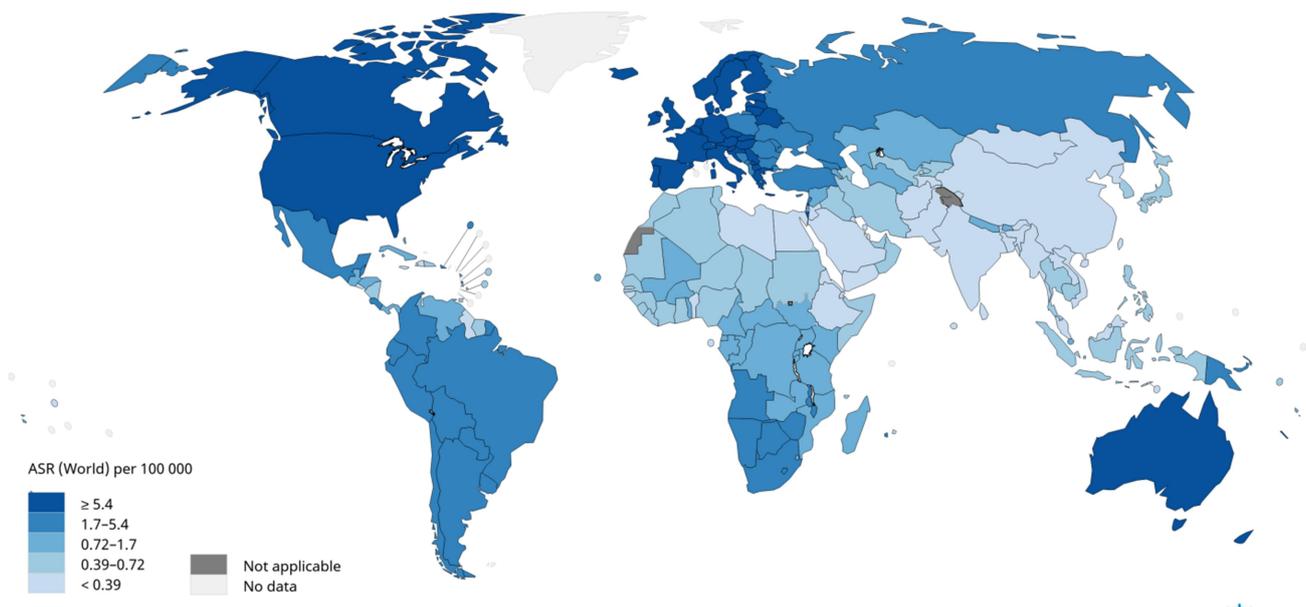


Figure 7. Taux d'incidence du mélanome cutané en 2018

Source : Globocan 2018

⁴ Les données d'incidence décrites dans cette partie correspondent à des taux standardisés sur l'âge (population mondiale en référence) pour 100 000 habitants par an.

Au sein des populations caucasiennes, on constate que l'incidence suit généralement un gradient inverse à la latitude (27), les taux étant plus élevés dans les régions les plus proches de l'équateur, comme cela est observé en Océanie (28) et en Amérique du Nord (29). En revanche, en Europe un gradient inverse est observé, les taux d'incidence étant plus élevés au Nord (cf. I.3.2.1).

I.3.1.1.2 Âge et sexe

L'incidence du mélanome augmente avec l'âge (**Figure 8**) (25,27). Celle-ci est néanmoins non négligeable chez les adolescents et les jeunes adultes. Le mélanome se situe en effet au 9^{ème} rang des cancers les plus fréquents chez les femmes de 15 à 29 ans, représentant 2,5 % des nouveaux cas de cancer ; et au 13^{ème} rang chez les hommes de cette tranche d'âge, représentant 1,9 % des nouveaux cancers (25).

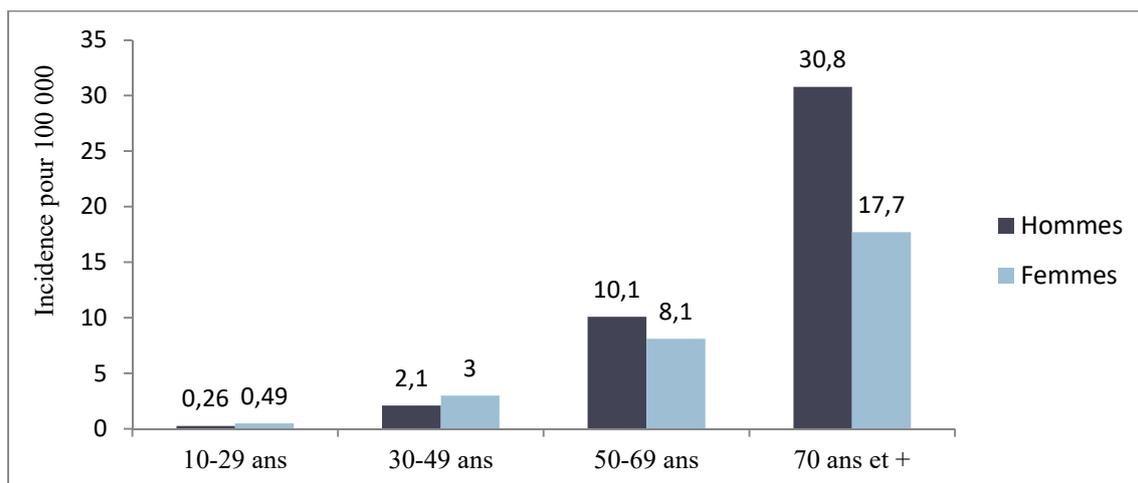


Figure 8. Taux d'incidence du mélanome standardisé sur l'âge dans le monde en 2018

Source : Globocan 2018 (25)

Par ailleurs, de manière générale dans le monde, l'incidence du mélanome est plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Selon les estimations du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) en 2018, l'incidence était en effet de 3,5 nouveaux cas pour 100 000 habitants chez les hommes contre 2,9 pour 100 000 chez les femmes (26). Cependant, cette tendance n'est pas homogène et diffère selon les régions. Si l'incidence est plus élevée chez les hommes que chez les femmes en Australie et Nouvelle-Zélande, en Amérique du Nord, et en Europe Centrale, du Sud et de l'Est, celle-ci est plus élevée chez les femmes en Europe de l'Ouest et du Nord (**Figure 9**) (25).

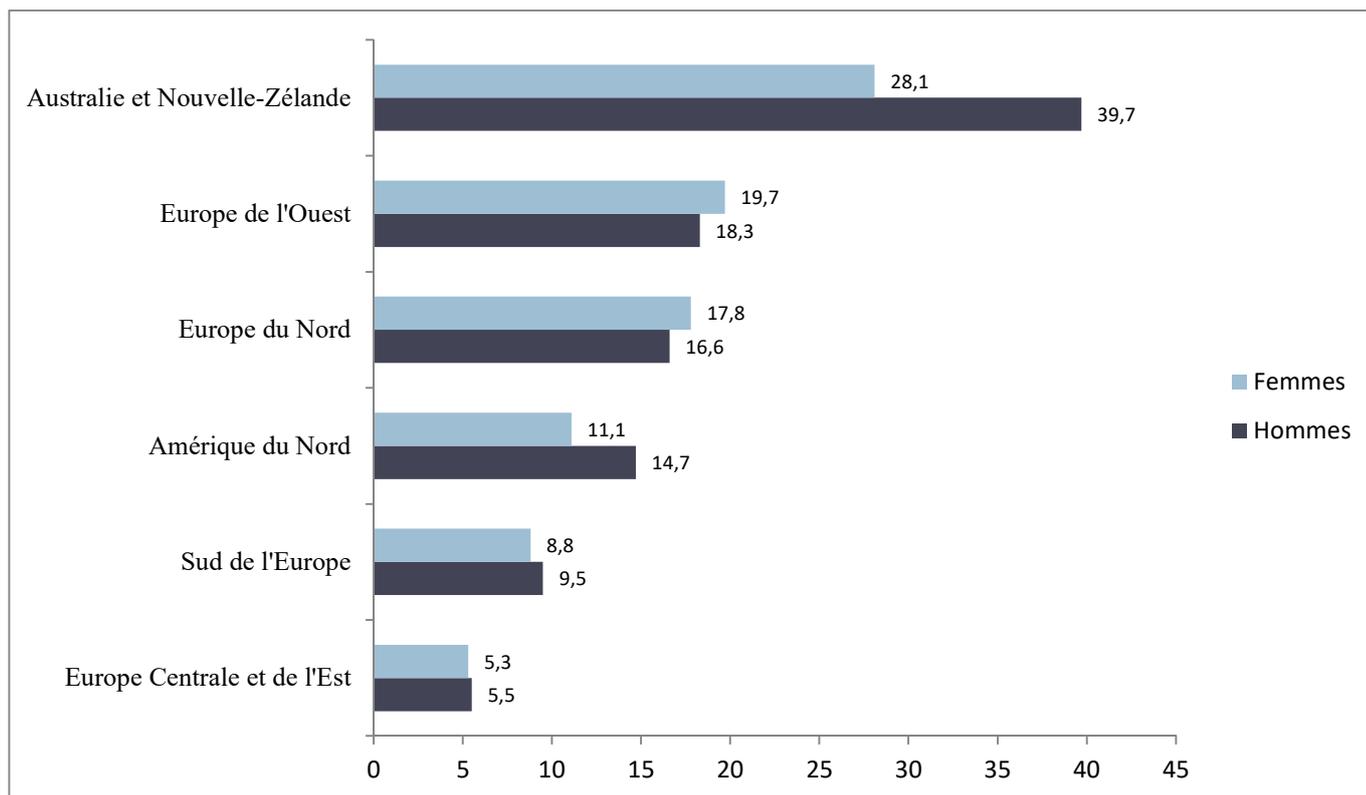


Figure 9. Incidence du mélanome (pour 100 000) standardisée sur l'âge de la population mondiale, en 2018

Source : réalisé à partir des données du Globocan 2018 (25)

La différence entre les sexes évolue avec l'âge (27). Dans le monde, l'incidence du mélanome est plus élevée chez les femmes que chez les hommes pour les jeunes adultes, mais le ratio s'inverse à des âges plus avancés (**Figure 8**). En observant l'évolution de l'incidence dans une sélection de pays situés dans les régions où l'incidence du mélanome est la plus forte, c'est-à-dire en Océanie, en Amérique du Nord ainsi qu'en Europe de l'Ouest et du Nord, on constate que le ratio s'inverse systématiquement entre 40 et 60 ans (**Figure 10**) (25).

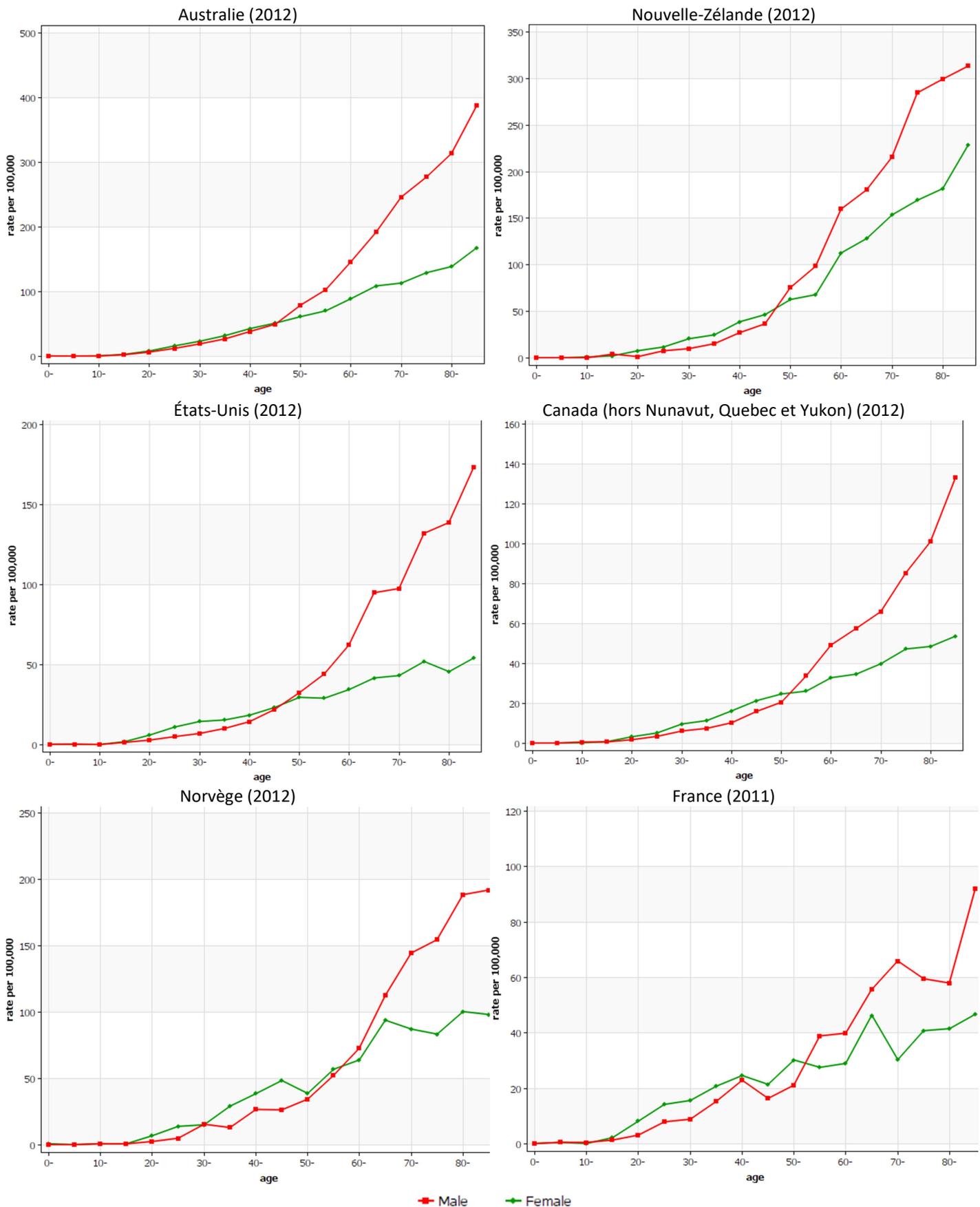


Figure 10. Évolution de l'incidence du mélanome selon l'âge chez les hommes et les femmes

Source : Globocan CI5-XI. CIRC - 1.3.2019 (25).

I.3.1.1.3 Caractéristiques des tumeurs

Le type de mélanome le plus fréquent dans le monde est le mélanome à extension superficielle (~70 %), suivi des mélanomes nodulaires et sur lentigo malin (~10-20 %), le mélanome acro-lentigineux étant beaucoup plus rare (< 5 %) (cf. I.2.3). Cependant, au sein des populations à peaux plus foncées, ce dernier type est beaucoup plus fréquent, représentant jusqu'à 70 % des mélanomes (30,31).

La localisation la plus fréquente des mélanomes parmi les populations caucasiennes est le tronc chez l'homme et les membres inférieurs chez la femme : sur des données issues de 37 registres de cancer, la proportion de mélanomes localisés sur le tronc était de 42,8 % chez les hommes et seulement de 26 % chez les femmes, alors qu'à l'inverse, la proportion de mélanomes sur les membres inférieurs était de 18,4 % chez les hommes et de 42,4 % chez les femmes (32). Par ailleurs, la distribution anatomique des tumeurs diffère selon l'âge : avant l'âge de 50 ans, la densité du mélanome (taux de mélanome par rapport à la surface de la peau) est plus élevée sur le tronc, alors qu'elle est plus élevée sur des zones chroniquement exposées au soleil comme la tête et le cou après 50 ans (33).

I.3.1.1.4 Évolution de l'incidence

Depuis les années 1970, l'incidence du mélanome a fortement augmenté parmi les populations de peau blanche, plus que celle de tout autre cancer (27). Selon les pays, cette augmentation est estimée entre 3 et 7 % par an (34), et on peut constater qu'elle est plus forte chez les hommes que chez les femmes (**Figure 11**) (24).

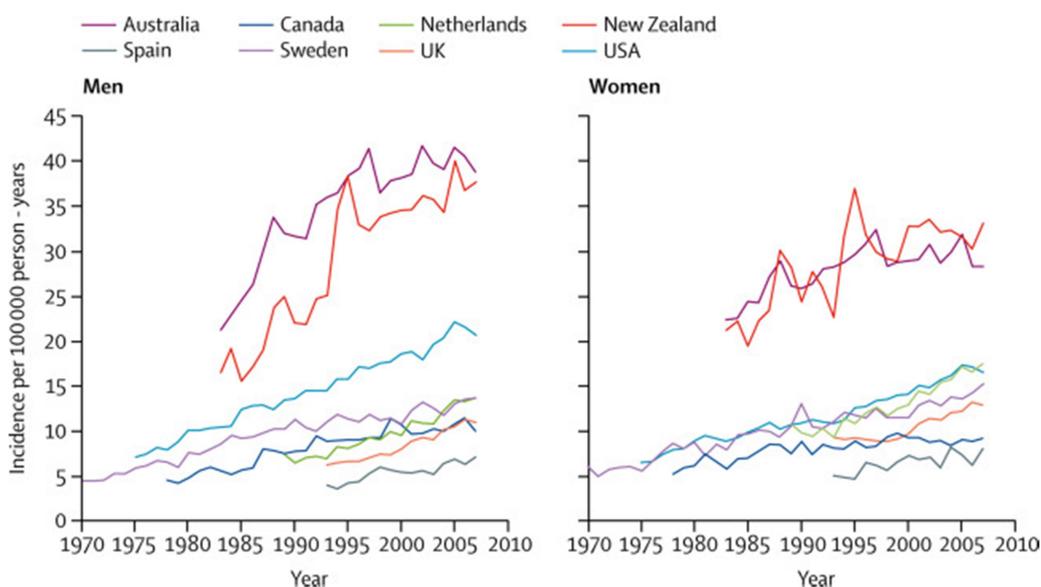


Figure 11. Évolution des taux d'incidence standardisée sur l'âge de 1970 à 2007

Source : Schadendorf et al. 2018 (24). La population de référence est la population mondiale.

Les tendances les plus récentes montrent que l'incidence continue d'augmenter chez les Caucasiens américains, au Canada, au Royaume-Uni, en Suède et en Norvège, à des taux de 1,7 %, 1,9 %, 2,7 %, 4,8 % et 4,5 % par an, respectivement (**Figure 12**) (35,36). En revanche, l'incidence est stable depuis 2002 en Australie et depuis 2011 au Danemark ; et elle baisse de 1,3 % par an depuis 2008 en Nouvelle-Zélande (**Figure 12**). Ces dernières évolutions correspondent à une stabilisation des taux de mélanome chez les individus de moins de 60 ans en Australie, de moins de 40 ans au Danemark, et chez toutes les classes d'âge en Nouvelle-Zélande (35).

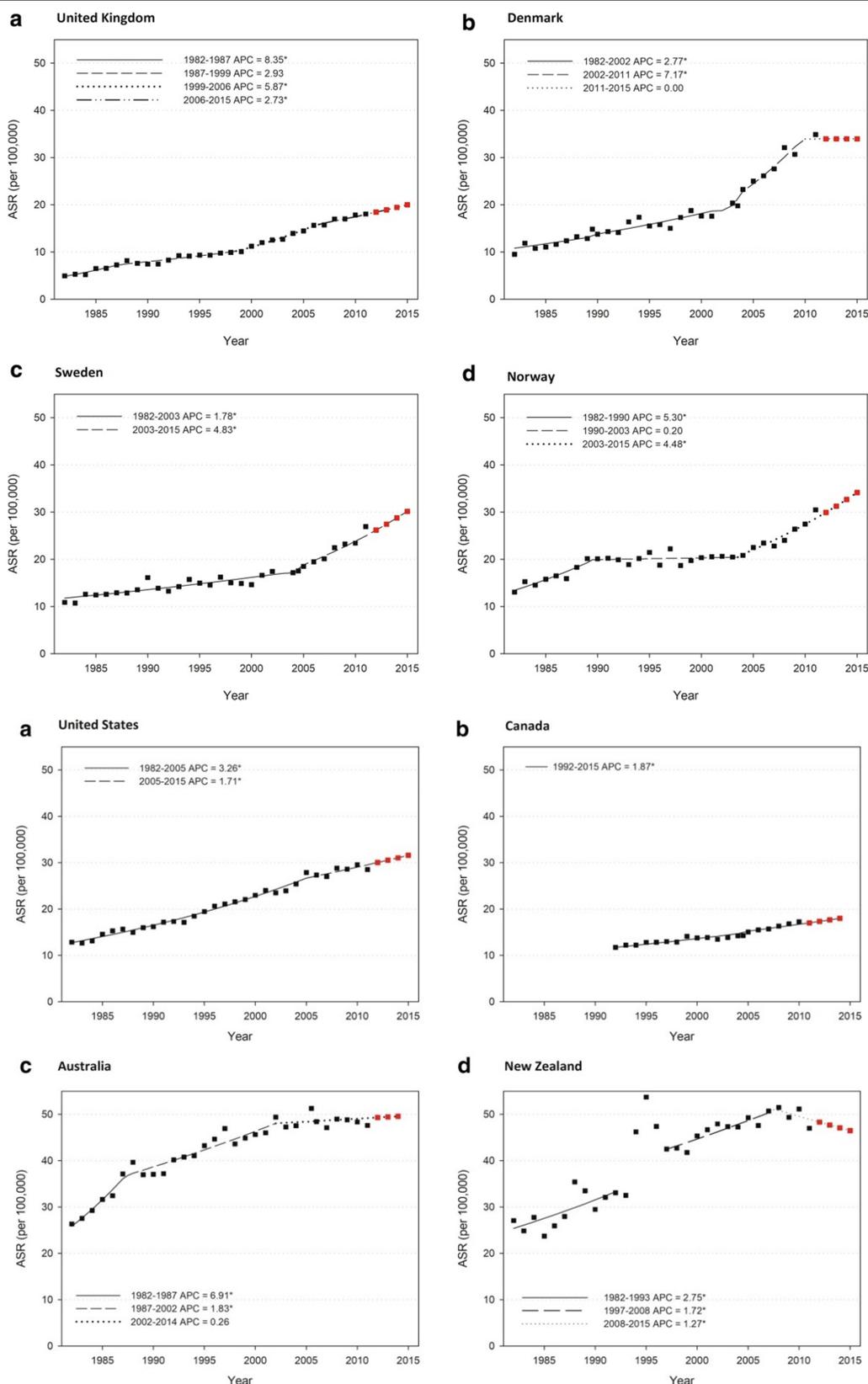


Figure 12. Évolution de l'incidence du mélanome dans huit pays industrialisés

Source : Olsen et al. 2019 (35)

L'incidence du mélanome reste stable chez les populations à peaux plus foncées, comme cela a été montré chez les hommes et les femmes en Chine, en Amérique du Sud, en Inde, en Afrique et chez les Afro-américains (37).

I.3.1.2 *Mortalité*

Selon les estimations du CIRC, le mélanome est responsable de 60 712 décès dans le monde en 2018, 34 831 hommes et 25 881 femmes.

I.3.1.2.1 Disparités géographiques

Tout comme l'incidence, les taux de mortalité varient fortement selon la zone géographique (**Figure 13**). En 2012, les taux de mortalité liés au mélanome standardisés sur l'âge étaient de 0,1/100 000 en Asie du Sud Est, 1,5/100 000 en Europe et de plus de 4/100 000 en Australie et Nouvelle-Zélande (24).

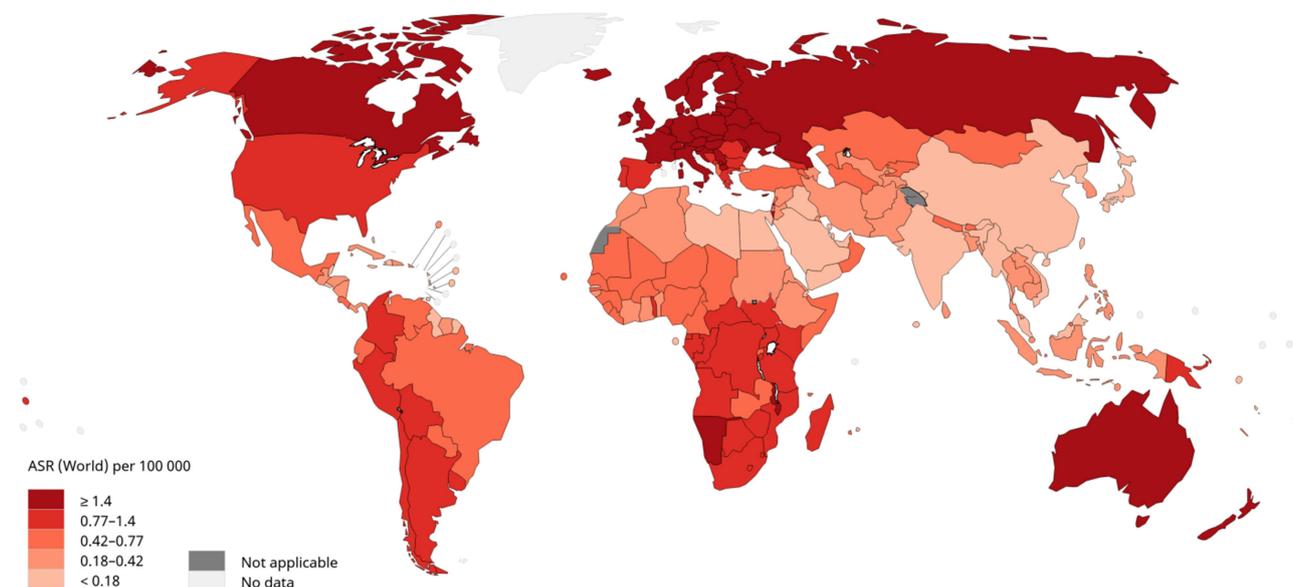


Figure 13. Taux de mortalité du mélanome cutané en 2018

Source : Globocan 2018 (25)

I.3.1.2.2 Âge et sexe

La mortalité après mélanome augmente avec l'âge du patient, les taux étant plus élevés chez les patients au-delà de 70 ans (**Figure 14**) (27).

La mortalité liée au mélanome varie également selon le sexe et on compte dans le monde une plus grande mortalité chez les hommes que chez les femmes : en 2018, les taux de mortalité standardisés sur l'âge chez les femmes étaient estimés à 0,5 pour 100 000 habitants/an, contre 0,8 pour 100 000 habitants/an chez les hommes (25). Cette prédominance des taux de mortalité après mélanome chez les hommes par rapport à ceux des femmes s'observe dans toutes les régions du monde et à tout âge (**Figure 14**).

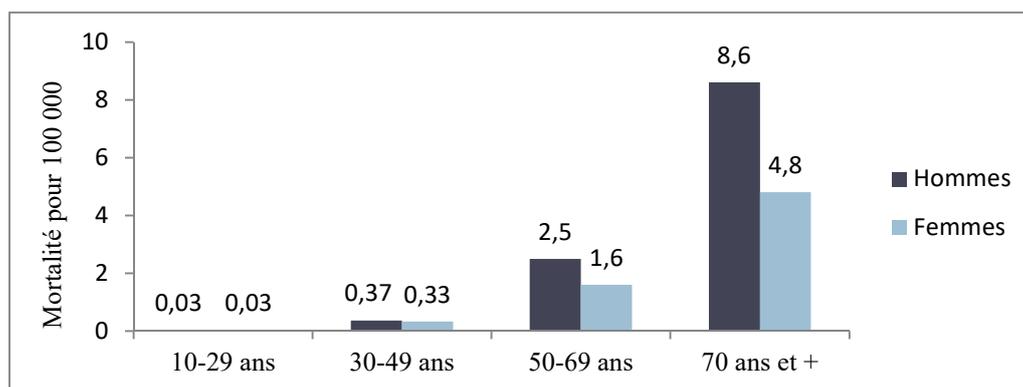


Figure 14. Taux de mortalité du mélanome standardisés sur l'âge dans le monde en 2018

Source : Globocan 2018 (25)

I.3.1.2.3 Évolution de la mortalité

On observe une augmentation des taux de mortalités du mélanome, bien que celle-ci soit moindre par rapport à l'augmentation de l'incidence. Ces taux ont en effet augmenté entre 1955 et 2010 en Océanie, en Amérique du Nord et en Europe, indépendamment du vieillissement de la population (38). Néanmoins, on peut noter que les tendances sont plus fortes chez les hommes que chez les femmes, et qu'elles se sont généralement significativement ralenties voire inversées depuis les années 1985-1990 (38). En Océanie, l'évolution du taux de mortalité est passée de +3 % par an à +0,2 % chez les hommes, et de +1,7 % à -0,5 % chez les femmes. En Amérique du Nord, il est passé de +3 % à -0,3 % chez les hommes et de +1,7 % à -0,6 % chez les femmes. Dans le Nord de l'Europe, la tendance de +5,7 % chez les hommes et +5,4 % chez les femmes a connu un ralentissement mais reste à +2,3 % chez les hommes et +1,5 % chez les femmes. De même en Europe centrale, elle reste à +1,3 % par an chez les hommes. Elle est en revanche passée à -0,4 % chez les femmes. Enfin, dans le Sud de l'Europe, l'évolution du taux de mortalité est passée de +6,3 % à +0,9 % chez les hommes et de +5,3 % à +0,4 % chez les femmes.

En distinguant les évolutions selon l'âge, on peut constater qu'en Océanie, en Amérique du Nord et en Europe, la mortalité est en augmentation continue chez les individus de 70 ans et plus, mais que les individus de 50-69 ans connaissent un ralentissement voire une stabilisation des taux de mortalité, et que les taux sont en déclin pour les individus de moins de 50 ans (38), selon un schéma similaire à celui présenté pour l'Europe du Nord (**Figure 15**).

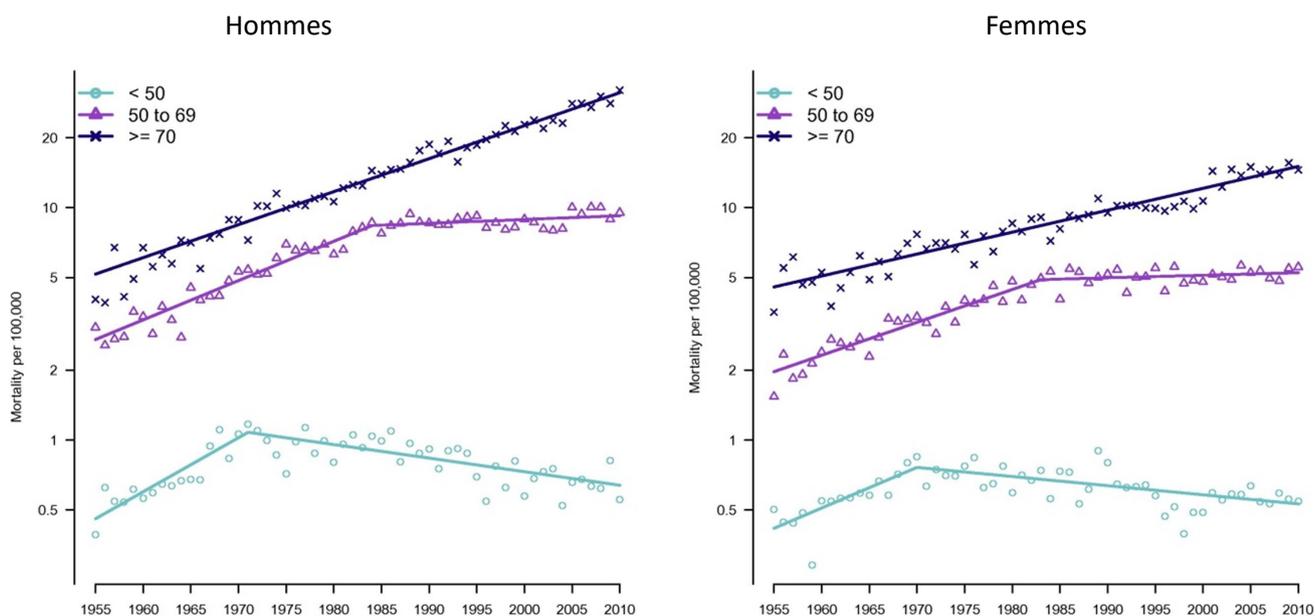


Figure 15. Évolution des taux de mortalité entre 1955 et 2010 en Europe du Nord selon les tranches d'âge : < 50 ans, 50-69 ans et ≥ 70 ans

Source : Autier et al. 2015 (38). L'Europe du Nord correspond ici au Danemark, à la Finlande, à l'Islande, à la Norvège et à la Suède

1.3.1.2.4 Survie

Dans les régions les plus touchées par le mélanome (Océanie, Amérique du Nord et Europe), la survie après mélanome est globalement assez élevée, et systématiquement plus élevée chez les femmes que chez les hommes. En effet, il a été estimé que la survie à 5 ans des patients atteints de mélanome était de 92,2 % aux États-Unis entre 1995 et 2015 (90,4 % chez les hommes et 94,6 % chez les femmes) (39), de 91 % en Australie entre 2011 et 2015 (89 % chez les hommes et 94 % chez les femmes) (40), et de 83 % sur l'ensemble de l'Europe entre 1999 et 2007 (79,2 % chez les hommes et 86,6 % chez les femmes) (41).

On peut noter que ces chiffres ne reflètent pas forcément une réalité homogène au sein des populations. Il a été montré par exemple aux États-Unis que la survie après mélanome à 5 ans était plus faible chez les Afro-américains que chez les Caucasiens, y compris après prise en compte du stade au diagnostic et du site de la tumeur. Ces différences observées selon l'origine ethnique seraient expliquées par la présence d'inégalités socio-économiques, déterminantes dans la survie (42).

1.3.1.3 Tendances d'incidence et de mortalité : quelles explications ?

L'incidence du mélanome et sa mortalité associée ont augmenté ces dernières années, et ces évolutions pourraient refléter un effet période ou un effet cohorte. L'effet période correspond à des changements responsables de modifications des taux d'incidence ou de mortalité du mélanome à une période donnée dans le temps, pour toute la population, au sein de toutes les classes d'âge. Au contraire, un effet cohorte, également appelé effet générationnel, reflète des changements de taux de mortalité ou d'incidence entre les générations successives.

Il est aujourd'hui clairement démontré que l'effet cohorte joue un rôle majeur dans l'évolution des tendances épidémiologiques du mélanome dans le monde (38,43). En ce qui concerne l'évolution de la

mortalité, l'influence d'un effet cohorte a été mis en évidence dans une étude comparant les risques de décéder du mélanome selon l'année de naissance dans un modèle âge-période-cohorte (38). Le risque de décéder d'un mélanome était minimal pour les hommes et les femmes nés avant 1880 (**Figure 16**). Il était ensuite croissant avec les générations successives, atteignant un pic pour les hommes nés en 1940 en Océanie, en 1943 en Amérique du Nord, en 1942 en Europe du Nord, en 1948 en Europe de l'Ouest et en 1957 en Europe Centrale. Pour les générations nées les années suivantes, le risque de décéder d'un mélanome diminuait graduellement. Chez les femmes, les tendances entre les générations étaient similaires à celles des hommes, les pics de risque étant atteints pour les femmes nées en 1936 en Océanie, en 1938 en Amérique du Nord, en 1941 en Europe du Nord, en 1948 en Europe de l'Ouest et en 1957 en Europe Centrale. Dans le sud de l'Europe, les années de naissance après lesquelles le risque de décéder d'un mélanome diminue n'ont pas encore été atteintes. Néanmoins, une baisse de mortalité chez les femmes de moins de 50 ans y a été observée récemment (38).

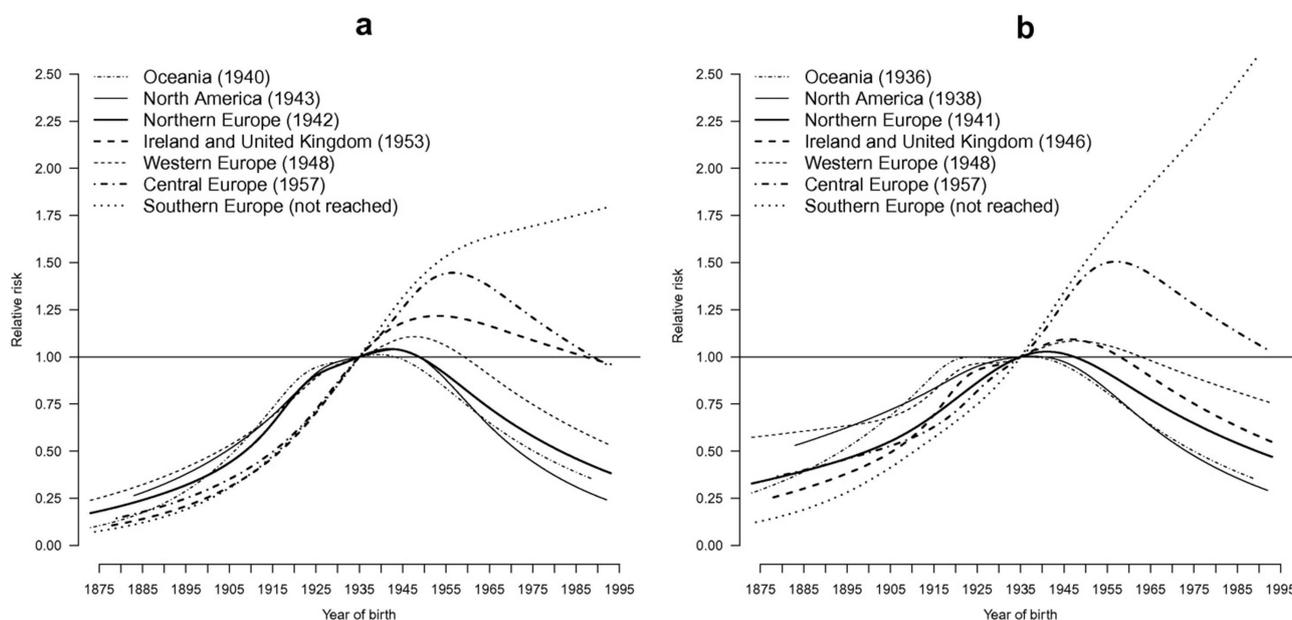


Figure 16. Risque de décéder d'un mélanome chez les individus nés une année de naissance donnée par rapport à une année de référence (1935)

Source : Autier et al. 2015 (38). a) chez les hommes, b) chez les femmes. L'année de référence a été fixée arbitrairement. A titre d'exemple, le graphe peut s'interpréter de la manière suivante : un homme né en 1885 avait quatre fois moins de chance de décéder d'un mélanome qu'un homme né en 1935.

Il a été suggéré que cette évolution des mélanomes mortels suivrait celle de l'exposition aux UV pendant l'enfance des générations successives (38). En effet, l'exposition aux UV a été déterminée par les modifications de l'environnement socio-économique au fil des générations, notamment la mode du bronzage dans les années 1930, le nombre croissant de jours de vacances dans des destinations ensoleillées, la mode des vêtements moins couvrants (43). L'inversion de la tendance de la mortalité liée au mélanome dans les générations plus récentes pourrait correspondre à la prise de conscience dans les années 1970-1980 des risques de l'exposition aux UV pendant l'enfance (38), ainsi qu'à l'amélioration de la prévention primaire et de l'évolution des modes de vie, avec plus de temps passé à l'intérieur (36).

Par ailleurs, l'incidence du mélanome ne suit pas toujours une trajectoire parallèle à la mortalité, et de manière générale, l'augmentation de l'incidence est supérieure à celle de la mortalité. De plus, le nombre de biopsies réalisées a augmenté et le pourcentage de mélanomes diagnostiqués à l'état *in situ*, avec un

meilleur pronostic, est élevé (27). Il a donc été suggéré que la progression de l'incidence soit en partie due à l'amélioration des techniques de dépistage et/ou aux surdiagnostics (44–48).

Cependant, le dépistage ne peut à lui seul expliquer la forte augmentation de l'incidence du mélanome (49). En effet, en Australie, l'incidence des tumeurs épaisses (> 4mm) a également augmenté sur la période 1990-2006 (28) et aux États-Unis, l'incidence des mélanomes de toutes les épaisseurs a augmenté sur la période 1989-2009 (50), de même qu'en Europe sur la période 1995-2012 (51).

On peut également considérer les migrations de populations dans l'interprétation des tendances récentes (35,52). La proportion de migrants issus d'Asie et d'Afrique a augmenté en Suède, en Norvège, en Australie et en Nouvelle-Zélande entre 2010 et 2015 (35). Ces populations migrantes ont des profils moins à risque de mélanome que les populations caucasiennes, et pourraient contribuer à la stabilisation de l'incidence du mélanome en Australie et en Nouvelle-Zélande. Cependant, elles ne semblent pas avoir affecté la tendance croissante de l'incidence en Suède et en Norvège, et elles ne peuvent suffire à expliquer la stabilisation observée au Danemark (35).

1.3.2 Le mélanome en Europe

1.3.2.1 Incidence

Au sein de l'Europe, l'incidence du mélanome est très variable. Les taux les plus faibles, inférieurs à 5/100 000, s'observent dans le sud de l'Europe (Albanie, Monténégro, Bosnie-Herzégovine, Chypre) et en Europe de l'Est (Roumanie, Bulgarie, Moldavie). Les taux d'incidence les plus élevés, de plus de 20/100 000, sont observés dans les pays du nord de l'Europe (Norvège, Danemark, Suède), aux Pays-Bas, en Allemagne et en Suisse (25).

Une des raisons de ces disparités observées selon les pays en Europe est la variation des types de peau (globalement plus foncée et donc moins sensible au soleil en Europe de l'Est) et du niveau d'exposition solaire récréationnelle lors de loisirs en extérieur ou de séjours en lieux ensoleillés (plus élevé dans le nord et l'ouest de l'Europe) (43). Le signalement incomplet du mélanome et le manque de diagnostic précoce dans certains pays au sud et à l'est de l'Europe peuvent également expliquer des disparités d'incidence (53).

L'incidence du mélanome est plus élevée chez les femmes que chez les hommes en Europe du Nord et de l'Ouest (25). Cette prédominance chez les femmes s'observe également dans certains pays du sud de l'Europe (Slovénie, Malte, Grèce, Espagne).

Néanmoins, à partir des données de registres recensées par le CIRC, on constate dans toutes les régions une évolution similaire du rapport entre les sexes selon l'âge : l'incidence est plus élevée chez les femmes jeunes, puis elle devient plus élevée chez les hommes entre 45 et 65 ans (45-49 pour la Slovaquie, l'Italie, Chypre, la Bulgarie et l'Autriche ; 50-54 pour la Slovénie, les Pays-Bas, l'Allemagne, l'Estonie, la République tchèque et la Croatie ; 55-59 pour l'Angleterre, l'Écosse, la Suisse et le Danemark ; et 60-64 pour l'Espagne, la Pologne, la Lituanie et l'Irlande) (25). En France, le ratio hommes-femmes s'inverse également dans cette tranche d'âge (cf. 1.3.3.2). En cohérence avec ces observations, l'âge moyen au diagnostic en Europe est plus élevé chez les hommes que chez les femmes (61 vs 56 ans) (51).

De manière générale, l'incidence du mélanome a augmenté partout en Europe sur les dernières décennies (**Figure 17**) (25).

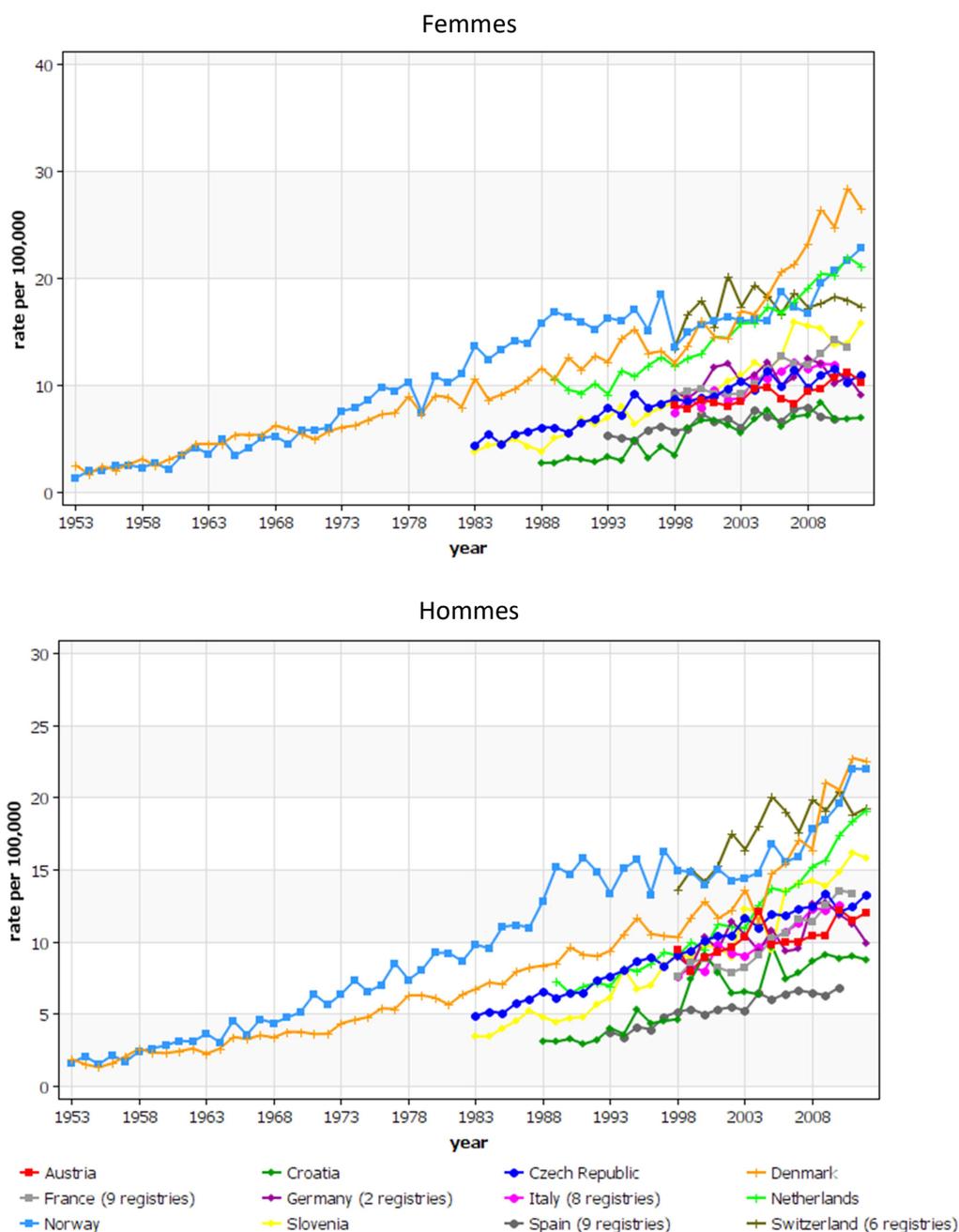


Figure 17. Évolution de l'incidence du mélanome observée par les registres européens

Source : Globocan CI5-XI. CIRC - 1.3.2019

En distinguant les mélanomes selon leur comportement et leur épaisseur, les données européennes montrent que l'incidence des tumeurs *in situ* a fortement augmenté entre 1995 et 2012 (**Figure 18**), de 7,7 % chez les hommes et de 6,2 % chez les femmes (51). Les tumeurs invasives ont également connu une augmentation de leur incidence sur cette période, de +4 % par an chez les hommes et de +3 % chez les femmes. Cette augmentation pour les tumeurs invasives semble être portée par celle des tumeurs fines (≤ 1 mm), de +10 % par an chez les hommes et de +8,3 % chez les femmes. Néanmoins, les tumeurs invasives épaisses étaient également en augmentation, malgré un ralentissement depuis 2001, passant de +10 % à +6 % chez les hommes, et de +12 % à +4,3 % chez les femmes (51).

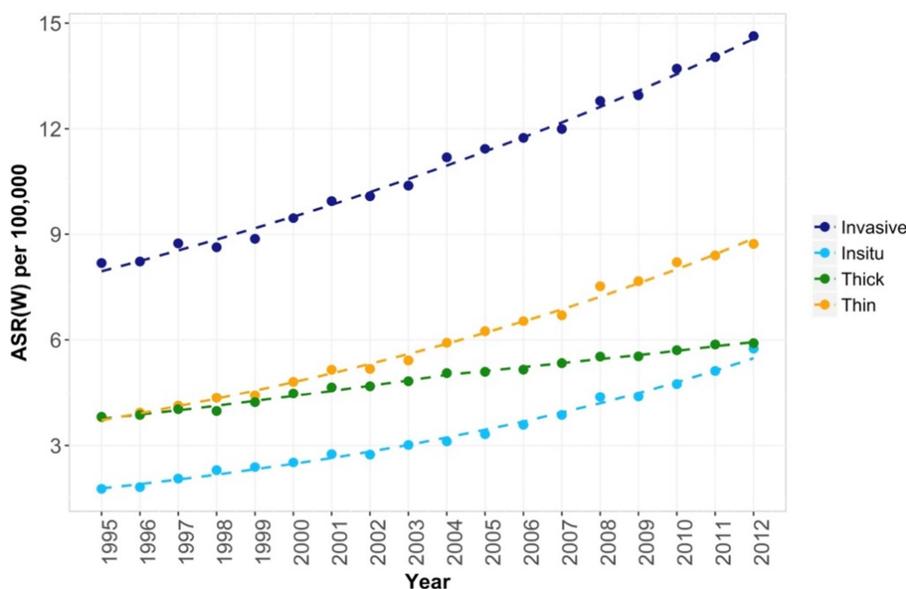


Figure 18. Évolution de l’incidence des mélanomes entre 1995 et 2012 en Europe, pour les tumeurs in situ et invasives (fines ≤ 1 mm et épaisses > 1 mm)

Source : Sacchetto et al. 2018 (51)

Concernant les types et sites de mélanome, la progression a été la plus forte pour les SSM, le type prédominant ; et pour les mélanomes situés sur les membres et le tronc (**Figure 19**) (51). On peut noter que bien que la distribution anatomique des tumeurs diffère selon les sexes (43 % des mélanomes sont situés sur le tronc chez les hommes et 57 % sur les membres supérieurs ou inférieurs chez les femmes), les tendances d’évolution par type et site étaient similaires entre les hommes et les femmes (51).

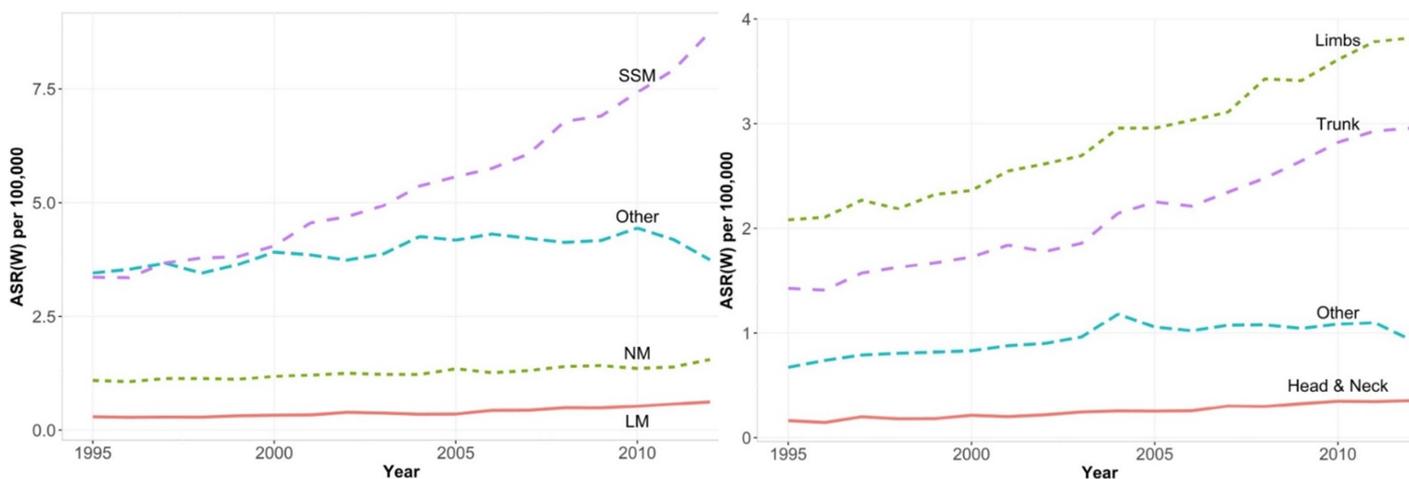


Figure 19. Évolution de l’incidence des mélanomes par type et par site entre 1995 et 2012 en Europe

Source : Sacchetto et al. 2018 (51)

1.3.2.2 Mortalité

De même que pour l’incidence, les taux de mortalité varient au sein de l’Europe, de 0,53/100 000 en Albanie à 3,5/100 000 en Norvège (25).

La mortalité évolue beaucoup plus lentement que l'incidence (51). Les taux sont en augmentation dans le nord de l'Europe (+5,4 % en Islande, +3,4 % en Irlande et +1,6 % en Norvège). L'Europe de l'Ouest, les Pays-Bas et la Belgique connaissent de légères augmentations (+2,1 % et +1 % respectivement), et dans le sud et l'est de l'Europe, la mortalité augmente uniquement en Slovaquie (+2 %).

Les hommes ont des taux de mortalité plus élevés que les femmes, mais les tendances étaient généralement parallèles entre les sexes, sauf en Irlande, au Royaume-Uni, en Allemagne et en Slovaquie, où la hausse était plus importante chez les hommes (51).

On peut noter que l'évolution de la mortalité est inégale selon l'âge. La classe des 70 ans et plus continue à subir une augmentation de la mortalité (cf. I.3.1.2.3).

I.3.2.3 *Survie*

Au sein de l'Europe, les plus forts taux de survie s'observent au nord de l'Europe (88 %) ; ils sont légèrement plus faibles en Irlande et au Royaume-Uni (86 %) et au sud de l'Europe (83 %). Les taux les plus bas s'observent en Europe de l'Est (74 %), malgré une grande amélioration sur la période 1999-2007 (**Figure 20**) (41). Sur cette période, la survie déclinait globalement avec l'âge, et pour chaque classe d'âge et région d'Europe, elle était plus élevée chez les femmes que chez les hommes.

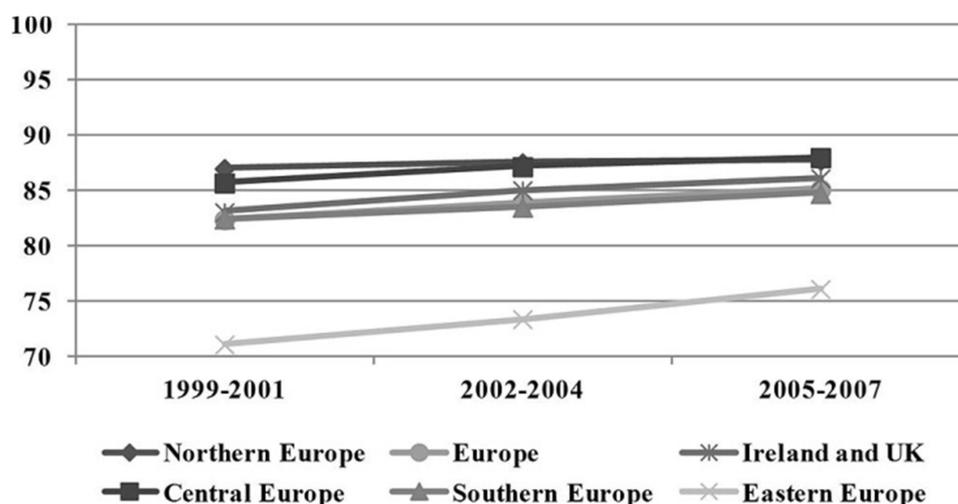


Figure 20. Évolution de la survie à 5 ans au mélanome de 1999 à 2007, standardisée sur l'âge

Source : Crocetti et al. 2015 (41)

I.3.3 *Le mélanome en France*

Les taux d'incidence et de mortalité en France sont assez semblables aux moyennes européennes.

I.3.3.1 *Sources de données*

En France, la surveillance des cancers est effectuée par une collaboration entre le réseau des registres France cancer incidence et mortalité (Francim), le service de biostatistique des Hospices civils de Lyon (HCL), Santé publique France et l'Institut national du cancer (INCa). Cette collaboration a été initiée par le Plan cancer 2009-2013 et se poursuit aujourd'hui avec le troisième plan cancer 2014-2019. Les registres français de cancer couvrent selon les types de 16 à 20 % de la population française (~14 % pour le mélanome (54)). Lorsque les données sont fournies sur l'ensemble du territoire dans les rapports de l'INCa, les estimations utilisent également les données de mortalité (55).

1.3.3.2 *Incidence*

En France métropolitaine, 15 404 nouveaux cas de mélanome ont été estimés pour l’année 2017, dont 8 061 hommes (soit un taux standardisé de 14,9/100 000) et 7 343 femmes (soit un taux standardisé de 13,6/100 000) (56), ce qui représente respectivement 3,8 % et 4,0 % de l’ensemble des cas de cancers incidents masculins et féminins. Aucune variation majeure n’a été observée entre les régions françaises.

En cohérence avec ce qui est observé dans d’autres pays, l’incidence du mélanome augmente avec l’âge et elle est plus élevée chez les femmes que chez les hommes jusqu’à 55 ans environ ; au-delà, le rapport s’inverse (**Figure 21**) (57). L’âge médian au diagnostic est d’ailleurs plus élevé chez les hommes que chez les femmes (64 et 61 ans, respectivement) (56). On peut également noter que les tumeurs sont surtout localisées sur le tronc chez les hommes (42 %) et sur les membres inférieurs chez les femmes (39 %) (58).

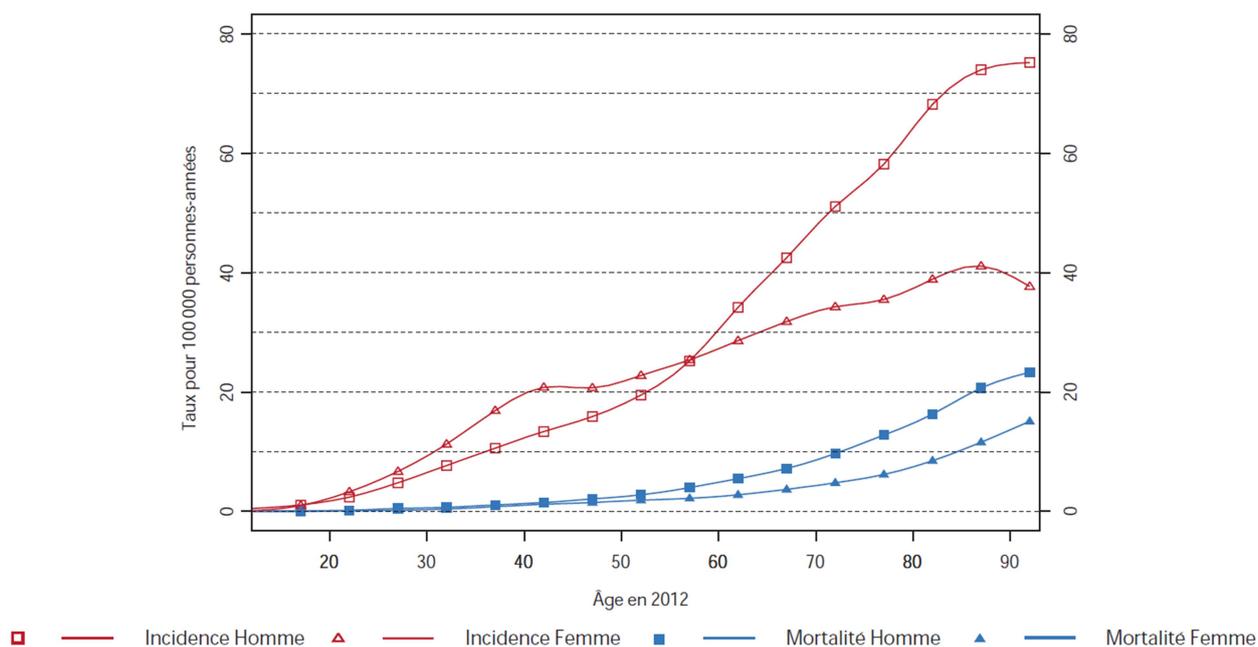


Figure 21. Incidence et mortalité par mélanome cutané par âge et par sexe en France en 2012

Source : Binder-Foucard et al. 2013 (57)

Comme décrit dans le monde et en Europe, l’incidence du mélanome est en augmentation en France (**Figure 22**) (59). En effet, en taux standardisé sur la population mondiale, l’incidence a augmenté sur la période 1980-2012 de 4,7 % en moyenne par an chez les hommes (passant de 2,5 à 10,8 cas pour 100 000), et de 3,2 % chez les femmes (passant de 4,0 à 11,0 cas pour 100 000).

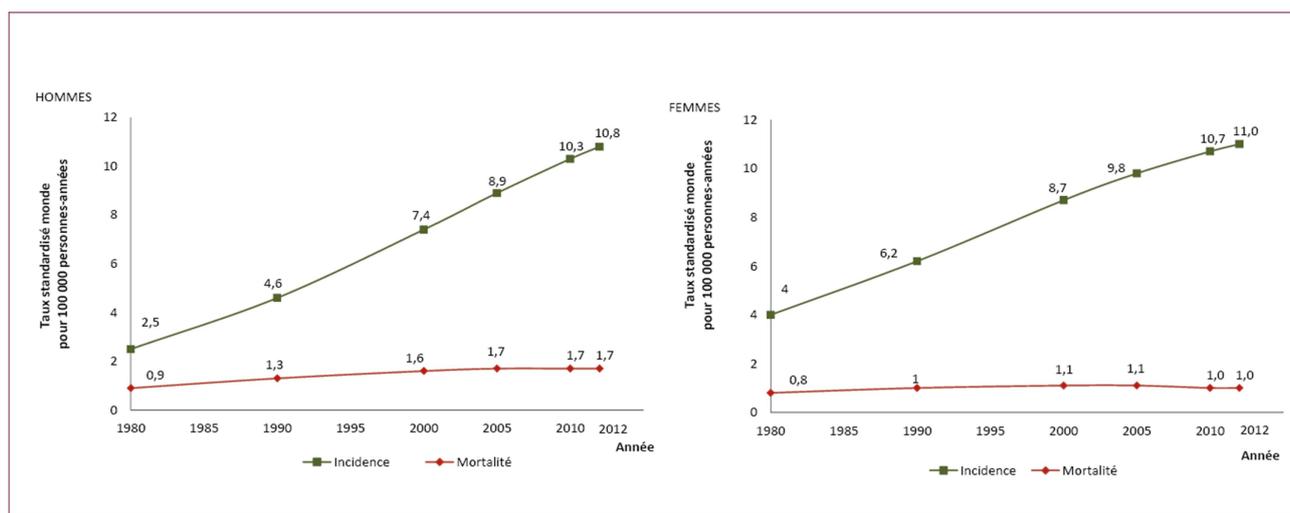


Figure 22. Évolution des taux d'incidence et de mortalité par mélanome cutané de 1980 à 2012 en France métropolitaine

Source : INCa, Les cancers en France, édition 2017 (59)

En observant cette évolution de l'incidence en fonction des caractéristiques histopronostiques des tumeurs, on constate sur la période 1998-2005 en France que l'incidence des SSM a augmenté significativement chez les hommes (+3,4 %) et les femmes (+3,3 %), ainsi que celle des LMM ou mélanoses de Dubreuilh (+6,5) et les mélanomes non classés ou autres (+4,8 %) chez les hommes (Figure 23) (58). L'incidence des tumeurs dont l'épaisseur était inférieure ou égale à 1 mm a augmenté tant chez les hommes (+6,6 %) que chez les femmes (+6,8 %), alors que celle des tumeurs plus épaisses est restée stable sur la période, et les tumeurs dont l'épaisseur n'était pas précisée ont vu leur incidence diminuer (Figure 24) (58).

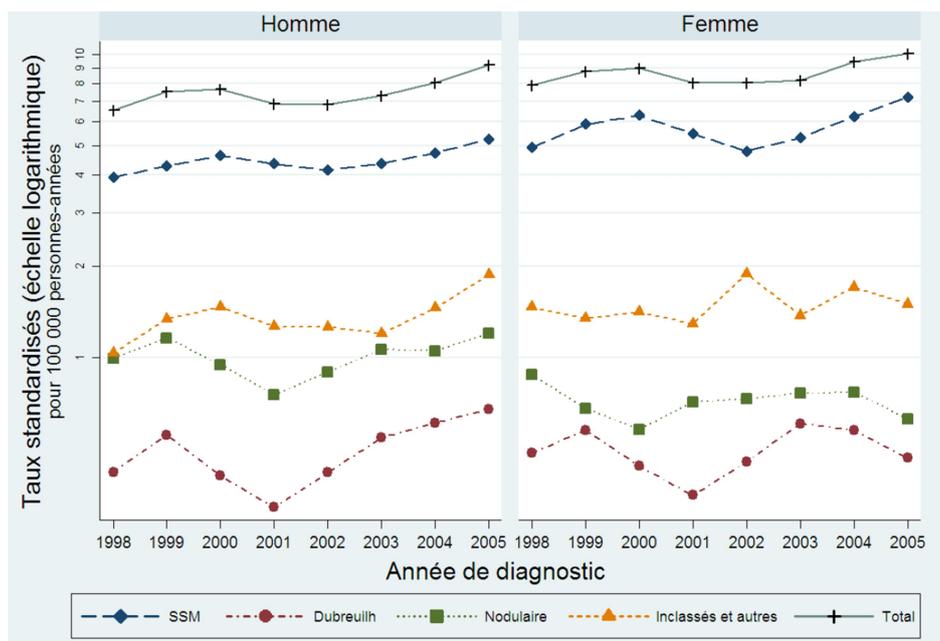


Figure 23. Évolution des taux standardisés d'incidence du mélanome selon le type par année de diagnostic sur la période 1998-2005

Source : Thuret et al. 2012 (58)

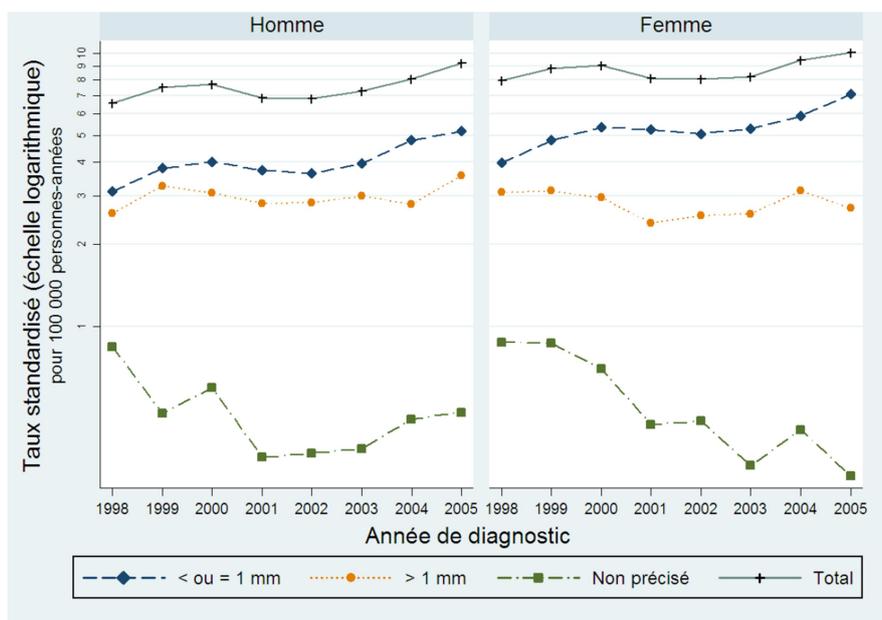


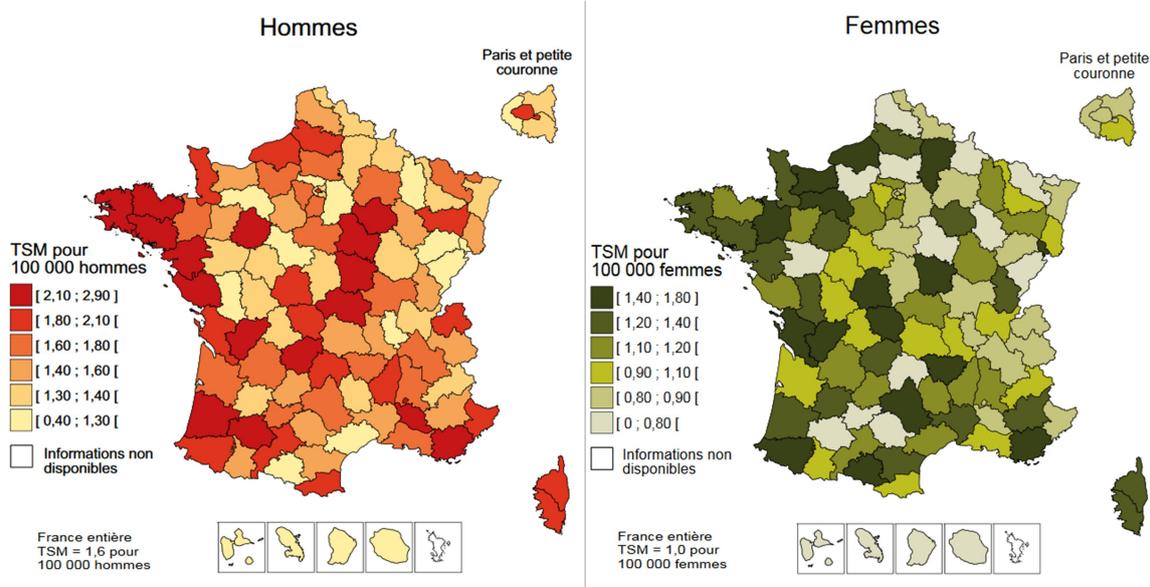
Figure 24. Évolution des taux standardisés du mélanome selon l'épaisseur des tumeurs, par année de diagnostic sur la période 1998-2005

Source : Thuret et al. 2012 (58)

1.3.3.3 Mortalité

Concernant la mortalité, 1 783 décès par mélanome ont été estimés pour l'année 2017, dont 1 036 chez les hommes (taux de 1,6/100 000) et 747 chez les femmes (taux de 1/100 000), représentant respectivement 1,2 % et 1,1 % des décès par cancers masculins et féminins (56). Les taux de mortalité varient sur l'ensemble du territoire : sur la période 2011-2013, les taux départementaux de mortalité standardisés sur la population mondiale variaient entre 0,4 (Haute-Saône) et 2,9 pour 100 000 (Morbihan) chez les hommes, et entre 0 (Martinique, Guadeloupe) et 0,5 (Cantal) à 1,8 pour 100 000 (Ariège) chez les femmes (**Figure 25**).

Le taux de mortalité était en augmentation chez les hommes jusqu'en 2005 ; néanmoins, il s'est stabilisé depuis, alors qu'il diminue chez les femmes de 1,8 % par an en moyenne depuis 2005 (**Figure 22**) (59).



Sources : CépiDc/Inserm, Insee [CépiDc-Inserm, 2016]. Traitement INCa, 2016

Figure 25. Taux de mortalité standardisé sur la population mondiale par mélanome cutané à l'échelle départementale en France (2011-2013)

Source : INCa, Les cancers en France, édition 2017 (59)

1.3.3.4 *Diagnostic et survie*

La survie nette⁵ à 5 ans reste relativement stable selon l'âge chez les individus de 15 à 75 ans (90-95 %), puis elle chute à partir de 75 ans (79 %) (56). Au cours du temps, la survie à 5 ans standardisée sur l'âge s'est améliorée, passant de 83 % pour les cas diagnostiqués en 1989-1993 à 92 % pour les cas diagnostiqués entre 2005 et 2010.

Par ailleurs, la survie nette à 5 ans est plus élevée chez les femmes dans toutes les classes d'âge, avec une survie estimée à 93 %, contre 88 % chez les hommes (56). Cette divergence semble se creuser au cours du temps, comme le reflète l'évolution des taux de mortalité (**Figure 26**) (25).

⁵ C'est-à-dire la survie qui serait observée si la seule cause de décès possible était la maladie étudiée.

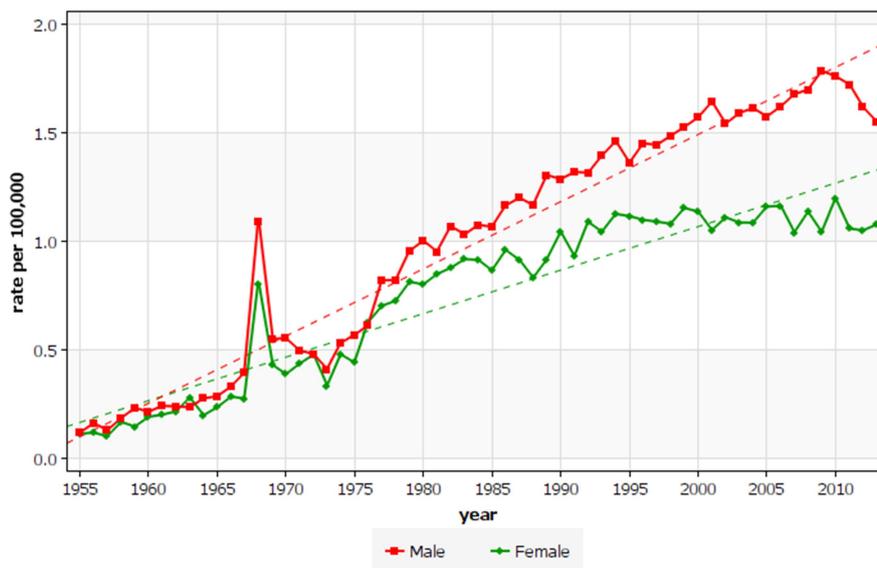


Figure 26. Évolution de la mortalité par mélanome selon le sexe en France

Source : CI5-XI. CIRC - 1.3.2019 (25).

1.3.4 Les différences hommes-femmes

Les données épidémiologiques dans le monde, en Europe et en France montrent que le mélanome n’affecte pas les hommes et les femmes de la même manière.

L’incidence est plus élevée chez les hommes que chez les femmes de manière générale dans le monde mais le contraire est observé en Europe de l’Ouest et du Nord (cf. 1.3.1.1.2). En revanche, l’incidence semble systématiquement plus élevée chez les femmes que chez les hommes pour les jeunes adultes, le ratio des sexes s’inversant plus tard, entre 45 et 65 ans selon les pays (cf. 1.3.1.1.2 et 1.3.2.1). Suite à ces observations, des parallèles ont été dressés entre les changements hormonaux dans la vie d’une femme et l’évolution du risque de mélanome selon l’âge, le mélanome étant rare avant la puberté et son incidence augmentant ensuite avec l’âge, dépassant celle des hommes jusqu’à l’âge de la ménopause environ (60).

Contrairement à l’incidence, la survie est plus élevée chez les femmes que chez les hommes à tout âge (60). Il a été suggéré que les variations des caractéristiques des tumeurs selon le sexe expliquent ces différences de survie (27). En effet, les hommes ont tendance à avoir des tumeurs plus épaisses, plus ulcérées, et qui surviennent plus souvent sur le tronc, alors que les femmes ont des tumeurs généralement plus fines, qui surviennent plutôt sur les membres (58,61–63). Cependant, les travaux dans ce domaine indiquent clairement de meilleurs taux de survie chez les femmes (55,61,63,64) et des risques moindres de métastase (65) indépendamment du site, du type histologique et du stade de la tumeur (63,66,67).

I.4 Facteurs de risque de mélanome

I.4.1 Facteurs de risque avérés

Certains facteurs de risque du mélanome sont bien établis, tels que l'exposition environnementale aux rayonnements UV et certaines caractéristiques individuelles (le nombre de naevi, un phénotype pigmentaire clair et sensible au soleil, des antécédents familiaux de cancers cutanés) (11).

I.4.1.1 Les rayonnements UV

I.4.1.1.1 Source et types d'UV

L'exposition aux rayonnements UV est le seul facteur de risque environnemental avéré du mélanome (68) et le soleil en est une source majeure. Les UV solaires sont classés en trois catégories selon leur longueur d'onde (69) (**Figure 27**). La première, les UVC (100-280 nm) est absorbée par la couche d'ozone et n'atteint pas la surface de la Terre. 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 un facteur de risque des cancers cutanés. La dernière catégorie, les UVA (315-400 nm) sont quant à eux peu absorbés par la couche d'ozone et représentent 95 % des UV atteignant la surface terrestre. Ils pénètrent le derme, induisent un vieillissement de la peau et constituent également un facteur de risque pour les cancers cutanés.

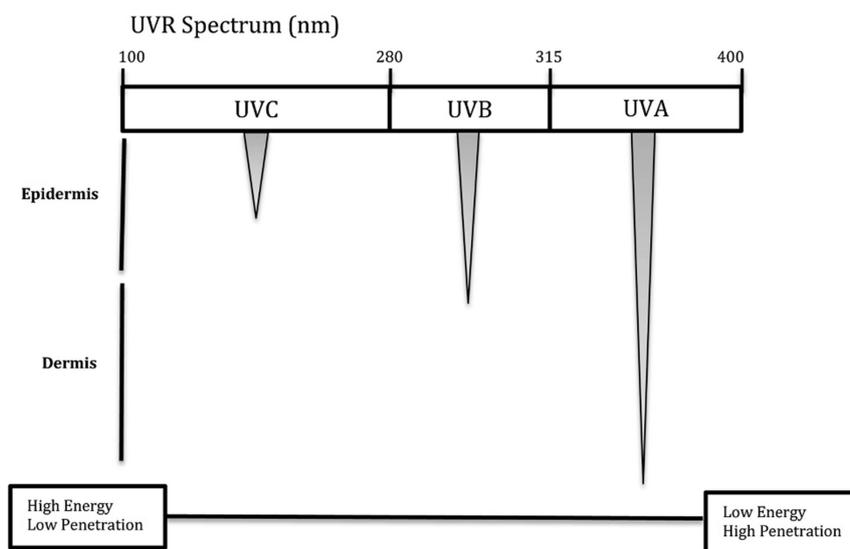


Figure 27. Catégories de rayonnement UV

Source : Friedman et al. 2015 (70)

Les appareils de bronzage sont une autre source d'exposition intense aux UV associée au risque de mélanome (71). Ils émettent surtout des UVA, et dans une moindre mesure, des UVB. Depuis 2010, la limite maximale d'irradiance fixée en Europe est de $0,3 \text{ W/m}^2$, un niveau équivalent à celui des UV solaires sous les tropiques en milieu de journée (72). En France, les restrictions sont plus contraignantes, avec une limite à $0,5 \text{ mW/m}^2$ pour les UVB et à $0,15 \text{ W/m}^2$ pour les UVA (73).

Apparus dans les années 1960, les appareils de bronzage se sont particulièrement développés en Amérique du Nord, en Europe du Nord et en Australie (74). À titre d'exemple, au Danemark, 60% des individus de 15 à 59 ans interrogés en 2007-2009 avaient été exposés aux UV des cabines de bronzage artificiel au cours de

leur vie (75). En France, selon le Baromètre Cancer 2010, 13,4 % de la population ont utilisé des UV artificiels au moins une fois dans leur vie, dont 3,5 % au cours des 12 derniers mois (5 % pour les femmes et 9,9 % pour les 20-25 ans) (76). On peut noter de manière générale que les utilisateurs des cabines UV sont principalement les femmes et les jeunes adultes (74).

1.4.1.1.2 Risques liés aux UV

1.4.1.1.2.1 *Mise en évidence du rôle des UV*

Les rayonnements UV, aussi bien solaires qu'artificiels, ont été classés cancérogènes pour l'Homme (groupe 1) par le CIRC en 2009 (43,77).

Le processus de développement d'un cancer cutané suite à l'exposition aux UV solaires ou artificiels s'appelle la photo-carcinogénèse. En atteignant la peau, les rayonnements UV peuvent altérer l'ADN des cellules, soit directement, soit indirectement, par la formation de radicaux libres affectant les membranes et noyaux de celles-ci (78). Les UVB ont plutôt une action directe, provoquant des mutations typiques sur l'ADN alors que les UVA ont plutôt une action indirecte (79). Par ailleurs, les lésions engendrées semblent être différentes selon les modalités de l'exposition aux UV (intermittente, chronique, cf. 1.4.1.1.2.3), mais l'explication de ce phénomène est pour l'instant mal connue (80).

En dehors de ces connaissances biologiques, de nombreuses observations sur les populations humaines confirment le rôle de l'exposition aux UV dans le développement du mélanome. Tout d'abord, la variation géographique de l'incidence du mélanome dans le monde, avec l'observation d'une relation inverse entre les taux d'incidence et la latitude, suggère une association positive entre l'exposition aux UV et le risque de mélanome, puisque les niveaux d'exposition aux UV sont inversement corrélés avec la latitude (cf. 1.3.1.1.1). En revanche, en Europe le taux d'incidence du mélanome est positivement associé à la latitude, probablement car les populations méditerranéennes ont une peau plus foncée que les populations du nord de l'Europe (cf. 1.3.2.1).

Les différences d'incidence du mélanome selon le type de peau et l'ethnie constituent également une preuve du rôle des UV (69). Au cours de l'évolution, la pression de sélection exercée par les rayonnements UV a été déterminante dans le développement des différents types de peau, avec des peaux plus foncées chez les populations situées à de faibles latitudes pour se protéger des effets délétères des rayonnements UV là où ces derniers sont intenses ; et des peaux plus claires chez les populations ayant migré vers des latitudes plus élevées, pour maximiser la production de vitamine D à partir des UV ambiants beaucoup plus faibles (69). On constate d'ailleurs que les populations à peau claire migrant vers de faibles latitudes connaissent une augmentation importante de l'incidence du mélanome (69).

1.4.1.1.2.2 *Période sensible*

La théorie d'une période sensible, c'est-à-dire une période pendant laquelle l'exposition aux UV aurait une influence plus importante sur le risque de mélanome, est soutenue par plusieurs observations (81).

Des études de migrants du Royaume-Uni vers l'Australie et la Nouvelle Zélande où les rayonnements UV sont plus intenses ont montré qu'un âge jeune à l'arrivée (avant 10, 15 et 30 ans) était plus fortement associé au risque de mélanome qu'une migration plus tardive (82). De même, une étude portant sur des populations françaises, allemandes et belges a montré qu'un séjour de plus d'un an dans une zone ensoleillée (pourtour de la Méditerranée, Afrique, sud des États-Unis, Australie, Asie et Amérique du Sud et Centrale) avant l'âge de 10 ans était associé à une multiplication par quatre du risque de mélanome,

alors que l'augmentation était de 50 % et non statistiquement significative si le séjour avait eu lieu après 22 ans (83).

De plus, dans une étude cas-témoin française (cf. II.1.6), le risque de mélanome était presque triplé (odds ratio de 2,7) chez les femmes ayant eu des coups de soleil sévères avant l'âge de 25 ans, alors qu'aucune association n'était observée pour les coups de soleil à des âges plus avancés (84).

Par ailleurs, l'utilisation de cabines UV est associée à un risque plus élevé de mélanome lorsque les premières séances ont lieu à des âges jeunes (85) (cf. I.4.1.1.2.4).

1.4.1.1.2.3 Caractérisation de l'exposition solaire

On peut distinguer les expositions intermittentes des expositions chroniques aux UV. Les expositions intermittentes correspondent à des expositions intenses et de durée limitée, lors de loisirs ou de vacances dans des régions ensoleillées, et concernent principalement les personnes résidant dans des zones de latitude élevée. En revanche, les expositions chroniques correspondent à des expositions continues au soleil sur une longue période, et concernent plutôt les personnes travaillant en extérieur ou résidant dans des zones de faible latitude.

Contrairement aux risques de carcinomes basocellulaires et spinocellulaires, pour lesquels l'exposition chronique aux UV semble être la plus déterminante, le risque de mélanome semble davantage influencé par les expositions intermittentes aux UV (86–89). En effet, une méta-analyse menée sur 57 études a mis en évidence un odds ratio pour le mélanome de 1,61 (IC 95 % = 1,31 - 1,99) avec des expositions intermittentes aux UV, contre un odds ratio de 0,95 (IC 95 % = 0,87 - 1,04) avec une exposition chronique (87).

Néanmoins, l'hypothèse de l'exposition intermittente a été remise en question, l'effet du type d'exposition aux UV sur le risque de mélanome semblant différer selon la localisation des tumeurs. En effet, l'apparition de mélanomes au niveau de la tête et du cou chez les sujets âgés est positivement associée à des expositions chroniques aux UV tout au long de la vie, alors que les mélanomes survenant sur le tronc sont positivement associés à des expositions intermittentes, et ce dès un âge jeune (90,91). Il a d'ailleurs été suggéré que des mécanismes hétérogènes interviennent dans le développement des mélanomes selon le site de la tumeur (cf. I.4.3).

On peut noter que la notion d'exposition intermittente ou chronique n'est pas homogène selon les pays, car le rayonnement UV ambiant diffère fortement, et certaines zones du corps sont chroniquement exposées dans les pays de basse latitude.

Une autre distinction est classiquement faite entre l'exposition résidentielle (expérimentée au quotidien dans la zone de résidence, et mesurée par la latitude de la commune de résidence) et l'exposition récréationnelle aux UV (expérimentée lors de loisirs ou de vacances dans des régions ensoleillées). Cependant, la mesure de l'exposition récréationnelle est rarement prospective et très hétérogène dans la littérature (87) (cf. X.3). Pour évaluer cette exposition, une grande diversité de paramètres a été utilisée, notamment le temps passé en extérieur, les séjours dans des destinations ensoleillées, l'utilisation de cabines UV, ou encore l'utilisation de crème solaire ou de vêtements couvrants. Plus récemment, un questionnaire a été validé par des données issues de capteurs UV au Danemark, pour estimer précisément l'exposition aux UV d'un grand nombre d'individus (92). Au niveau populationnel, on peut également obtenir une estimation des comportements d'exposition à partir des données de requêtes Google, concernant la crème solaire, les cabines UV ou les coups de soleil par exemple (93,94).

Il est également possible d'étudier l'exposition aux UV à partir des informations sur les coups de soleil. En effet, ces derniers correspondent à une réponse inflammatoire au rayonnement solaire et sont considérés comme des marqueurs d'une forte exposition aux UV (87). Un nombre élevé de coups de soleil a été associé à un doublement du risque de mélanome dans les études précédentes (87), et le risque est d'autant plus augmenté que les coups de soleils sont nombreux et sévères (95,96).

1.4.1.1.2.4 Lampes UV

Les utilisateurs d'appareils bronzants ayant plus tendance à s'exposer au soleil, le lien entre l'exposition aux cabines UV et le risque de mélanome est difficile à établir (97). Cependant, une méta-analyse publiée en 2012 a montré que l'utilisation de cabines UV au moins une fois dans sa vie augmentait le risque de mélanome de 20 % (27 études incluses), et de 59 % (13 études incluses) si la première séance de cabine UV avait eu lieu avant l'âge de 35 ans (98). L'analyse récente d'une cohorte de femmes en Norvège mesurant prospectivement l'utilisation de cabines UV confirme cette association positive et plus marquée chez les personnes jeunes, avec des sur-risques de 36 % pour les utilisateurs de 30 ans ou moins, et de 15 % chez les plus de 30 ans (85). Par ailleurs, une étude menée au travers de toute l'Europe a observé que l'utilisation de cabines UV est également associée au nombre de nævi, et à la présence de nævi atypiques et de lentigines, eux-mêmes facteurs de risque du mélanome (cf. 1.4.1.2.1) (99).

1.4.1.2 Phénotype pigmentaire

1.4.1.2.1 Nævi et lésions pigmentées

Les grains de beauté ou nævi sont les marqueurs les plus importants du risque de mélanome (100). En effet, une méta-analyse en 2005 a mis en évidence un risque relatif de mélanome de 6,89 (IC 95 % = 4,63 - 10,25) pour les personnes ayant plus de 100 nævi par rapport à celles en ayant moins de 15 (101). Des études de cohorte plus récentes aux États-Unis, en Suède et en Australie, ont également mis en évidence de fortes augmentations du risque de mélanome, avec un risque multiplié par cinq chez les personnes ayant plus de 10 nævi sur les membres (102) ou beaucoup de nævi à 21 ans (catégorie auto-déclarée, correspondant en moyenne à plus d'une centaine sur le corps entier) (103,104) par rapport aux personnes n'en ayant aucun, et par trois chez les personnes ayant plus de trois nævi sur le bras gauche (105).

On peut constater qu'il n'existe pas de mesure standard pour prendre en compte les nævi en épidémiologie (106). Pour pallier l'imprécision de l'auto-déclaration, de grandes études de cohorte ont utilisé le décompte des nævi localisés sur les bras droit (107) ou gauche (105), ou le décompte des nævi de plus de 3 mm sur les bras et les jambes (102), car il a été montré que ces mesures étaient représentatives du nombre de nævi sur l'ensemble du corps.

Le mélanome semble également apparaître plus fréquemment chez les personnes présentant des nævi atypiques ou dysplasiques : une méta-analyse a mis en évidence un risque de mélanome six fois supérieur chez les personnes présentant cinq nævi dysplasiques par rapport à celles n'en ayant aucun (101), et une étude de cohorte de femmes en Suède et en Norvège a observé un risque multiplié par cinq pour celles ayant sept nævi asymétriques dépassant 5 mm sur les jambes par rapport à celles n'en ayant aucun (108). Par ailleurs, les personnes ayant des antécédents de carcinomes basocellulaire ou spinocellulaire ont également presque trois fois plus de risque d'être atteintes d'un mélanome (109).

1.4.1.2.2 Phénotype clair

Il a été clairement montré que les individus ayant un phénotype clair sont plus à risque de mélanome (106). Selon une méta-analyse de 2012, les personnes ayant les yeux noisette, verts ou bleus ont un risque de

mélanome 1,5 à 1,6 fois plus élevé que les personnes ayant les yeux foncés ; les personnes aux cheveux châtain, blonds ou roux ont respectivement 1,6 2 et 3,6 fois plus de risque de mélanome que les personnes aux cheveux foncés ; et les personnes ayant la peau claire ont un risque deux fois plus élevé de mélanome que les personnes ayant la peau foncée (110).

Une échelle standard a été développée en 1975 par Thomas B. Fitzpatrick pour classer les individus en six phototypes selon la réaction de leur peau au soleil. 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 personnes à peau noire en Afrique et en Amérique, les Aborigènes australiens et les Indiens du sud de l'Inde (111). Le phototype est également associé au risque de mélanome : par rapport aux individus de phototype IV, les individus de phototype I, II et III ont 1,8 à 2,1 fois plus de risques de développer un mélanome (110).

1.4.1.3 *Antécédents familiaux*

Un antécédent familial de mélanome est un autre facteur de risque important du mélanome. Il a été estimé que 10 % des cas de mélanome ont des antécédents familiaux (112) et que les individus avec antécédents familiaux de 1^{er} ou 2nd degrés ont un risque près de deux fois plus élevé de développer un mélanome (101). On peut noter que cette hérédité ne reflète probablement pas uniquement une prédisposition génétique, car une transmission des comportements vis-à-vis de l'exposition solaire est également plausible (113).

En ce qui concerne les facteurs génétiques, on attribue principalement la transmission familiale du risque à des mutations du gène *CDKN2A*, codant pour les protéines suppresseurs de tumeur p16 et p14, et au gène *CDK4* codant pour la protéine CDK4 impliquée dans la prolifération cellulaire (11,112). De nombreux autres gènes, impliqués dans la prolifération des mélanocytes et/ou dans la détermination du phénotype pigmentaire, ont été associés à un risque accru de mélanome (**Figure 28**). Néanmoins, la transmission de ces gènes entraîne plus rarement une transmission des traits associés (ces gènes sont dits de faible pénétrance) (79).

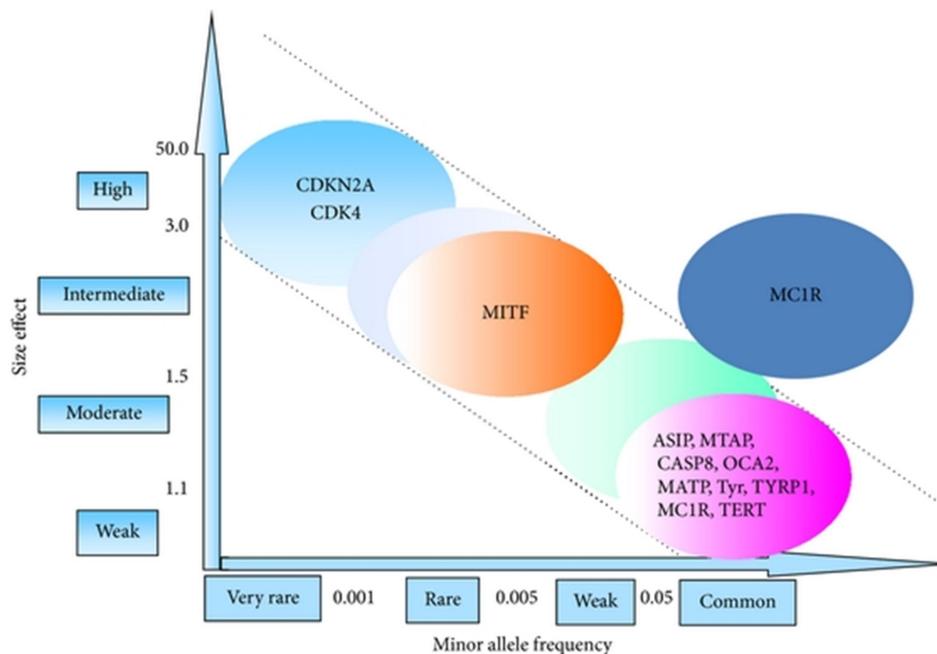


Figure 28. Gènes dont les mutations sont liées au risque de mélanome

Source : Bertolotto et al. 2013 (79)

1.4.2 Autres facteurs d'association explorés

Le mélanome est une pathologie multifactorielle. Dans la littérature, les paramètres étudiés en relation avec celle-ci s'étendent peu à peu. Un panel non exhaustif de ces paramètres est présenté ci-dessous.

Sur le plan alimentaire, des associations positives ont été observées avec la consommation d'alcool (114) et avec la consommation d'agrumes, notamment à cause de l'action photo-sensibilisante du psoralène contenu dans cette famille de fruits (115). La consommation de café a été inversement associée au risque de mélanome (116,117), ainsi que la consommation de viande rouge ou transformée (118). La prise de rétinol a été positivement associée au risque, mais aucune association n'a été observée avec la vitamine A et le beta carotène (119,120). La vitamine D a également été étudiée en relation au risque de mélanome, mais ses effets sont peu clairs (121).

Par ailleurs, une augmentation du risque de mélanome a été observée suite à la consommation de médicaments anti-hypertenseurs (122,123), ou immunosuppresseurs (106,124). En revanche, aucune association n'est établie à ce jour avec les statines (125) et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (126).

Le risque de mélanome a également été positivement associé à un ensemble de pathologies telles que la maladie de Parkinson (127), le lymphome non hodgkinien (128), la leucémie lymphoïde chronique (129), l'arthrite rhumatoïde (130), le diabète de type II (131), l'obésité (132), les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (133), et de plusieurs pathologies hormono-dépendantes (cf. 1.6.2). Concernant les affections de la peau, en plus des lésions pigmentées (cf. 1.4.1.2.1), la présence d'acné à l'adolescence est liée à une augmentation du risque de mélanome (134). Des études ont également exploré la relation avec le psoriasis mais aucune association n'a été mise en évidence (135). Par ailleurs, les personnes ayant un petit poids à la naissance auraient un risque accru de mélanome (136).

On peut noter que les personnes de catégories socio-économiques plus élevées sont généralement plus à risque de mélanome (137), ce qui est très probablement lié à l'opportunité plus importante d'effectuer des séjours dans des destinations ensoleillées, et souligne l'importance de considérer les comportements d'exposition aux UV. De même, les pilotes de ligne et les hôtesses de l'air sont particulièrement à risque de mélanome (138). En effet, le vitrage des avions n'est pas opaque aux UVA et la quantité d'UVA reçue en une heure de vol est équivalente à celle reçue lors de 20 minutes de séance en cabine UV, voire supérieure en cas de vol au-dessus d'une épaisse couche de nuages ou de neige, ces dernières réfléchissant les rayonnements UV.

Enfin, la consommation de tabac a été inversement associée au risque de mélanome (139,140), bien que cette association soit très probablement le résultat d'un biais de survie (141).

Pour la plupart de ces nouvelles associations explorées, les études présentent des résultats hétérogènes demandant à être confirmés par des recherches plus approfondies (106).

1.4.3 Modèle des mécanismes divergents pour le mélanome

Alors que le mélanome a souvent été étudié comme une seule entité, on le considère de plus en plus comme devant être segmenté. L'hypothèse a été initiée par Ackerman dans les années 1980 suite à l'observation d'une répartition anatomique différente des mélanomes selon qu'ils survenaient *de novo* ou à partir de nævus pré-existant (7). Cette hypothèse a été poursuivie en Australie et a abouti au modèle des « mécanismes divergents » (142). Selon celui-ci, après l'initiation des mélanocytes⁶ due à l'exposition solaire dans l'enfance, au moins deux voies pourraient déterminer le développement des mélanomes (**Figure 29**) (143).

Certains mélanomes surviendraient suite à une exposition solaire chronique. Par cette « voie de l'exposition solaire chronique », les tumeurs se développeraient plutôt à un âge avancé, auraient plus tendance à être de type LMM (144) et à survenir sur des zones chroniquement exposées au soleil comme la tête et le cou (145).

D'autres mélanomes se développeraient chez les individus ayant une prolifération mélanocytaire importante (caractérisée par la présence de nombreux nævi). Par cette « voie des nævi », les mélanomes requièreraient une quantité plus faible d'exposition solaire pour se développer, et ils seraient plus fréquents sur des sites non chroniquement exposés, comme le tronc (145), et seraient plus fréquemment de type SSM ou NM (144).

⁶ Altération du génome de la cellule lui conférant la propriété d'échapper aux régulations cellulaires.

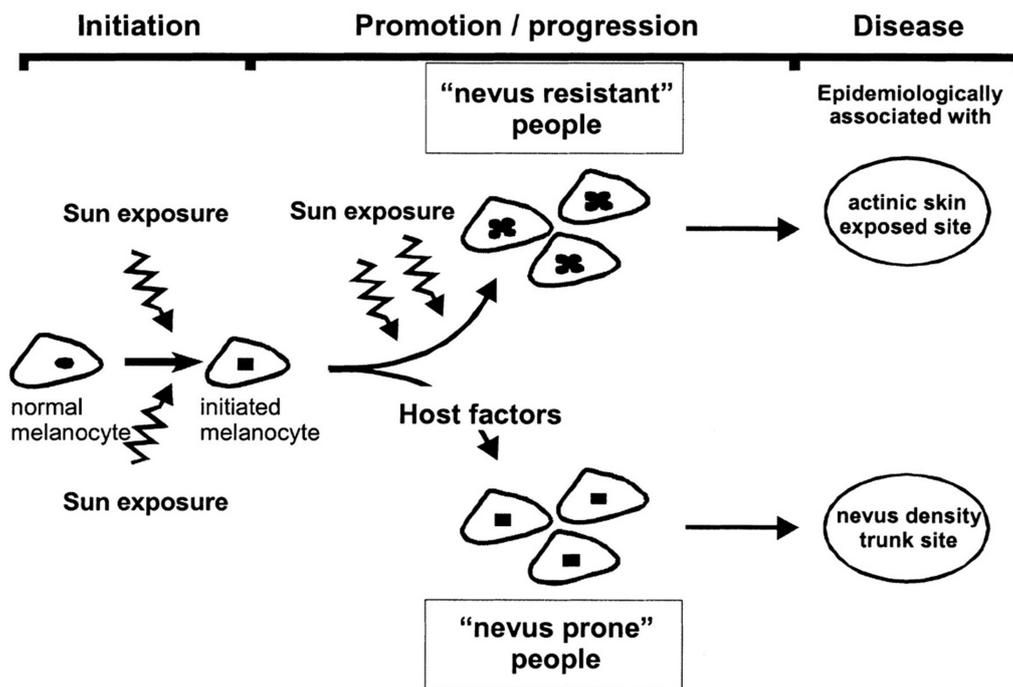


Figure 29. Modèle des mécanismes divergents pour le développement du mélanome

Source : Whiteman et al. 2003 (143)

1.4.4 Prévention

L'exposition aux UV étant le seul facteur de risque environnemental reconnu pour le mélanome, se protéger de ces rayonnements est actuellement la seule prévention possible contre le risque de mélanome. Depuis les années 1980, des campagnes de prévention mettant en avant la protection solaire ont été menées en Australie, aux États-Unis et dans certains pays européens. Si la plupart de ces initiatives, comme les efforts américains pour décourager le bronzage artificiel, la campagne SunSmart au Royaume-Uni ou les campagnes en Suède et Norvège n'ont pas encore atteint leurs objectifs (27), les communications menées en Australie (146) et au Danemark (147) se sont révélées particulièrement efficaces (35).

Des réglementations ont également été mises en place concernant le bronzage artificiel en cabine. Au Brésil et en Australie, les cabines UV ont été interdites. D'autres États comme la France n'interdisent pas les appareils bronzants mais ont mis en place une série de mesures, comme la limitation de l'irradiance émise, l'interdiction de l'utilisation non supervisée, des restrictions d'âge, l'interdiction de pratiques commerciales promotionnelles et l'obligation d'informer le consommateur (11). On constate néanmoins que les mesures ne sont pas toujours respectées. La Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) en France a montré que 62 % des établissements⁷ étaient en infraction, en termes de traçabilité, de conformité et de sécurité des machines, d'information aux consommateurs ou d'offres promotionnelles affichées (148).

⁷ Sur 1 129 établissements contrôlés.

Par ailleurs, le pronostic du mélanome étant nettement meilleur en cas de détection précoce de la tumeur, l'examen visuel de la peau est une stratégie de prévention secondaire également utilisée (27). Parmi les initiatives de plus grande ampleur, le programme SCREEN (*Skin Cancer Research to Provide Evidence for Effectiveness of Screening*) s'est montré efficace dans la réduction de la mortalité par mélanome dans le Nord de l'Allemagne. Cette stratégie de prévention secondaire ne fait pourtant pas consensus et les données disponibles sur les bénéfices des examens visuels de la peau ont été jugées insuffisantes pour qu'ils soient recommandés aux États-Unis (27). En France, une journée nationale annuelle de prévention et de dépistage des cancers de la peau, étendue à une semaine entière depuis 2017, est organisée par le Syndicat national des dermatologues-vénéréologues (SNDV) avec le soutien de l'INCa. Ces périodes annuelles permettent d'accéder à des dépistages gratuits, au sein de cabinets de dermatologues volontaires. En 2015, cette journée avait permis de diagnostiquer 500 mélanomes (149).

I.5 Hormones stéroïdiennes sexuelles

Une série d'observations dans la littérature a mené à l'hypothèse d'une influence des hormones stéroïdiennes (œstrogènes, androgènes, progestérone) sur le risque de mélanome. Avant de développer l'état de l'art sur le lien entre hormones et mélanome (cf. I.6), cette partie décrit les hormones stéroïdiennes et leurs implications connues dans la carcinogénèse de certains cancers.

I.5.1 Définition générale

I.5.1.1 Notion d'hormone

Les hormones sont des substances sécrétées par des glandes endocrines ou des tissus endocriniens et diffusées dans l'organisme via le sang ou la lymphe. Elles agissent à distance sur des cellules cibles dotées de récepteurs spécifiques. Les hormones jouent ainsi le rôle de messagers en intervenant dans de très nombreux processus : reproduction, développement, régulations, etc.

Les hormones peuvent être de nature lipidique ou protéique. Les hormones stéroïdiennes sont lipidiques et dérivent toutes du cholestérol (**Figure 30**). Elles se distinguent en trois catégories selon leurs récepteurs associés : les glucocorticoïdes, les minéralocorticoïdes et les stéroïdes sexuels (ci-après appelés « hormones sexuelles »).

Si les connaissances empiriques sur les glandes sont très anciennes (pratique de la castration des animaux dès l'Antiquité), la doctrine des sécrétions internes s'est développée à la fin du XIXe siècle, notamment avec les travaux du médecin français Claude Bernard. Cette doctrine a été reprise au sein du laboratoire de Schafer à l'*University College* de Londres, où les thérapies par extraits glandulaires ont connu un grand succès. C'est au sein de cette université que le physiologiste Starling a utilisé pour la première fois en 1905 le terme d'hormone, à l'issue de ses travaux sur la digestion. Au-delà de la thérapeutique, il a conféré une autre dimension à ces substances chimiques : celle de la régulation. Une véritable fascination s'est alors développée à l'époque pour les hormones, vues non seulement comme un formidable outil thérapeutique, mais également comme la promesse d'une nouvelle aire de contrôle sur l'organisme :

« Si le contrôle réciproque des différentes fonctions du corps était déterminé en grande partie par la production au sein de ce dernier de substances chimiques bien définies, la découverte de la nature de ces substances nous permettrait d'interférer dans ces fonctions à n'importe quelle étape souhaitée et d'acquérir ainsi un contrôle absolu sur les œuvres du corps humain. » Starling (150)

Pendant longtemps, comme leur nom l'indique, les hormones sexuelles étaient considérées uniquement pour leur rôle dans le développement et le maintien des caractères sexuels primaires et secondaires. La classification des hormones sexuelles était d'ailleurs initialement très binaire : les œstrogènes et la progestérone étaient des hormones « femelles » et la testostérone une hormone « mâle ». Les connaissances actuelles établissent que le rôle des hormones sexuelles va bien au-delà des fonctions sexuelles et reproductives et qu'elles ont leur place au sein d'un système endocrinien complexe.

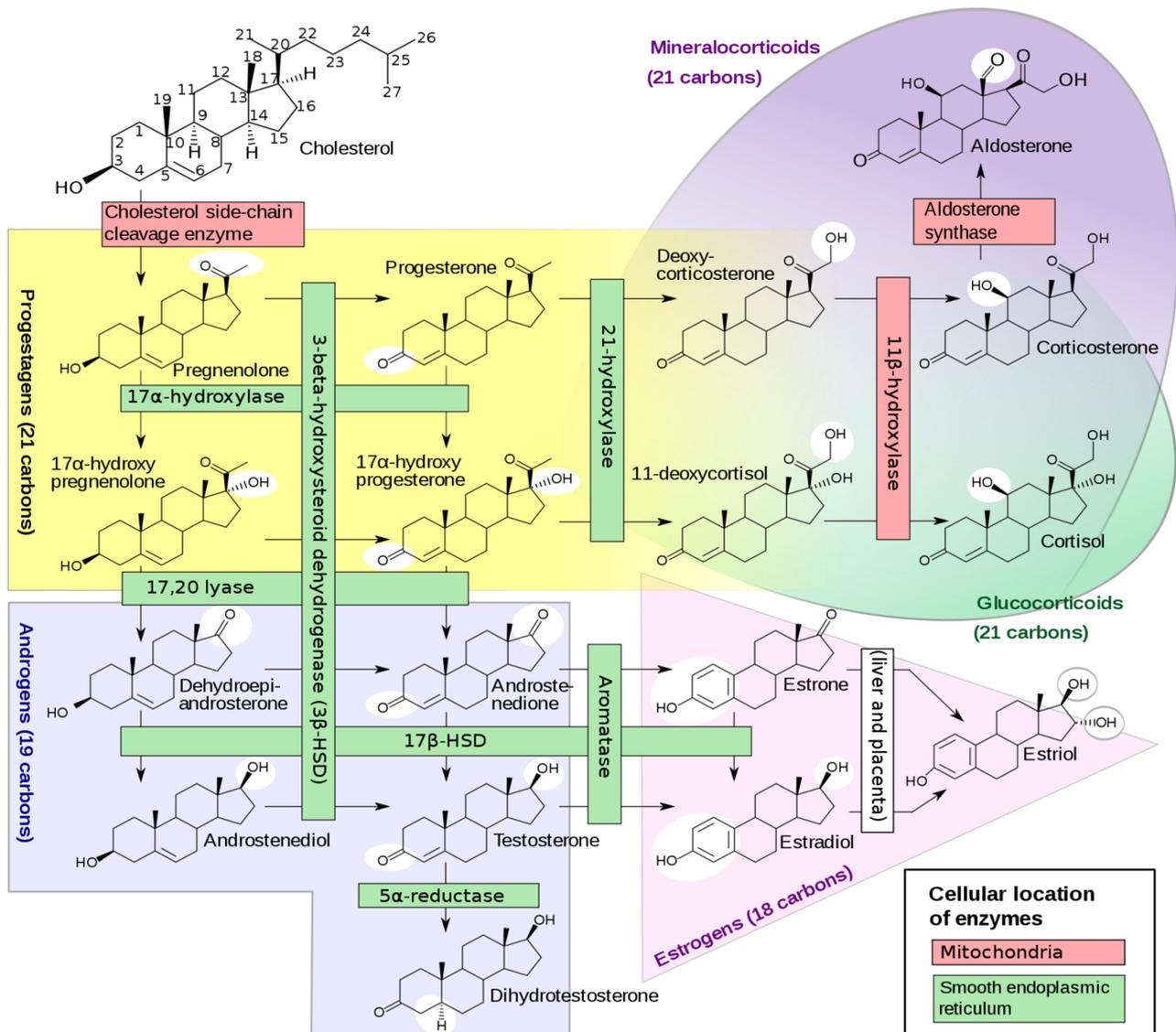


Figure 30. Synthèse des stéroïdes

Source : Häggström, 2014 (151)

1.5.1.2 Mode d'action des hormones sexuelles

Les hormones sexuelles sont produites par les gonades (ovaires chez la femme et testicules chez l'homme), les glandes surrénales, ou par conversion à partir d'autres hormones sexuelles dans des tissus comme le foie ou le tissu adipeux.

Les hormones sexuelles sont lipophiles et se diffusent facilement au travers des membranes cellulaires. Une fois dans la cellule, l'hormone peut se lier à un récepteur cytoplasmique ou nucléaire. Le récepteur activé se déplace vers le noyau, où il se lie à l'ADN et active l'expression de certains gènes. Par ce mode d'action, les hormones sexuelles peuvent affecter l'activité biologique des cellules cibles.

Le mode d'action génomique classique se déroule dans un temps relativement long, de l'ordre de la minute ou de l'heure. Néanmoins, il est montré que les hormones stéroïdiennes agissent également par des voies non génomiques plus rapides. Le mode d'action non génomique fait appel à des voies de signalisation associées à des récepteurs membranaires variés. Par ces voies, les hormones sexuelles peuvent réguler

rapidement de multiples fonctions cellulaires, mais également modifier des mécanismes de long terme, comme l'expression des gènes, la synthèse des protéines ou de l'ADN, et la prolifération cellulaire (152).

1.5.2 Les grandes catégories d'hormones sexuelles

Selon les récepteurs avec lesquels ils interagissent, on peut distinguer trois classes de stéroïdes sexuels : les œstrogènes, les androgènes et les progestatifs. Dans ce projet, nous nous intéressons principalement aux hormones sexuelles chez la femme et les descriptions ci-après concernent principalement l'organisme féminin.

1.5.2.1 Œstrogènes

La synthèse des œstrogènes s'effectue à partir des androgènes issus du cholestérol (**Figure 30**) grâce à l'activité de l'enzyme aromatasé cytochrome 450 (cyp450arom). Chez les femmes préménopausées, la majorité des œstrogènes sont produits dans les ovaires. La première conversion du cholestérol en androgène s'effectue au niveau des cellules de la thèque interne, puis la cyp450arom convertit les androgènes en œstrogènes au niveau des cellules de la granulosa (153). La cyp450arom est également présente dans les tissus périphériques tels que les tissus adipeux, le foie, les muscles et la peau, où elle catalyse aussi la conversion d'androgènes en œstrogènes. L'expression du gène codant pour la cyp450arom est régulée différemment selon les tissus. Au niveau des ovaires par exemple, la production d'aromatase, et donc la synthèse d'œstrogènes, est stimulée par l'hormone folliculo-stimulante (*follicle-stimulating hormone* FSH) (154).

On peut noter que chez les hommes, la conversion de testostérone en 17 β -œstradiol au niveau des tissus périphériques constitue la principale source d'œstrogènes, le reste étant produit au niveau des testicules (155,156). Les taux circulants d'œstradiol chez les hommes sont néanmoins plus élevés que ceux détectés chez les femmes ménopausées (~23 vs. < 10 pg/ml) (157).

Plusieurs stéroïdes ont une activité œstrogénique plus ou moins forte selon leur affinité pour le récepteur aux œstrogènes (*estrogen receptor* ER). Cette affinité correspond à la vitesse à laquelle le stéroïde s'associe et se dissocie du récepteur. L'action hormonale est d'autant plus intense que le temps de stabilisation du complexe hormone-récepteur dans le noyau est prolongé. Il existe deux récepteurs pour les œstrogènes, ER α et ER β dont la répartition est variable entre les tissus. Ces récepteurs sont codés par des gènes distincts, respectivement *ESR1* et *ESR2*. Des études expérimentales suggèrent que ER β pourrait inhiber l'action de ER α (158). L'équilibre entre ER α et ER β serait donc déterminant pour l'effet des œstrogènes. Dans cette introduction, nous discuterons de manière plus détaillée de la présence des ER au niveau des mélanocytes (I.6.1).

Les principaux composés possédant une activité œstrogénique sont les suivants :

- **Le 17 β -œstradiol (ou œstradiol) (E2).** Le précurseur androgénique de l'œstradiol est la testostérone. L'œstradiol a une forte affinité pour ses récepteurs, ce qui lui permet de se fixer même en cas de très faible concentration. L'œstradiol circule principalement sous une forme liée à des protéines porteuses, la *sex hormone binding globulin* (SHBG) et l'albumine. Seules les fractions libre (2 %) ou liée à l'albumine (61 %) sont bio-disponibles et peuvent atteindre les tissus (159,160). On peut noter que la production de SHBG au niveau hépatique est augmentée par la présence d'œstrogènes (161).
- **L'estrone (E1).** Le précurseur androgénique de l'estrone est l'androstènedione, mais il est principalement produit par la conversion de l'œstradiol au niveau des tissus périphériques tels que les tissus adipeux et le foie. Son action œstrogénique est trois fois plus faible que celle du 17 β -

œstradiol. L'estrone devient néanmoins l'œstrogène circulant majeur chez les femmes ménopausées lorsque les ovaires cessent de produire l'œstradiol.

- **L'estriol (E3).** Métabolite de l'estrone et de l'œstradiol, son activité œstrogénique est 100 fois plus faible que celle de l'œstradiol. C'est un stéroïde à la fois œstrogénique et anti-œstrogénique (162). En effet, s'associant aux ER presque aussi rapidement que l'œstradiol, il entrave l'action de ce dernier, sans que son temps d'association avec le récepteur ne soit suffisant pour entraîner une réponse œstrogénique intégrale. A forte dose, l'estriol peut tout de même avoir un effet œstrogénique.

La demi-vie de ces œstrogènes est de 20 à 30 minutes (160). Un système de conversion mutuelle a lieu entre le 17β -œstradiol actif, l'estrone à plus faible potentiel et les conjugués inactifs (sulfate d'estrone et sulfate d'œstradiol). On peut noter que cette interconversion dynamique permet de maintenir des niveaux élevés d'œstradiol après la prise d'un traitement œstrogénique pendant près de 12h.

En dehors de l'interconversion dynamique, certaines voies métaboliques sont irréversibles. Le métabolisme des œstrogènes permet une régulation de l'action œstrogénique. Les métabolites formés sont très divers et on peut remarquer par exemple que le 4-hydroxyœstradiol est un métabolite génotoxique (163).

1.5.2.2 *Progestatifs*

Plusieurs substances ont une activité progestative et le progestatif naturellement présent dans l'organisme est la progestérone. Son rôle chez la femme est principalement de provoquer la formation d'une dentelle utérine pour préparer l'utérus à la nidation et de maintenir la gestation en cas de fécondation (164). La progestérone est sécrétée majoritairement par les ovaires, au niveau du corps jaune formé par les cellules de la granulosa lors de la phase lutéale du cycle menstruel une fois l'ovocyte libéré (cf. 1.5.3.1). Sa production est régulée par de multiples agents, dont l'hormone lutéinisante (*Luteinizing hormone* LH) (165). La progestérone est également présente chez les hommes, à des niveaux faibles, similaires à ceux observés chez la femme en dehors de la phase lutéale.

La progestérone se lie à deux récepteurs nucléaires, PR-A et PR-B, dont l'expression est stimulée par les œstrogènes. Si PR-B active les gènes cibles de manière performante (165), PR-A semble au contraire réprimer l'action progestative et diminuer la réponse de certains autres récepteurs hormonaux à leurs ligands tels que ceux pour les androgènes, les glucocorticoïdes, les minéralocorticoïdes ou les œstrogènes.

1.5.2.3 *Androgènes*

Hormis la testostérone, on compte parmi les androgènes la déhydroépiandrostérone (DHEA) ou sa forme sulfatée DHEA-S, l'androsténone et leurs métabolites (androsténone, androsténone et dihydrotestostérone (DHT)). Chez la femme, les androgènes sont sécrétés par les ovaires suite à la stimulation de la LH. Ils sont également sécrétés au niveau des glandes surrénales sous l'impulsion de l'adrénocorticotrophine (ACTH). Enfin, les androgènes peuvent se convertir en d'autres types d'androgènes au sein des tissus périphériques.

Comme pour les œstrogènes, la grande majorité des androgènes circule sous une forme liée à la SHBG ou à l'albumine. Seule une petite fraction de testostérone et d'androsténone est bio-disponible, car libre ou liée à l'albumine avec une affinité relativement faible (166). La production de SHBG au niveau hépatique est en revanche diminuée par la présence d'androgènes (161).

Le rôle des androgènes chez la femme n'est pas encore très clairement établi, mais des études suggèrent l'importance de ces hormones entre autres pour la libido, la densité minérale osseuse et la masse

musculaire (167). Les taux de testostérone généralement observés chez la femme sont de 0,5 à 2,7 nmol/l (168). Des taux plus élevés d'androgènes (hyperandrogénie) sont associées à diverses pathologies, notamment l'hirsutisme, l'acné, des perturbations du cycle menstruel, ou encore le syndrome des ovaires polykystiques (169).

Chez les hommes, la testostérone est sécrétée majoritairement au niveau des testicules, et en faible quantité à partir des glandes surrénales. La régulation se fait également par l'axe hypothalamo-hypophysaire. Au cours du vieillissement, la production de la testostérone baisse. Par analogie avec la ménopause de la femme, on utilise le terme « andropause » pour décrire cette diminution.

I.5.3 Hormones endogènes

I.5.3.1 *Cycle menstruel*

La sécrétion d'hormones au niveau des ovaires est régulée par le complexe hypothalamo-hypophysaire (170). L'hypothalamus est une partie du système nerveux central qui libère dans le sang une neurohormone, la gonadolibérine ou GnRH. Cette dernière stimule la sécrétion de deux hormones au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse : la LH, et la FSH.

La LH et la FSH jouent un rôle important dans le déroulement des cycles ovariens de la puberté à la ménopause. Un cycle ovarien dure en moyenne 28 jours (**Figure 31**). Lors de la première phase, appelée folliculaire, la FSH stimule la maturation des follicules. Les follicules sécrètent alors des œstrogènes (de 36 µg/jour à 380 µg/jour une fois le follicule mûr) (171). En milieu de cycle, une forte sécrétion de LH stimule la libération de l'ovocyte par le follicule mûr ; c'est l'ovulation. Enfin, lors de la dernière phase, appelée phase lutéale, la LH induit la transformation du follicule en corps jaune, qui sécrète alors de la progestérone (25 mg/jour) et des œstrogènes (250 µg/jour) (171).

Les hormones sexuelles contrôlent également leur propre sécrétion lors du cycle. En dehors de la phase ovulatoire, les œstrogènes et la progestérone sécrétés en faible quantité exercent un rétrocontrôle négatif sur le complexe hypothalamo-hypophysaire. En revanche, une fois le follicule arrivé à maturité, la forte concentration en œstrogène produite exerce un contrôle positif sur le complexe hypothalamo-hypophysaire, dont les sécrétions augmentent (**Figure 31**). Le pic de LH généré provoque l'ovulation du follicule mature.

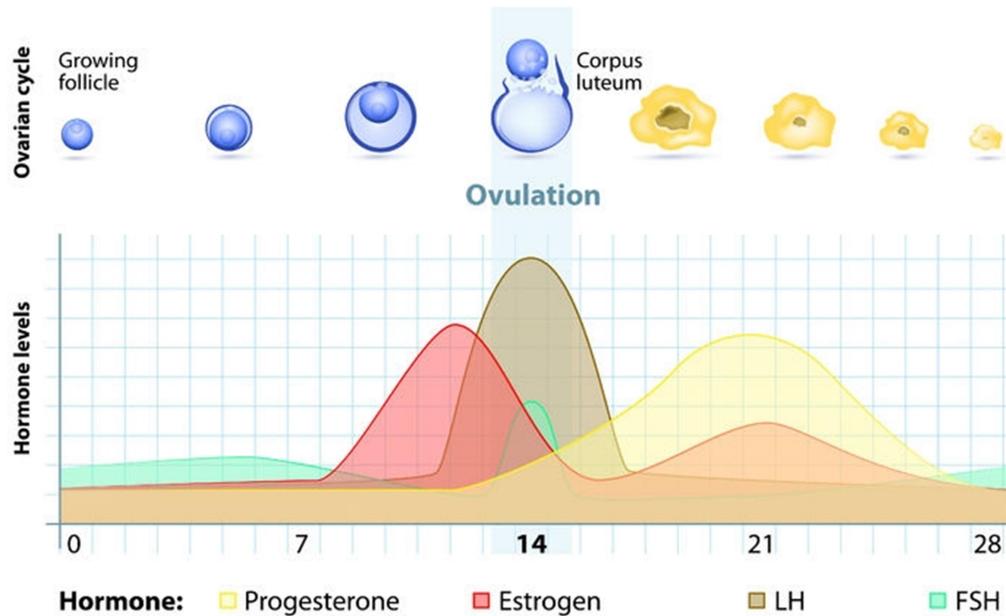


Figure 31. Représentation du cycle menstruel

Source : <https://www.ontrackdiabetes.com/>

Les variations cycliques de concentrations en œstrogènes et progestérone entraînent des modifications physiologiques de l'endomètre, pour permettre l'implantation d'un embryon en cas de fécondation. Les faibles concentrations en hormones ovariennes en fin de cycle provoquent les menstruations, qui marquent le début d'un nouveau cycle. Les œstrogènes sécrétés lors de la phase folliculaire autorisent ensuite une reconstitution de l'endomètre. Lors de la phase lutéale, la progestérone stimule la vascularisation de l'endomètre.

1.5.3.2 *Grossesse*

En cas de fécondation, l'embryon sécrète de la gonadotrophine chorionique humaine (*human chorionic gonadotropin* hCG). Cette hormone permet de maintenir le corps jaune qui sécrète de la progestérone. Cependant, le corps jaune régresse au cours de la grossesse et à partir du troisième mois, le placenta prend le relais dans la production d'œstrogènes et de progestérone (**Figure 32**). Le placenta sécrète également de la hCG et de la somatomammotrophine chorionique humaine (hCS ou hPL) (172).

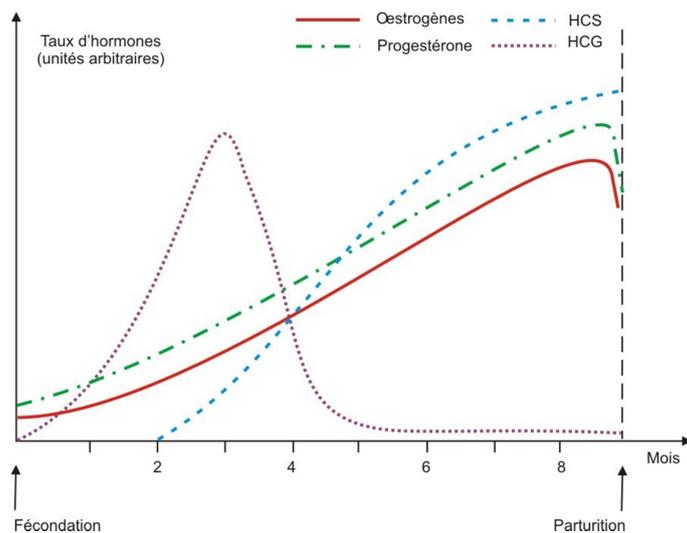


Figure 32. Évolution des taux hormonaux lors de la grossesse

Source : cours « Physiologie de la procréation » de Jacques Coget, Université de Lille 1

1.5.3.3 *Ménopause*

À la ménopause, l'arrêt de l'activité des ovaires entraîne un bouleversement des taux circulants d'hormones sexuelles. Entre la préménopause et la ménopause, le taux d'œstrogène baisse radicalement : fluctuant entre 70-1500 pmol/L avant la ménopause, il se stabilise autour de 10-60 pmol/L chez les femmes ménopausées (155,156). Cette carence œstrogénique à la ménopause serait renforcée par l'augmentation de la concentration en SHBG (173). On peut noter qu'une certaine quantité d'œstrogènes continue néanmoins à être produite chez les femmes ménopausées au niveau des tissus périphériques. Par ailleurs, ces dernières connaissent une baisse de la concentration des androgènes, principalement de l'androsténone produite dans les ovaires (167).

La survenue naturelle de la ménopause est un phénomène graduel, généralement identifié par un arrêt des menstruations pendant plus de 12 mois et parfois confirmé par des dosages hormonaux. On se réfère souvent à une période de transition ménopausique, durant en moyenne 4 ans vers l'âge de 50 ans (174). Cette période, également appelée péri-ménopause, est caractérisée par des menstruations irrégulières dans un premier temps, et prend fin 12 mois après les dernières règles. La ménopause peut également survenir artificiellement, suite à l'ablation des deux ovaires (ovariectomie bilatérale), d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie. Dans ce cas, l'arrêt des sécrétions ovariennes est brutal. Les femmes passent aujourd'hui près d'un tiers de leur vie en état de ménopause mais l'âge de survenue, variable, est influencé par certains facteurs. Par exemple, une ménarche précoce est plutôt associée à une ménopause tardive, tandis que l'hystérectomie ou la consommation de tabac peuvent en avancer l'apparition (174).

Bien qu'ils soient synthétisés de manière résiduelle dans les tissus périphériques, la chute du niveau d'œstrogènes à la ménopause s'accompagne pour la majorité des femmes de symptômes climatériques. Les plus communs sont les bouffées vasomotrices ou bouffées de chaleur, les sueurs nocturnes, la sécheresse vaginale, l'insomnie, ou encore les troubles de l'humeur (175).

Les symptômes climatériques varient selon les femmes. L'âge à la survenue de la ménopause est un facteur important (176). Si celui-ci est tardif, la femme a moins de chances de ressentir des symptômes, mais plus de risque d'en ressentir dans les années précédant la ménopause. D'autres facteurs influencent l'apparition de symptômes. Il a été montré que le risque d'avoir des symptômes était réduit chez les femmes avec un

niveau d'éducation élevé, de longs cycles menstruels, plusieurs enfants ou ayant un traitement contraceptif oral en cours. Le sous- et surpoids et l'obésité ont également été associés à un risque diminué de symptômes climateriques (ce qui, pour le surpoids et l'obésité, pourrait être lié à l'aromatisation des androgènes dans les tissus adipeux). En revanche, le risque serait augmenté chez les fumeuses et les femmes buvant de l'alcool (176).

Chez la majorité des femmes, les bouffées de chaleur ne se manifestent plus au-delà d'une année après le début de la ménopause, mais on estime qu'environ un tiers d'entre elles en ressentiront encore cinq ans après (177). Dans la cohorte française E3N (Étude épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation nationale, cf. II.1), selon une étude de Sabia *et al.*, les symptômes atteignent un pic dans les deux ans autour de la ménopause naturelle (178).

1.5.4 Hormones exogènes

Les hormones sexuelles ou des substances chimiques proches peuvent être synthétisées. Ces hormones exogènes ont de multiples usages, notamment chez les femmes.

1.5.4.1 Diversité des hormones de synthèse

1.5.4.1.1 Substances œstrogéniques

Les œstrogènes naturels se dégradent rapidement dans le sang et ils ne sont pas adaptés à une administration orale car seule une petite fraction passe effectivement dans la circulation sanguine (plus de 90 % des E2 ingérés oralement sont inactivés par le foie). C'est pourquoi la structure des œstrogènes de synthèse est souvent conçue pour en retarder le métabolisme hépatique. Ainsi, on retrouve dans les traitements hormonaux des substances œstrogéniques variées telles que l'éthinylestradiol (EE), mais également les œstrogènes conjugués équins (*conjugated equine estrogens*, CEE), le valérate d'œstradiol, le mestranol, l'estriol ou l'estropipate (179). Ces substances sont susceptibles d'être métabolisées, au moins partiellement, dans l'organisme en œstrogènes naturels.

1.5.4.1.2 Progestatifs

Tout comme les œstrogènes, la progestérone est rapidement métabolisée par le foie. Pour obtenir un effet thérapeutique, on peut utiliser par voie orale la forme micronisée de la progestérone qui s'absorbe plus facilement, ou l'isomère de la progestérone, la dydrogestérone. En jouant sur la structure chimique des stéroïdes, de nombreux progestatifs dérivés de la progestérone ou de la testostérone ont été synthétisés (**Figure 33**). Ces progestatifs de synthèse ont l'avantage d'être moins rapidement métabolisés, mais leur action est variable selon leurs affinités pour le récepteur à la progestérone et parfois pour les récepteurs à d'autres stéroïdes. S'ils gardent tous une action endométriale semblable à la progestérone, la plupart ne sont pas capables de maintenir la grossesse.

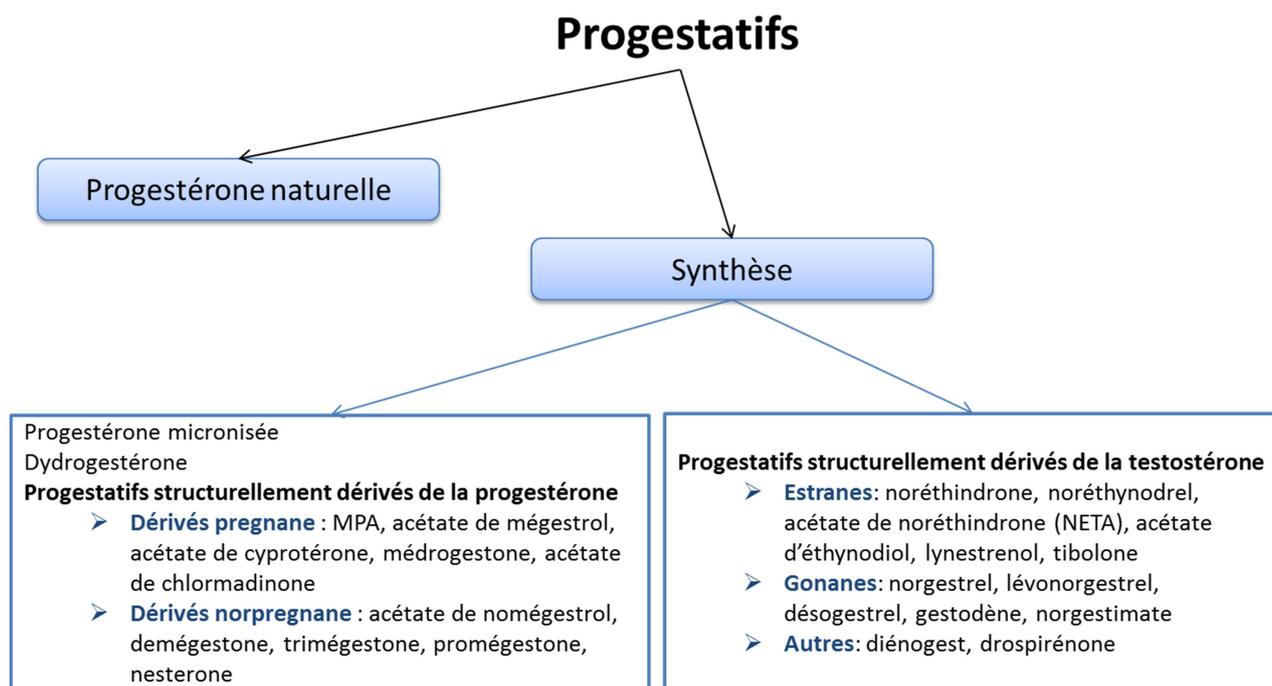


Figure 33. Classification des progestatifs

Source : Schéma réalisé à partir de Stanczyk et al 2002 (180)

1.5.4.2 *Traitements hormonaux*

Au cours de sa vie, une femme peut être amenée à consommer de nombreux traitements hormonaux : contraceptifs oraux, progestatifs pris seuls en préménopause, traitements de l'infertilité (ces derniers ne sont pas à proprement parler des hormones exogènes, mais ils modifient les niveaux d'hormones sexuelles endogènes) ou encore des traitements hormonaux de la ménopause.

1.5.4.2.1 Contraceptifs oraux (CO)

Les pratiques contraceptives sont très hétérogènes dans le monde. Derrière la stérilisation puis les méthodes dites « de long cours » comme le dispositif intra-utérin (DIU) ou l'implant contraceptif, la pilule est la troisième méthode contraceptive féminine la plus utilisée dans le monde (181).

Les contraceptifs oraux ont été mis au point aux États-Unis dans les années 1950 et sont arrivés sur le marché européen dans les années 1960. C'est une méthode contraceptive très efficace, le taux de grossesse pour une utilisation correcte étant de 0,3 pour 100 femme-années. Ils sont particulièrement répandus dans les pays occidentaux (**Figure 34**) et c'est aujourd'hui la méthode la plus utilisée en France. Parmi les femmes d'âge reproductif mariées ou en union cohabitantes en France (incluant les femmes n'ayant pas besoin de contraception soit parce qu'elles sont enceintes, qu'elles cherchent à concevoir ou qu'elles sont stériles), la moitié a eu recours à des contraceptifs oraux en 2010 (181).

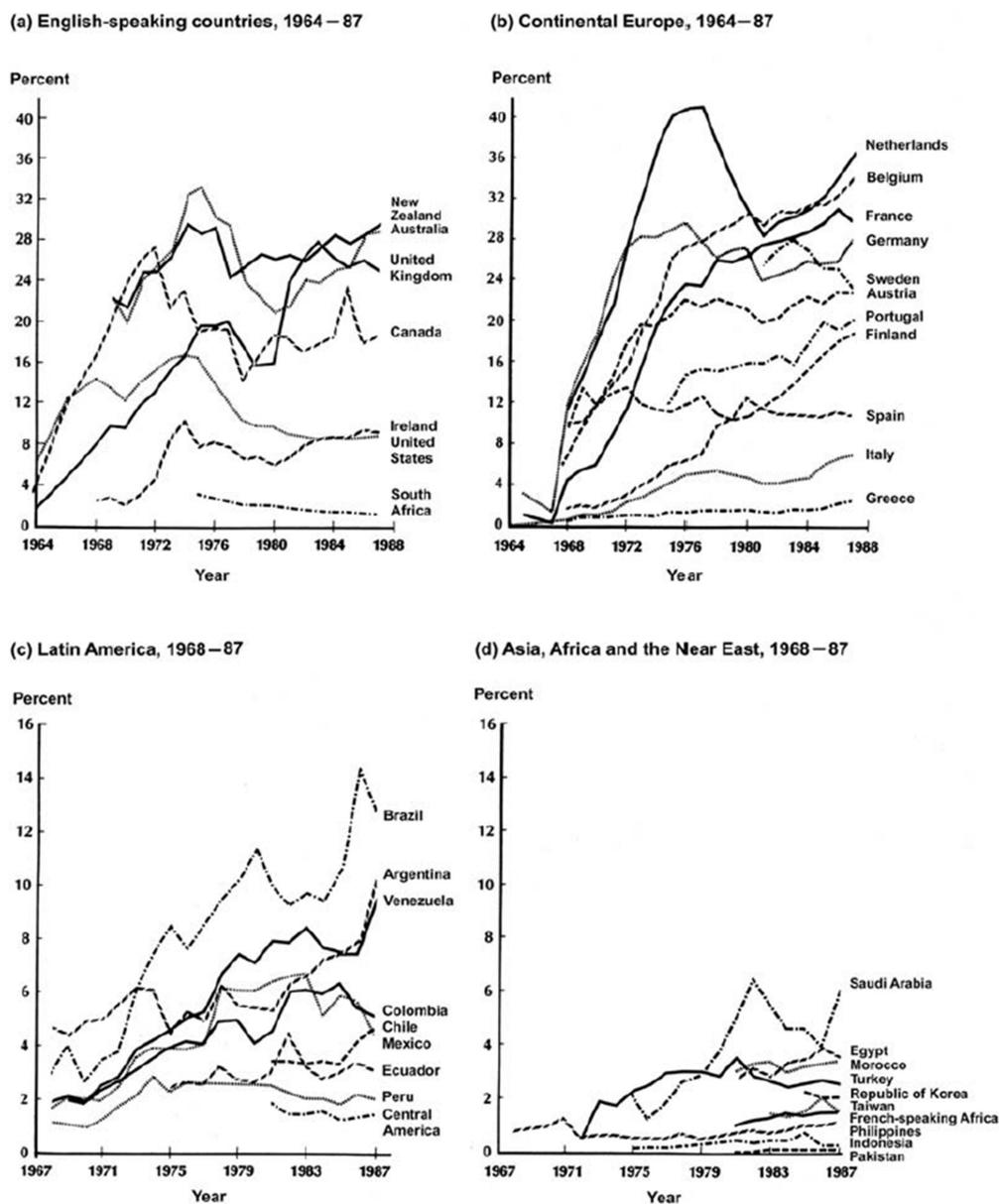


Figure 34. Proportion de femmes âgées de 15 à 44 ans achetant des contraceptifs oraux en pharmacie

Source : Monographie du CIRC sur les contraceptifs oraux et les traitements hormonaux de la ménopause, vol 72, adapté de Wharton et Blackburn 1988 (182)

I.5.4.2.2 Traitements de l'infertilité

En 2010, 1,9 % des femmes de 20 à 44 ans désirant un premier enfant n'en ont pas eu dans les cinq années suivantes, et 10,5 % des femmes pères désirant un autre enfant n'ont pas réussi à mener à bien cette grossesse en cinq ans (**Figure 35**) (183). Si on ramène l'infertilité à l'incapacité de concevoir sur une année, il est estimé que 8 à 12 % des couples en âge de se reproduire souffrent d'infertilité dans le monde (184).

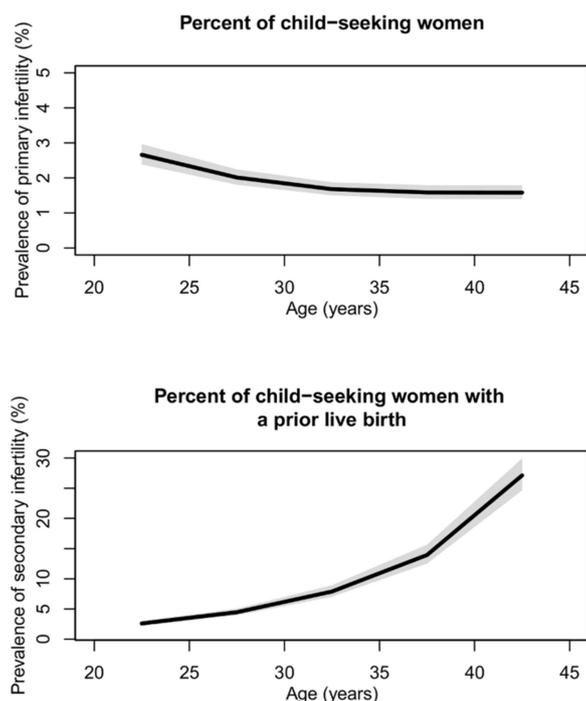


Figure 35. Prévalence de l’infertilité (sur 5 ans) en fonction de l’âge de la femme

Source : Mascarenhas et al. 2012 (183)

En France, il a été estimé que 14,1 % des femmes consultent un médecin pour infertilité (185) et que 45 % de ces femmes reçoivent un traitement de l’infertilité (186). Un traitement fréquent est la stimulation de l’ovulation par des anti-œstrogènes et/ou des gonadotrophines (FSH et LH). Les anti-œstrogènes, principalement le citrate de clomifène, se fixent sur les ER au niveau de l’hypothalamus et de l’hypophyse. Le rétrocontrôle négatif des œstrogènes est alors bloqué, c’est-à-dire que les œstrogènes endogènes ne freinent plus la sécrétion de FSH et de LH nécessaire à l’ovulation. Les gonadotrophines sont également utilisées pour stimuler l’ovulation, par le contrôle direct de l’activité ovarienne (cf. I.5.3.1). Ces traitements médicamenteux stimulant l’ovulation sont utilisés seuls ou en préparation d’une insémination artificielle ou d’une fécondation *in vitro* (FIV) (187).

I.5.4.2.3 Progestatifs seuls en préménopause

Les progestatifs peuvent être utilisés pour de nombreuses indications gynécologiques chez les femmes préménopausées, notamment contre les troubles en péri-ménopause (irrégularités menstruelles, bouffées de chaleur, prise de poids, troubles génito-urinaires et troubles psychiques), les mastodynies, le syndrome prémenstruel, les pathologies de l’endomètre (hyperplasie endométriale, polypes, fibromes, endométriose), un blocage de l’ovulation, des mastopathies (nodules mammaires), des dystrophies ovariennes ou encore pour éviter les accouchements prématurés (188–190). Les progestatifs seuls sont également de plus en plus utilisés en contraceptifs oraux.

On peut noter que l’utilisation des progestatifs est particulièrement répandue en France, où une grande diversité de préparations est disponible (191).

1.5.4.2.4 Traitements hormonaux de la ménopause

À partir du XIXe siècle, la ménopause s'est médicalisée. Dès les années 1930 aux États-Unis, des traitements hormonaux substitutifs ont été mis en place pour compenser l'arrêt de la production hormonale par les ovaires.

La prise de THM dans le monde a fortement évolué : alors qu'en 1997 environ 12 % des femmes de 45 à 64 ans dans le monde utilisaient un THM, la publication et la médiatisation d'effets néfastes des THM en 2002 (cf. VI.1.1.2) ont provoqué une baisse de plus de 50% de l'utilisation de THM (192).

Par ailleurs, les THM sont des traitements très variés. Alors qu'aux États-Unis, le THM largement majoritaire est une association d'œstrogènes équinés administrée par voie orale (CEE) avec un progestatif de synthèse, l'acétate de médroxyprogestérone (MPA), en France, les traitements préconisés sont plutôt le 17 β -œstradiol associé à de la progestérone ou des progestatifs peu androgéniques (norpregnanes notamment). Un grand choix de THM ont été développés, avec différentes compositions (associant œstrogènes et progestatifs) et différentes voies d'administration (orale, trans-dermale, intra-vaginale ou intramusculaire) (193).

On peut noter que la prise des traitements hormonaux à la ménopause pourrait s'assimiler à une substitution des œstrogènes naturels et sont parfois appelés « traitements hormonaux substitutifs ». Cependant, les récepteurs aux œstrogènes sont peu spécifiques et il est possible d'obtenir des effets à partir d'une large gamme de composés (d'origine animale, végétale ou autre). On administre donc généralement des stéroïdes sexuels et des molécules ayant un effet sans être structurellement identiques aux hormones humaines. De plus, la chronologie et la voie d'administration du traitement sont variables et ne correspondent pas aux conditions de la production naturelle. Ces différences invitent à parler de traitement hormonal de la ménopause plutôt que de véritable traitement hormonal substitutif (193). Le terme de « traitement hormonal de substitution » répandu à partir de la fin de la deuxième guerre mondiale a en fait même été formellement aboli depuis que les essais cliniques ont mis en évidence des risques induits chez des femmes saines (194). Il convient néanmoins de noter que la ménopause n'étant pas une pathologie, le terme aujourd'hui utilisé de « traitement hormonal de la ménopause » reste inapproprié.

1.5.4.2.5 Hormones exogènes et concentration sérique

La prise de la même dose d'hormone exogène n'entraîne pas toujours la même variation du taux sérique d'hormone dans le sang. En effet, entre les individus, l'absorption et le métabolisme des préparations hormonales varie fortement : il est estimé que les variations inter-individuelles de l'évolution des taux sériques après prise d'hormones exogènes sont entre 30 et 60 % (160). Des variations intra-individuelles sont également présentes, dépendantes du régime alimentaire, de la consommation d'alcool ou de drogues, de l'activité physique, du stress, etc. qui altèrent temporairement le flux sanguin, l'absorption et le métabolisme (160).

1.5.4.3 *Autres sources d'hormones exogènes*

En plus des traitements hormonaux précédemment cités, de nombreuses autres substances présentes dans l'environnement altèrent le système endocrinien. Dans la plupart des cas, celles-ci interagissent avec les ER en agonistes ou antagonistes aux œstrogènes. C'est le cas des perturbateurs endocriniens synthétisés pour une multitude de composés comme les pesticides, les lubrifiants industriels ou les plastifiants, dont les effets néfastes pour la santé sont de plus en plus dénoncés. Mais c'est également le cas des phyto-œstrogènes naturellement présents dans certaines plantes comme le soja, vendus sous forme de

compléments alimentaires et largement plébiscités comme alternative naturelle aux traitements hormonaux de la ménopause (195).

1.5.5 Hormones et cancers chez la femme

Les hormones sont impliquées dans le processus de carcinogenèse de certains cancers définis comme cancers hormono-dépendants, principalement celui du sein chez la femme et celui de la prostate chez l'homme. Des liens ont également été établis entre les hormones et les cancers de l'endomètre, et de l'ovaire chez la femme (196,197). Avant de décrire les arguments en faveur de l'hypothèse d'une hormono-dépendance du mélanome (cf. 1.6), cette partie présente les associations observées pour les cancers dont la composante hormonale est bien établie.

1.5.5.1 Cancer du sein

Le cancer du sein est un cancer hormonosensible, particulièrement les tumeurs dans lesquelles on retrouve des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et/ou à la progestérone (80 % des cancers du sein) (198).

Le niveau d'œstrogènes circulants a été positivement associé au risque de cancer du sein, particulièrement chez les femmes ménopausées avec un doublement du risque parmi les femmes dont les taux d'œstradiol sont dans les 20-25 % les plus élevés par rapport aux femmes dont les taux sont dans les 20-25 % les plus bas (199). Par ailleurs, des facteurs qui contribuent à une exposition plus élevée aux œstrogènes au cours de la vie, comme le fait d'avoir une ménarche précoce et une ménopause tardive, ont été associés à des risques accrus de cancer du sein : pour chaque année en moins pour l'âge à la ménarche le risque est augmenté de 5 % (IC = 4,4 - 5,7 %) et pour chaque année en plus pour l'âge à la ménopause le risque est augmenté de 2,9 % (IC = 2,5 - 3,2 %) (200).

La prise de traitements hormonaux a également été positivement associée au risque de cancer du sein (196,197). Selon de nombreuses études, la prise de CO augmenterait le risque de celui-ci d'environ 20 %, et cette association se retrouverait également pour les pilules actuelles dont les formulations sont réduites en œstrogènes et contiennent des progestatifs moins androgéniques (201). On peut néanmoins noter que pour les femmes ayant un profil à risque de cancer du sein (antécédents familiaux), aucune association n'est retrouvée entre la prise de CO et le risque de ce cancer (201). Le sur-risque de cancer du sein serait plus élevé avec de longues durées de prise de CO et chez les femmes ayant commencé leur traitement à un jeune âge (< 20 ans), mais disparaîtrait progressivement dans les 10 ans après l'arrêt de prise de CO (196). Concernant les types de contraceptifs, aucune préparation ne semble éviter l'augmentation du risque de cancer du sein (201). Cependant, les effets semblent différer selon les sous-types de ce cancer : les CO combinés augmenteraient le risque de cancers du sein ne possédant pas de récepteurs hormonaux aux œstrogènes (ER-), alors que les progestatifs seuls présenteraient plutôt un sur-risque pour les cancers possédant des récepteurs aux œstrogènes (ER+) (201). Il est également établi que la prise récente de THM augmente le risque de cancer du sein, avec l'observation d'un risque 1,3 à 3,5 fois plus élevé par rapport aux femmes non-utilisatrices au sein des études de cohorte (196,197,202). Cette relation augmente avec la durée de prise de THM mais s'atténue rapidement après cessation du traitement (203). Elle se maintient quel que soit le type de THM, combinés ou composés d'œstrogènes seuls, et semble particulièrement forte lorsque les œstrogènes sont administrés par voie orale et/ou que les progestatifs sont pris en continu (203).

Enfin, on peut mentionner que les anti-œstrogènes comme le tamoxifène réduisent le risque de cancer du sein et inhibent la croissance de tumeurs possédant des ER, ce qui confirme le rôle des œstrogènes et de leurs récepteurs dans la carcinogenèse mammaire (155).

1.5.5.2 *Cancer de l'endomètre*

Une distinction est classiquement faite entre deux types de cancer de l'endomètre, le premier étant plutôt dépendant des œstrogènes (type I) et le second plutôt lié à une atrophie de l'endomètre (type II) (155). Cependant, les facteurs reproductifs et menstruels ont été associés aux deux types de cancer de l'endomètre, remettant en cause un clivage strict : une association inverse avec la parité (odds ratio de 0,4 à 0,5 pour > 3 enfants vs. nullipare) et avec l'âge à la ménarche (odds ratio de 0,5 à 0,7 pour une ménarche à 15 ans ou plus vs. < 11 ans) (204).

Le niveau d'œstradiol circulant est également positivement associé au cancer de l'endomètre chez les femmes ménopausées, avec un risque multiplié selon les études par 2,1-4,1 pour les femmes dont les taux d'œstradiol sont dans les 20-25 % les plus élevés par rapport aux femmes dont les taux sont dans les 20-25% les plus bas (199).

Par ailleurs, la prise de tamoxifène chez les patients atteints de cancer du sein a été associée à une multiplication par 6-8 fois du risque de cancer de l'endomètre (155). Cette observation est cohérente sachant que le tamoxifène est un antagoniste des œstrogènes dans le sein mais un agoniste dans l'endomètre.

Il a également été estimé que la prise d'œstrogènes seuls lors de la ménopause augmentait le risque de cancer de l'endomètre de 1,5 à 20 fois, selon la dose et la durée d'utilisation (197). En revanche, les progestatifs semblent jouer un rôle inverse, puisque l'ajout d'un progestatif au THM atténue l'augmentation du risque, le ramenant à un niveau semblable à celui des femmes n'utilisant pas de THM en cas de prise quotidienne du progestatif (196). La prise de CO combinés contenant des progestatifs réduit même le risque de cancer de l'endomètre, d'autant plus que la durée de prise du CO est longue. Il est estimé que les utilisatrices de CO ont un risque de ce cancer diminué de moitié par rapport aux non-utilisatrices (196,205).

1.5.5.3 *Cancer de l'ovaire*

Les hormones stéroïdiennes ont été associées au risque de cancer de l'ovaire, avec un risque près de 3 fois plus élevé chez les femmes dont les taux d'œstradiol sont dans les 20-25 % les plus élevés par rapport aux femmes dont les taux sont dans les 20-25 % les plus bas (199). Les ER semblent par ailleurs jouer un rôle particulièrement important : le niveau d'expression d'ER β retrouvé dans les tissus a été corrélé à une survie plus longue et il semble diminuer avec la progression des tumeurs (155).

Comme pour le cancer du sein et le cancer de l'endomètre, avoir une ménarche précoce est associée à un risque accru de cancer de l'ovaire, particulièrement parmi les femmes préménopausées ; une augmentation du risque de 24 % a été observée pour des femmes ayant une ménarche avant 13 ans par rapport à des femmes l'ayant eu à 13-14 ans (206).

La prise récente de THM est également associée à une augmentation d'environ 37 % du risque de cancer de l'ovaire, et cette relation reste positive quelle que soit la durée de traitement (207). Le risque est néanmoins atténué après des années de cessation du traitement (206,207). Concernant le type de THM, ce sont principalement les œstrogènes seuls qui ont été incriminés par rapport au sur-risque de cancer de l'ovaire, alors que la relation n'est pas encore confirmée pour les THM constitué d'un œstrogène et d'un progestatif (196,197). En revanche, la prise de CO réduit le risque de ce cancer d'environ 25 à 30 %, d'autant plus que la durée de prise est longue, avec un risque divisé par deux en cas de prise de plus de 10 ans cessée il y a moins de 10 ans (206). Cette réduction du risque ne dépend pas du type de CO et semble persister des années après l'arrêt du traitement (196,201).

I.6 Hormones et mélanome

L'hypothèse que le mélanome soit une tumeur hormono-dépendante a été proposée pour la première fois par Sadoff et al. en 1973 (208). Depuis, plusieurs observations biologiques, cliniques et épidémiologiques ont étayé cette hypothèse. Cependant, le rôle des hormones stéroïdiennes dans le développement du mélanome n'est pas encore défini et reste controversé.

I.6.1 Arguments biologiques

Il a été établi que les œstrogènes interagissent avec les mélanocytes, par la voie classique de la liaison aux récepteurs ER dans leur cytoplasme ou par des voies non génomiques (209). Les œstrogènes sont ainsi impliqués dans la pigmentation de la peau, par la stimulation de l'expression de la tyrosinase, une enzyme permettant la production de mélanine dans les mélanosomes (60). Ils seraient également impliqués dans les mécanismes de coordination de la prolifération cellulaire (**Figure 36**). Des modes d'action similaires sont retrouvés avec les androgènes, bien qu'ils soient moins documentés (209).

La distribution du ratio des deux isoformes des récepteurs aux œstrogènes ER α /ER β dans la peau est peu connue. Après la ménopause, l'expression des ER diminue en même temps que le niveau d'œstradiol décline. Cette diminution étant plus rapide pour les récepteurs ER β que pour les ER α . Il y aurait une augmentation du ratio ER α /ER β au niveau de la peau après la ménopause (60). Ce ratio au sein des mélanocytes aurait une importance dans le développement d'un mélanome. Il a en effet été suggéré que les œstrogènes liés aux ER α favoriseraient la prolifération cellulaire par la promotion de la transcription de gènes proliférateurs, alors que la liaison aux ER β inhiberait la transcription de ces gènes (**Figure 36**). Les taux d'ER β observés dans les mélanomes sont d'ailleurs significativement plus faibles que ceux observés dans le tissu sain à proximité alors que cette différence n'est pas retrouvée entre des nævi communs et le tissu avoisinant (209). De plus, l'expression des ER β semble être plus faible dans les mélanomes épais ou métastasés, ce qui suggère que la perte de ce récepteur est une étape importante dans la progression du mélanome et sa prolifération (60).

On peut noter que les UV interfèrent certainement avec l'action des hormones. Des études sur la croissance du mélanome chez la souris ont montré que l'action « protectrice » des ER β sur la progression du mélanome serait atténuée après l'exposition aux UV (209).

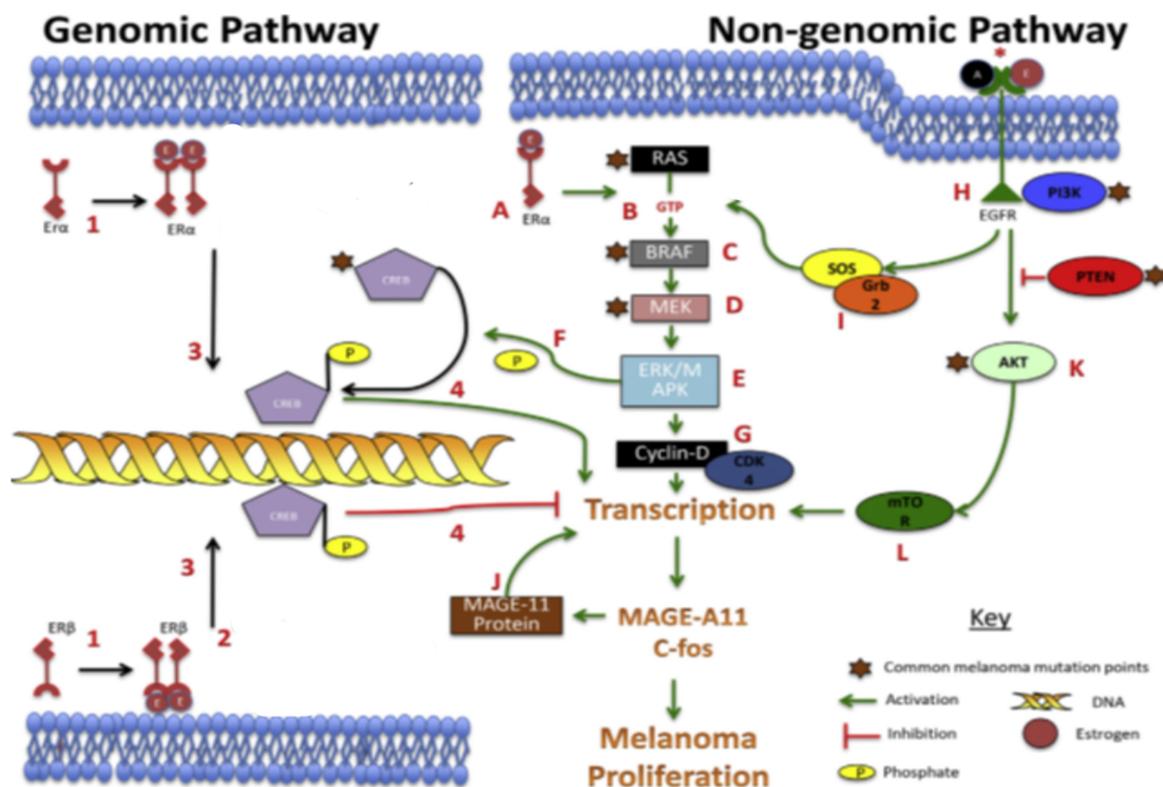


Figure 36. Schéma explicatif du mécanisme d'action des œstrogènes sur la prolifération cellulaire

Source : schéma modifié à partir de Mitkov et al. 2015 (209)

Le haut de la figure illustre le mécanisme par lequel les œstrogènes favorisent la prolifération cellulaire et le bas illustre au contraire les processus par lesquels ils l'inhibent.

Aussi bien les androgènes que les œstrogènes peuvent se lier et activer le récepteur de facteur de croissance (EGFR⁸). Par ailleurs, on peut noter que les mécanismes décrits ci-dessous sont valables aussi bien pour les œstrogènes et leurs récepteurs ERα et ERβ que pour les androgènes et leurs récepteurs ARα et ARβ.

(1) Dans la **voie génomique**, les œstrogènes se lient aux récepteurs ERα et ERβ situés dans le cytoplasme des cellules (2). Les récepteurs ainsi liés à leurs ligands se déplacent dans le noyau (3) et se lient à des protéines co-activatrices telles que CREB pour se fixer à l'ADN. Avec ERα, cela induit la transcription d'onco-gènes qui favorisent la prolifération des mélanocytes (4) tandis que dans le cas de la liaison avec ERβ, la transcription d'onco-gènes et la prolifération des mélanocytes sont inhibées.

(A) Dans la voie **non génomique**, ERα lié à son ligand active la protéine oncogène Ras (B). Cela déclenche une cascade d'activations (c'est-à-dire de phosphorylations) de la protéine BRAF (C), puis de MEK (D), puis de ERK (aussi connu comme MAPK) (E). Cela peut ensuite activer CREB (F) ou activer la cycline D (G) qui avec CDK4 promeut la transcription d'onco-gènes. Le récepteur de facteur de croissance EGFR peut aussi se lier aux œstrogènes (ou aux androgènes) pour activer la protéine RAS (H) par l'intermédiaire de la protéine SOS/Grb2 (I) et engendrer l'activation de la voie MAPK. EGFR peut aussi activer la voie PI3K (H) : le complexe EGFR-PI3K active la protéine AKT (K), ce qui active mTOR (L) et engendre la transcription et la prolifération cellulaire. On peut noter que la protéine répresseur de tumeur PTEN peut bloquer cette voie en empêchant l'activation d'AKT.

⁸ EGFR : *epidermal growth factor receptor* ; CREB : *C-AMP Response Element-Binding protein* ; MEK : **MAPK/ERK Kinase** ; ERK : *extracellular signal-regulated kinases* ; MAPK : *mitogen-activated protein kinase* ; CDK4 : *cyclin-dependant kinase 4* ; SOS : *son of sevenless homolog* ; PI3K : *phosphatidylinotol 3-kinase* ; AKT : *protein kinase B* ; mTOR : *mammalian target of rapamycin* ; PTEN : *phosphatase and tensin homolog*.

I.6.2 Arguments cliniques et épidémiologiques

L'hypothèse d'une influence des hormones sur les mélanocytes a d'abord été soulevée par des observations cliniques chez les femmes enceintes. Ces femmes connaissent dans 85-90 % des cas une hyperpigmentation des zones exposées au soleil comme le visage avec l'apparition de mélasmes ou moins exposées, avec l'apparition d'une ligne brune abdominale ou un assombrissement des aréoles mammaires (210). Il a été suggéré que ces phénomènes d'hyperpigmentation soient dus aux modifications des taux d'hormones, notamment d'œstrogènes (7,211). Par ailleurs, il a été montré que la taille des nævi augmente lors de la grossesse, mais cela pourrait résulter simplement de l'expansion de la peau au niveau du ventre et des seins (212). Enfin, il a été suggéré que les mélanomes progressaient avec un moins bon pronostic chez les femmes enceintes (213–216), et que la tolérance immunitaire lors d'une grossesse renforçait le défaut de contrôle sur les tumeurs. Néanmoins, cette hypothèse a été mise en doute dans d'autres études (217–220).

Des différences épidémiologiques sont observées selon le sexe, avec une incidence plus élevée chez les femmes que chez les hommes jusqu'à l'âge de 45-65 ans dans le monde, mais une meilleure survie quel que soit l'âge (cf. I.3.4). On pourrait penser que ces différences sont liées aux différences hormonales entre les sexes.

Des études épidémiologiques ont par ailleurs fait le lien entre des facteurs reproductifs et menstruels reflétant les niveaux d'exposition aux hormones endogènes et le risque de mélanome. Ainsi, une méta-analyse a montré en 2011 qu'un âge tardif à la première grossesse était associé positivement au risque de mélanome et le nombre d'enfants inversement associé (221), comme cela est observé pour le cancer du sein. Dans la cohorte française E3N, le risque de mélanome est moindre chez les femmes ayant un âge de ménarche tardif (≥ 15 ans), des cycles irréguliers, un âge précoce de ménopause naturelle (< 48 ans) ou une vie ovulatoire (définie par le nombre d'années entre la ménarche et la ménopause) plus courte (222). Une autre grande cohorte prospective aux États-Unis a mis en avant des associations similaires avec l'âge à la ménarche et l'âge à la ménopause (223). Néanmoins, on peut noter qu'une récente étude de cohorte norvégienne n'a pas retrouvé ces associations (224).

Par ailleurs, des associations entre les antécédents de certaines pathologies hormono-dépendantes et le risque de mélanome ont été observées. Dans la cohorte E3N, les femmes ayant un antécédent d'endométriose avaient un risque de mélanome 64 % plus élevé (225,226). De même dans des études américaines, les femmes diagnostiquées d'une endométriose avaient 3,8 fois plus de risque de développer un mélanome que la population générale (227) et parmi des femmes infertiles, le risque de mélanome était doublé lorsque l'infertilité était causée par une endométriose (228). Néanmoins, une récente méta-analyse menée sur 10 études montre que dans l'ensemble, les résultats de la littérature sont mitigés sur le lien entre l'endométriose et le risque de mélanome (229). Les antécédents de fibrome utérin ont également été associés au risque de mélanome dans la cohorte E3N, avec une augmentation de 33 % du risque chez les femmes ayant eu des fibromes (225), mais ce lien ne semble pas davantage exploré dans la littérature.

Les liens observés entre les facteurs reproductifs et menstruels et les antécédents de pathologies hormono-dépendantes et le risque de mélanome, bien qu'encore débattus, suggèrent une influence des hormones sur le risque de mélanome.

L'ajout de l'anti-œstrogène tamoxifène aux chimiothérapies pour traiter le mélanome a été suggéré. Cependant, les réponses à ce traitement sont mitigées : une méta-analyse de neuf essais cliniques a montré que les patients répondaient significativement mieux à une chimiothérapie lorsque cette dernière était associée au tamoxifène, et que les femmes avaient tendance à mieux répondre à ce traitement que les

hommes ; cependant, la mortalité à un an ne semblait pas améliorée et la toxicité hématologique était plus élevée dans le groupe traité par tamoxifène (230).

1.6.3 Hormones et exposition aux UV

Les différences épidémiologiques selon le sexe et les relations observées entre facteurs reproductifs et menstruels et risque de mélanome suggèrent que les hormones jouent un rôle dans le développement de cette tumeur. Ces hypothèses sont cohérentes avec les liens établis au niveau biologique entre les hormones et les mélanocytes. Cependant, il n'est pas exclu que l'exposition solaire soit impliquée dans ces observations.

1.6.3.1 *Hypothèse d'un effet confondant*

Il est difficile de savoir aujourd'hui si les différences d'incidence et de survie observées entre les hommes et les femmes sont dues à des différences de sexe ou de genre. L'OMS définit le sexe comme se référant aux caractéristiques biologiques et physiologiques qui différencient les hommes des femmes alors que le genre se rapporte aux rôles déterminés socialement, comportements, activités et attributs qu'une société considère comme appropriés pour les hommes et les femmes.

Ainsi, une différence liée au sexe suggérerait une influence biologique des hormones sexuelles dans le développement du mélanome alors qu'une différence liée au genre serait le reflet de comportements, telles que des potentielles différences d'exposition aux UV entre les hommes et les femmes.

Des études suggèrent que l'influence serait plus comportementale qu'hormonale. En effet, la relation inverse entre le nombre d'enfants et le risque du mélanome a également été observée chez les hommes dans deux études de cohorte rétrospective au Norvège et au Danemark (231,232). Par ailleurs, la méta-analyse de 2011 montre que cette relation avec la parité chez les femmes disparaît après ajustement sur le niveau d'éducation (221). Ceci suggère que ces observations pourraient être liées au mode de vie, notamment l'exposition solaire, plutôt qu'aux niveaux d'hormones endogènes.

De même, l'association entre facteurs reproductifs et hormonaux et risque de mélanome pourrait potentiellement s'expliquer par des différences de comportement d'exposition aux UV. En effet, si les femmes ayant une ménarche précoce, une ménopause tardive, ou utilisant des traitements hormonaux avaient un comportement particulier vis-à-vis de l'exposition aux UV, la relation entre ces facteurs et le risque de mélanome serait biaisée par l'effet confondant de l'exposition aux UV. Cependant, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de trancher cette question.

1.6.3.2 *Hypothèse d'une interaction*

Il n'est pas exclu que certaines hormones exogènes présentent des effets photo-sensibilisants, intensifiant l'effet des UV sur la peau. Très peu de cas de photosensibilisation liée à la prise d'hormones contraceptives ont cependant été recensés : le premier en 1968 était similaire à une lucite polymorphe et semblait lié au composé œstrogénique d'un contraceptif oral (233), le deuxième en 2001 était un cas d'érythème non-papulaire semblant lié à la prise d'un CO combiné (234), le troisième en 2003 était un cas d'urticaire solaire plutôt lié après investigation à deux progestatifs (lévonorgestrel et éthinodiol diacétate) (235), et le quatrième en 2010 était un cas de survenue de papules érythémateuses suite à la prise d'un patch contraceptif et d'un contraceptifs oral, contenant tous les deux de l'éthinylestradiol, et pour lesquels une diminution de la dose érythémateuse minimale après photo-provocation était observée (236). Enfin, en 2017, un cas d'érythème suite à la prise d'un contraceptif combiné a été observé et une forte absorption des UV-B par les composés de ce contraceptif (levonorgestrel/ethinylestradiol) a été mise en évidence, suggérant leur potentielle photo-toxicité (237). Bien que peu de cas aient été recensés, l'effet

potentiellement photo-sensibilisant des hormones sexuelles de synthèse pourraient générer des lésions cutanées et potentiellement le développement d'un mélanome, comme cela a été montré pour des médicaments photo-sensibilisants répandus (238).

Si la photo-toxicité de certaines hormones sexuelles de synthèse était confirmée, on s'attendrait à une interaction entre l'exposition aux hormones et l'exposition aux UV sur le risque de mélanome, avec une association plus forte chez les femmes exposées au soleil. Cependant, une interaction entre expositions hormonales et exposition aux UV sur le risque de mélanome a très peu été étudiée dans les précédentes études épidémiologiques (cf. I.6.4.2).

I.6.4 Traitements hormonaux et mélanome

Dans le contexte de la controverse d'une influence des hormones sexuelles sur le mélanome, plusieurs études ont exploré l'effet potentiel de l'utilisation d'hormones exogènes (contraceptifs oraux, traitements de l'infertilité, traitements hormonaux de la ménopause) sur le risque de mélanome. La partie suivante décrit les principaux résultats présentés dans la littérature.

I.6.4.1 *État de l'art*

I.6.4.1.1 Contraceptifs oraux et risque de mélanome

À ce jour, deux études de cohorte (239,240) et deux études cas-témoins (241,242) ont mis en évidence des associations positives statistiquement significatives entre la prise de contraceptifs oraux et le risque de mélanome (**Annexe 1**). Cependant, cette relation n'a pas été retrouvée dans un grand nombre d'autres études : quatre études de cohorte (223,243–245) et 12 études cas-témoins (246–257). Deux études cas-témoins ont même mis en évidence des relations inverses (258,259). Les résultats de la plupart de ces études ont été rassemblés au sein de la méta-analyse de Gefeller *et al.* (18 études cas-témoins) (260) de l'analyse poolée de Karagas *et al.* (10 études cas-témoins) (262) et de la méta-analyse plus récente de Gandini *et al.* (quatre études de cohorte et 18 études cas-témoins) (221). Cette dernière méta-analyse conclut qu'il n'y a pas d'association claire entre la prise de CO et le risque de mélanome, que ce soit par rapport à une prise actuelle, aux durées d'utilisation, au délai depuis l'arrêt ou à l'âge de première prise.

I.6.4.1.2 Traitements hormonaux de la ménopause et risque de mélanome

Tout comme pour les CO, la littérature sur la prise de THM et le risque de mélanome fournit des résultats contradictoires (**Annexe 16**). Trois études de cohorte (263–265) et deux études cas-témoins (242,259) ont mis en évidence des associations positives, alors que quatre études de cohorte (223,266–268), huit études cas-témoins (247,248,251,253,255,257,269,270) et un essai randomisé (271) n'ont pas montré d'association. La méta-analyse de Gandini *et al.*, incluant 10 de ces études (trois études de cohorte et sept études cas-témoins) ne met pas en évidence d'association entre la prise de THM et le risque de mélanome (221).

I.6.4.1.3 Traitements de l'infertilité et risque de mélanome

Plusieurs études rétrospectives ont examiné la relation entre l'infertilité ou les traitements de l'infertilité et le risque de mélanome (**Annexe 7**). Si quatre études montrent des taux d'incidence de mélanome plus élevés chez les femmes traitées ou consultant pour infertilité que chez les femmes de la population générale (272–274,187), cette relation n'est pas retrouvée dans 10 autres études (256,275–283). De plus, les études investiguant plus spécifiquement la prise de traitements de l'infertilité au sein de populations infertiles n'ont pas non plus mis en évidence d'association avec le risque de mélanome (273,284,285).

Une revue de la littérature publiée en 2018 suggère ainsi une absence d'association entre la prise de traitements de l'infertilité et le risque de mélanome (286). Cette revue met cependant en évidence un risque accru chez les femmes pares, qui n'a pas été confirmé par une autre étude récente (283).

1.6.4.2 *Limites de la littérature*

On peut reprocher à la plupart des résultats présentés dans la littérature le faible nombre de cas de mélanome sur lesquels ils reposent ainsi que leur design rétrospectif. Par ailleurs, on peut constater un manque de prise en compte des facteurs de risque du mélanome. Sur les 35 études recensées analysant la prise de CO et/ou de THM, 18 n'ont pas considéré de marqueur du phénotype des individus (223,239,242–247,249,256,258,263–266,268,271,287) ; et parmi les études sur les traitements de l'infertilité, seules trois ont intégré une mesure du phénotype, très approximativement avec l'origine ethnique (285,288) ou plus précisément avec la sensibilité de la peau au soleil et la quantité de nævi (289). De plus, alors qu'il a été suggéré que les associations observées entre facteurs reproductifs et risque de mélanome étaient liées à des différences de comportements d'exposition solaire plutôt qu'aux hormones sexuelles (231,232), peu d'études examinant les expositions aux hormones exogènes ont pris en considération l'exposition solaire récréationnelle dans les analyses (240,250,253–255,257,270,290), bien qu'à défaut de données disponibles, certaines aient pris en compte l'exposition résidentielle (223,241,252,263,267,271). Par ailleurs, deux études ont exploré un potentiel effet modificateur de l'exposition solaire sur les relations entre la prise de CO ou de THM et le risque de mélanome, mais ces études ne disposaient que de l'exposition résidentielle aux UV (223,263).

Actuellement, rares sont les études ayant exploré les relations entre traitements hormonaux et risque de mélanome selon le site, le type et les caractéristiques de la tumeur. Les quatre études prenant en compte ces aspects n'ont pas pu établir d'estimation pour tous les types histologiques de mélanome, faute d'un nombre de cas suffisant (242,250,263,291). Il apparaît pourtant de plus en plus clairement que le mélanome peut survenir selon plusieurs voies causales dépendant des caractéristiques de la tumeur (cf. 1.4.3) et l'étude du rôle des traitements hormonaux selon ces caractéristiques devrait permettre d'aller plus loin dans la compréhension des mécanismes impliqués.

Par ailleurs, parmi les études précédentes, peu ont pu explorer différentes doses ou les différents types de traitements, et aucune étude n'a pu examiner précisément ni prendre en compte la diversité des traitements disponibles en France. En outre, l'effet de la prise de progestatifs pris seuls avant la ménopause (un traitement retrouvé principalement en France (191)) sur le risque de mélanome est inconnu. Finalement, l'effet du cumul des traitements hormonaux, c'est-à-dire l'exposition à l'ensemble de ces traitements hormonaux au cours de la vie, est également une question qui n'a jamais été examinée.

1.7 Résumé

La peau peut être atteinte de multiples lésions et le mélanome cutané est la plus pernicieuse d'entre-elles. Il représente donc un enjeu majeur de santé publique. En effet, malgré le déploiement de mesures de prévention, l'incidence de ce cancer est en augmentation en France depuis ces dernières décennies.

Si certains facteurs de risque de mélanome sont bien établis, la recherche étiologique continue d'approfondir la compréhension de cette tumeur par l'exploration de nouveaux facteurs. La communauté scientifique s'interroge notamment depuis les années 1980 sur l'influence potentielle des hormones sexuelles sur le développement du mélanome. Œstrogènes, androgènes et progestérone remplissent de multiples fonctions dans l'organisme et sont impliqués dans la genèse de certains cancers. L'hypothèse de leur influence sur le risque de mélanome s'est fondée sur des arguments cliniques, biologiques et épidémiologiques. Cependant, les études épidémiologiques menées jusqu'à présent sur les associations entre expositions hormonales et risque de mélanome n'ont abouti à aucune conclusion claire, et cette hypothèse fait encore actuellement l'objet de débats dans la littérature.

Reprenant l'hypothèse hormonale, certaines études se sont penchées sur l'influence de la prise de traitements hormonaux sur le risque de mélanome. Ces derniers représentent en effet une source importante d'exposition aux hormones chez les femmes. Les hormones stéroïdiennes pour la contraception ou les symptômes de la ménopause font partie des médicaments les plus utilisés dans le monde, particulièrement dans les pays occidentaux. Contrairement à ceux utilisés pour traiter des pathologies spécifiques, les CO et les THM sont en outre utilisés chez des femmes globalement en bonne santé. Des progestatifs sont également prescrits pour des troubles gynécologiques variés en préménopause. De plus, sans être à proprement parler des traitements hormonaux, un grand nombre de traitements influant sur les stéroïdes sexuels sont prescrits dans les cas d'infertilité.

Jusqu'à présent, les études sur les traitements hormonaux ont présenté des résultats contradictoires et comportaient de nombreuses limites. Pour élucider le rôle de la prise d'hormones exogènes dans l'étiologie du mélanome, de grandes études prospectives capables de caractériser l'exposition aux différents traitements hormonaux tout au long de la vie et de prendre en compte les principaux facteurs de risque du mélanome sont nécessaires. Par ailleurs, la mesure de l'exposition solaire est essentielle pour évaluer son impact dans la relation étudiée et départager l'influence des hormones de celle des comportements d'exposition solaire. Enfin, dans la mesure où le mélanome se définit désormais comme une tumeur hétérogène, distinguer les caractéristiques des tumeurs dans l'exploration de l'influence de la prise des traitements hormonaux semble primordial pour la compréhension des mécanismes en jeu.

I.8 Objectifs

L'objectif principal de ce projet de thèse était d'évaluer l'influence de la prise de traitements hormonaux sur le risque de mélanome cutané chez les femmes dans les cohortes E3N et EPIC.

La thèse s'est déclinée en cinq sous-objectifs, répondant à un ensemble d'hypothèses à tester, et comprend également deux objectifs complémentaires.

Objectif 1 : Explorer l'influence de la prise de **contraceptifs oraux** sur le risque de mélanome.

Objectif 2 : Étudier les associations entre la prise de **traitements de l'infertilité** et le risque de mélanome.

Objectif 3 : Analyser les relations entre l'utilisation de **progestatifs seuls avant la ménopause** et le risque de mélanome.

Objectif 4 : Examiner les associations entre la prise de **traitements hormonaux de la ménopause** et le risque de mélanome.

Objectif 5 : Étudier l'effet potentiel du **cumul des traitements hormonaux** au cours de la vie sur le risque de mélanome.

Objectifs complémentaires :

Étudier l'influence de la prise de traitements hormonaux sur le risque de mélanome en fonction du **pronostic des tumeurs**.

Explorer les relations entre taux sériques d'hormones stéroïdiennes et risque de mélanome.

Pour chacun de ces objectifs, les hypothèses sous-jacentes étaient que l'utilisation des traitements hormonaux augmente le risque de mélanome, que la durée de prise est associée au risque de mélanome avec une relation dose-effet positive, que les associations diffèrent selon le type d'hormone utilisée, le phénotype pigmentaire et l'exposition aux UV des utilisatrices.

Pour aller plus loin dans l'exploration de l'influence hormonale sur le mélanome et la mettre en regard avec la théorie des mécanismes divergents, nous avons analysé l'association entre les hormones exogènes et le risque de mélanome selon le site anatomique et le type histologique des tumeurs. Par ailleurs, avec les données d'une étude cas-témoin nichée dans la cohorte E3N nous avons exploré le profil d'exposition aux UV des utilisatrices de traitements hormonaux, afin d'approfondir les connaissances et tenter d'expliquer l'incohérence des résultats de la littérature.

En termes de santé publique, l'objectif général de ce travail est de contribuer à une meilleure compréhension des potentielles associations entre les hormones sexuelles et le risque de mélanome, et plus particulièrement les hormones exogènes. Sur le long terme, cette recherche pourrait permettre de mieux identifier les individus à risque de développer un mélanome.

Chapitre II MATÉRIEL ET MÉTHODES

La population d'étude principalement utilisée dans ce projet doctoral est la cohorte E3N. Des analyses complémentaires ont été menées dans une sous-population de cette cohorte ayant participé à l'enquête cas-témoin nichée E3N-SunExp sur l'exposition solaire. Les analyses ont ensuite été étendues à une population plus large et plus diverse, avec la mobilisation des données du consortium de cohortes européennes EPIC. Le chapitre ci-après décrit ces études et les données recueillies, ainsi que la stratégie d'analyse adoptée.

II.1 La cohorte prospective E3N

II.1.1 Description de la cohorte E3N

L'étude française E3N (Étude épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation nationale) est une enquête de cohorte prospective menée auprès de 98 995 femmes françaises assurées par la MGEN (Mutuelle générale de l'Éducation nationale), nées entre 1925 et 1950 et résidant en France métropolitaine au moment de l'inclusion en 1990.



La cohorte E3N a été initiée par Françoise Clavel Chapelon et sa gestion est assurée par l'équipe « Générations et santé » du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP, INSERM UMR1018).

À sa création, E3N était la plus grande cohorte française, et reste aujourd'hui la plus importante en termes de santé des femmes. L'objectif initial de cette étude était l'analyse du rôle de certains facteurs de risque hormonaux, reproductifs, alimentaires ou liés au mode de vie, dans la survenue des cancers chez les femmes. Depuis, l'étude s'est élargie à d'autres maladies chroniques et à la mortalité.

II.1.2 Recueil des données E3N

II.1.2.1 Recrutement

L'étude E3N a été lancée en juin 1990 auprès de 499 668 femmes, adhérentes à la MGEN et nées entre 1925 et 1950. Parmi les femmes sollicitées, près de 100 000 ont accepté de participer à l'étude. Les répondantes et non-répondantes avaient des caractéristiques similaires en termes d'âge et de région de résidence (292). E3N a été approuvée par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) et chaque femme incluse dans l'étude a signé un accord de participation au moment de son recrutement. La date de remplissage du premier questionnaire indiquée par les participantes était considérée comme la date de recrutement.

II.1.2.2 Données auto-rapportées

Depuis 1990, les participantes sont suivies par auto-questionnaires envoyés par courrier tous les deux à trois ans (**Figure 37**). Alors que les premiers questionnaires de suivi n'ont été envoyés qu'aux femmes ayant participé au questionnaire précédent, l'envoi a été fait à toutes les femmes recrutées dans l'étude à partir du cinquième questionnaire. Au moins deux relances étaient effectuées en cas de non réponse.

Le questionnaire initial (Q1) permettait de renseigner des facteurs socio-économiques (le niveau d'études et la profession), certains paramètres anthropométriques (taille, poids et silhouettes à différents âges), des facteurs reproductifs et hormonaux, l'utilisation de méthodes contraceptives, l'état de santé, les éventuels

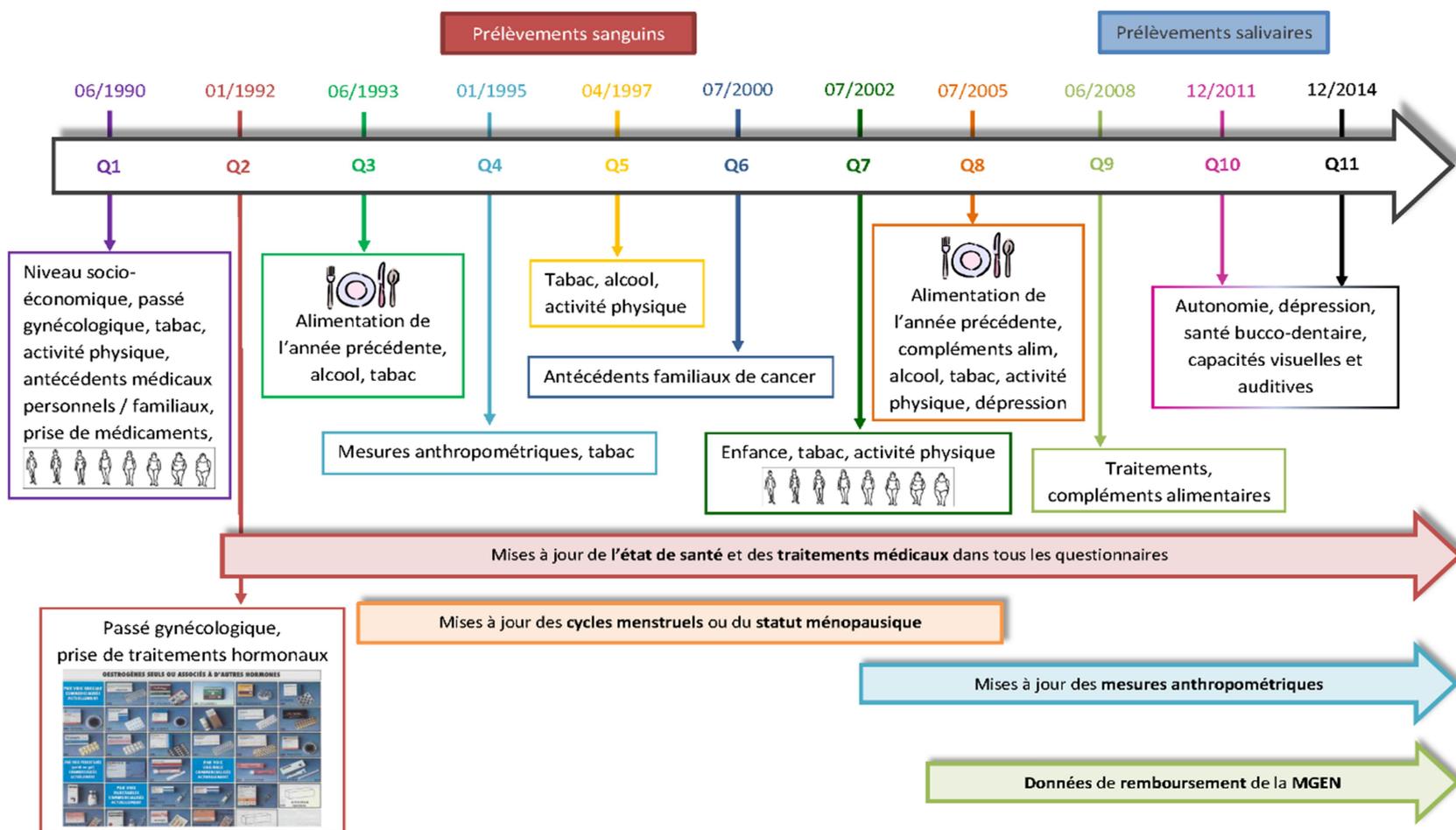
antécédents personnels ou familiaux de maladies, le niveau d'activité physique et la consommation de tabac. Le deuxième questionnaire (Q2) détaillait plus précisément l'histoire reproductive et menstruelle (âge à la ménarche, à la première grossesse et à la ménopause, durée des cycles menstruels, nombre de grossesses, durée et issue des grossesses, allaitement, infertilité), la prise de traitements hormonaux et les antécédents de maladies gynécologiques bénignes (avec l'âge au diagnostic, la procédure de diagnostic et les éventuels traitements). Les femmes ayant reporté une infertilité lors des premiers questionnaires ont reçu un questionnaire spécifique (Qinf) pour détailler les traitements utilisés. Les troisième et huitième questionnaires (Q3 et Q8) comportaient un questionnaire spécifique d'histoire alimentaire, et le quatrième questionnaire (Q4) a recueilli des mesures anthropométriques supplémentaires.

Tous les questionnaires de suivi (Q2-Q9) comportaient des questions permettant de mettre à jour les informations relatives au statut de santé, au poids, à la consommation de tabac, au statut ménopausique et à la prise de traitements hormonaux.

Les taux de réponses aux questionnaires sont restés relativement élevés tout au long du suivi, avec 87 % de réponses au second questionnaire (Q2), 84 % à Q3, 92 % à Q4, 89 % à Q5, 86 % à Q6, 85 % à Q7, 76 % à Q8 et 79 % à Q9.



Calendrier des auto-questionnaires de l'étude E3N



Mai 2015

Figure 37. Chronologie des questionnaires E3N et données recueillies

II.1.2.3 *Données biologiques*

Afin de compléter les données issues des auto-questionnaires, des données biologiques ont été collectées (**Figure 37**). Entre novembre 1994 et février 1999, des échantillons sanguins ont été recueillis pour 25 000 femmes volontaires. Par ailleurs, une biothèque d'échantillons de salive a été constituée entre novembre 2009 et mai 2011 auprès de 44 775 femmes n'ayant pas fourni de prélèvement sanguin.

II.1.2.4 *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. Depuis le 1^{er} janvier 2004, elle fournit également l'ensemble des fichiers de remboursement des médicaments, indiquant l'achat de médicaments remboursés par les participantes, sans garantir leur consommation effective.

II.1.3 *Identification des cas de mélanome incidents*

II.1.3.1 *Source d'information*

À tous les questionnaires, les femmes avaient l'opportunité d'indiquer leur ou leurs cancers éventuel(s) avec la date de diagnostic correspondante. Chaque participante était également invitée à communiquer les coordonnées de son ou ses médecin(s) traitant(s) et les comptes rendus histologiques en sa possession. En cas de cancer(s) déclaré(s), un courrier était adressé aux médecins traitants en vue d'une confirmation et de l'obtention du compte rendu histologique. Ces comptes rendus donnent des informations détaillées sur les tumeurs, telles que la date de diagnostic, la localisation, le grade ou le degré d'envahissement.

Entre 1990 et 2008, 776 cas incidents de mélanomes cutanés ont été déclarés, et à ce jour, les comptes rendus histologiques ont été obtenus pour 90,6 % d'entre eux. Le recueil des comptes rendus histologiques pour les cancers déclarés lors du dixième et du onzième questionnaire (Q10 envoyé en 2011 et Q11 envoyé en décembre 2014) est actuellement en cours.

II.1.3.2 *Classification des tumeurs*

Grâce aux comptes rendus anapathohistologiques, les mélanomes étaient classés selon leurs caractéristiques avec le code CIM-O-2 et TNM version 6 (I.2.4).

Les codes morphologiques nous ont ainsi permis de distinguer les SSM, les LM, les LMM, les ALM et les autres ; et les codes de localisation anatomique ont été utilisés pour classer les sites des tumeurs selon qu'elles étaient sur la tête et le cou (codes C44.0, C44.1, C44.2, C44.3, C44.4), sur le tronc (code C44.5), sur les membres supérieurs (code C44.6), sur les membres inférieurs (code C44.7) ou dont le site n'était pas précisé (code C44.9).

II.1.4 *Prise de traitements hormonaux*

Les données de remboursement des médicaments fournis par la MGEN ne renseignent les achats des participantes qu'à partir de 2004. Le projet portant ici sur l'exposition aux traitements hormonaux tout au long de la vie, nous avons choisi d'exploiter uniquement les informations auto-rapportées issues des questionnaires pour déterminer l'exposition des femmes. Cependant, il est important de noter que l'auto-déclaration implique une certaine perte de précision, les femmes ayant tendance à sous déclarer la prise de traitements passés. À titre d'exemple, parmi les femmes ayant eu un THM remboursé avant Q9, 12 % n'ont pas déclaré ce traitement à Q9 lorsque le remboursement était passé de moins d'un mois, 30 % lorsqu'il datait de 6 à 9 mois et plus de 50 % lorsqu'il datait de plus d'un an.

II.1.4.1 *Contraceptifs oraux, progestatifs et traitements de la ménopause*

Le second questionnaire (Q2), envoyé en 1992, incluait une section sur la prise d'hormones tout au long de la vie. Les femmes devaient y indiquer si elles avaient déjà utilisé des traitements hormonaux (comme des contraceptifs oraux, des traitements de la ménopause, ou des progestatifs seuls). Elles devaient également préciser, pour chaque épisode de traitement, le nom du produit, l'âge de début et la durée d'utilisation (en mois). Pour faciliter l'effort de mémoire, ce questionnaire était accompagné d'un dépliant présentant les photographies en couleur des conditionnements des traitements commercialisés en France depuis leur production en 1961 (**Figure 38**). Tous les questionnaires postérieurs proposaient une mise à jour de l'utilisation des traitements hormonaux depuis le dernier questionnaire répondu, avec les mêmes détails (nom des médicaments, date de début et fin d'utilisation et durée d'utilisation). Ils ne demandaient pas aux participantes de préciser le dosage des traitements utilisés ou le schéma d'administration des progestatifs.

L'histoire de l'utilisation de contraceptifs oraux, de progestatifs seuls et de THM a été reconstituée jusqu'en 2008 à partir des réponses déclarées à tous les questionnaires. À partir du nom des traitements, nous avons pu identifier les molécules utilisées, leur voie d'administration (orale, cutanée, vaginale, autre) et pour les THM, le schéma d'administration (séquentiel, combiné continu, combiné discontinu).

La notion de prise de contraceptifs oraux a été complétée en l'absence de détails par le report à l'inclusion des méthodes contraceptives pratiquées, parmi lesquelles figurait l'option de la contraception orale.



Figure 38. Carnet de photos des conditionnements des traitements hormonaux envoyé avec Q2

II.1.4.2 Traitements de l'infertilité

Les femmes déclarant être infertiles ou avoir utilisé un traitement pour infertilité à Q1 et Q2 ont reçu un questionnaire spécifique sur l'infertilité en 1994-1995. Ce questionnaire spécifique demandait aux participantes de préciser la marque du ou des médicament(s) utilisé(s), ainsi que la date de début et la durée de prise.

II.1.5 Covariables

II.1.5.1 Exposition aux UV

Afin d'intégrer l'exposition solaire des participantes dans l'enfance et à l'âge adulte, nous avons utilisé des données sur le niveau de rayonnement UV dans leur département de naissance et de résidence.

Les doses UV journalières moyennes de chaque département ont été estimées par le *Joint Research Centre* de la Commission Européenne, pour chaque mois entre le 1^{er} janvier 1984 et le 31 août 2003 (293). Les paramètres spécifiés pour l'estimation 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. Des données satellitaires (Météosat, GOME, TOMS) et non satellitaires (observations à grande échelle, modèles météorologiques et modèles topographiques) ont été exploitées pour déterminer les valeurs de ces paramètres. Sur la base de ces estimations, ont pu être calculées pour chacun des départements les doses UV journalières en kJ/m² pour la période printemps/été (**Figure 39**).

Pour chaque objectif (cf. I.8), nous avons considéré les doses UV en quartiles, calculés selon la population d'analyse.

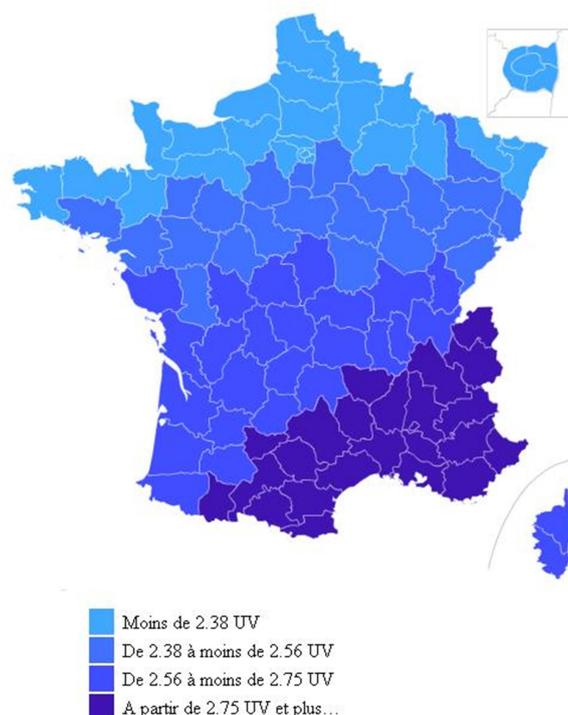


Figure 39. Dose journalière moyenne de rayonnement solaire perçue en printemps et été par département français dans la cohorte E3N (kJ/m²/jour)

Source : équipe E3N

II.1.5.2 Facteurs pigmentaires

Les informations sur le phénotype pigmentaire ont été recueillies lors du questionnaire d'inclusion en 1990. Cela incluait la couleur naturelle de 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. Cette dernière variable a été estimée par une question à trois modalités de réponse : « Si vous vous exposiez pour la première fois de l'été à un soleil intense... » : « 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).

Deux femmes étaient albinos dans la cohorte. Elles ont été regroupées avec les femmes de peaux laiteuses et de cheveux clairs.

La majorité des paramètres permettant de construire l'échelle de Fitzpatrick (cf. I.4.1.2.2) était disponible au sein de la cohorte E3N, mais la capacité à bronzer (rapidement, progressivement, difficilement, pas du tout) n'a pas été recueillie. Nous avons donc considéré chaque facteur pigmentaire sans les agréger par profils.

On peut noter que la quantification des *nævi* au sein de la cohorte E3N, réalisée à l'aide de grandes catégories arbitraires, est *a priori* moins précise que le décompte tel que réalisé dans d'autres études (cf. I.4.1.2.1). Cependant, cette mesure dans la cohorte E3N reflète tout de même un gradient entre les femmes (**Figure 40**), pour lequel l'association positive avec le risque de mélanome est retrouvée (225). Par ailleurs, de manière générale, il est considéré que l'auto-déclaration concernant le phénotype pigmentaire fournit une mesure correcte comparée aux examens cliniques (294).

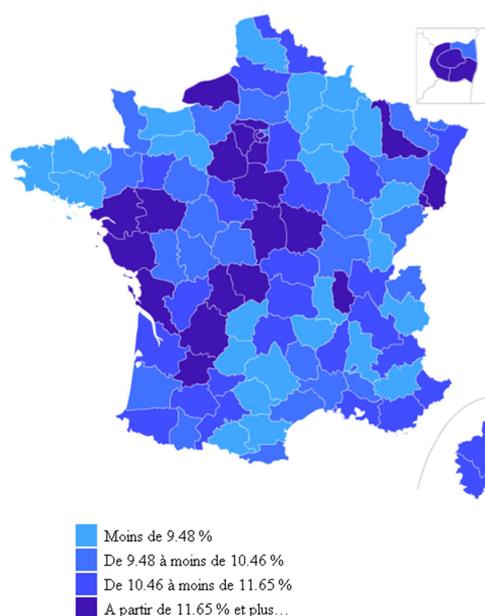


Figure 40. Proportion de femmes ayant beaucoup de grains de beauté, cohorte E3N (n = 96 760)

Source : équipe E3N

II.1.5.3 *Antécédents familiaux de cancer*

Les antécédents familiaux de cancer ont été collectés au moment du questionnaire d'inclusion. Il était demandé aux femmes d'indiquer le nombre de parents atteints parmi les enfants, parents, oncles et tantes, grands-parents, frères et sœurs, et de préciser la localisation des atteintes ce qui a permis de les répartir selon les grandes localisations : sein, intestin, poumon, estomac, utérus, ovaire, prostate, testicule, ou autre cancer. Ces informations ont été actualisées en 2000, avec le recueil de l'âge au diagnostic chez le

parent touché le plus précocement. En 2000, les participantes pouvaient également indiquer en clair le type de cancer pour les antécédents familiaux de cancers autres.

II.1.5.4 *Statut socio-économique*

À l'inclusion (Q1), une question visait à recueillir le **niveau d'étude** des participantes, avec les modalités suivantes : aucune étude, certificat d'études, brevet d'études professionnelles ou certificat d'aptitude professionnelle, Bac à Bac + 2, Bac + 3 à Bac + 4, ou au moins Bac + 5. Afin d'avoir une variable plus comparable au niveau international, ces modalités ont été converties en nombre d'années d'études : moins de 12 ans, de 12 à 14 ans, et 15 ans et plus.

Le **statut marital** a été demandé à l'inclusion, puis actualisé au questionnaire Q5 (1997) et à tous les questionnaires à partir de Q7 (2002). Les femmes devaient ainsi préciser si elles étaient célibataires, mariées ou en couple, divorcées ou séparées, ou veuves.

Au questionnaire Q2 (1992), les femmes devaient reporter leur **activité professionnelle** la plus récente. Elles avaient le choix entre 40 modalités différentes : la modalité « sans activité professionnelle », des modalités relatives à des emplois de l'enseignement dans l'éducation nationale, des modalités relatives à des emplois de l'éducation nationale hors enseignement et des modalités relatives à des emplois hors éducation nationale. Pour ce projet de thèse, nous avons distingué de manière grossière la modalité sans emploi, les emplois de l'enseignement, les emplois hors enseignement dans l'éducation nationale, et les emplois hors éducation nationale. Un **salaires annuel** a été attribué à chacune de ces modalités et donc à chaque femme E3N grâce aux données de l'Insee répertoriant les salaires relatifs à différentes professions en France en 1992 (295). Le salaire a été considéré en quartiles, les seuils étant calculés par rapport aux populations d'analyses.

II.1.5.5 *Facteurs liés aux hormones endogènes*

Les questionnaires de la cohorte E3N ont recueilli certains facteurs liés aux hormones endogènes, présentés ci-dessous.

II.1.5.5.1 Âge à la ménarche

L'âge à la ménarche a été recueilli dans les deux premiers questionnaires (Q1 et Q2). Les réponses proposées s'étendaient de 7 à 20 ans, avec une option supplémentaire pour les femmes n'ayant jamais eu de menstruations.

Si les informations déclarées dans les deux questionnaires différaient de moins d'un an, la moyenne entre les âges aux premières règles déclarés était prise en compte, et si la différence était strictement supérieure à un an, la valeur était considérée comme manquante. On peut néanmoins noter que la concordance des réponses sur l'âge à la ménarche entre les deux questionnaires était relativement bonne, avec un coefficient de corrélation de 0,92 ($p < 0,0001$), et le coefficient de Kappa de 0,68 (p pour symétrie $< 0,0001$) (296).

Dans ce projet doctoral, nous avons considéré les catégories < 13 ans, 13-14 ans et ≥ 15 ans.

II.1.5.5.2 Durée des cycles menstruels

La durée des cycles menstruels a été collectée une première fois à l'inclusion. Les femmes étaient invitées à déclarer la durée d'un cycle habituel (hors période de contraception orale et péri-ménopause) et d'un cycle avant 17 ans. Au second questionnaire (Q2), la durée des cycles était demandée pour trois périodes : avant la première grossesse à terme, entre chaque grossesse et depuis la dernière grossesse. En cas d'absence de

grossesse, ces périodes correspondaient à 20-24 ans, 25-40 ans et après 40 ans. Dans ce projet doctoral, nous avons estimé que la durée des cycles sur l'ensemble de la vie reproductive correspondait aux durées reportées pour la période intermédiaire, entre les grossesses ou entre 25 et 40 ans en l'absence de grossesse. La variable a été catégorisée selon des cycles menstruels de ≤ 24 jours, 25-31 jours, ou ≥ 32 jours.

II.1.5.5.3 Vie reproductive

Le nombre d'enfants, de grossesses menées à terme, de grossesses multiples, de fausses-couches, de grossesses extra-utérines et d'enfants mort-nés ainsi que l'âge à la première grossesse à terme ont été demandés aux femmes au sein des questionnaires Q1 (1990) et Q2 (1992). Dans ce travail, l'âge au premier accouchement a été considéré en deux catégories, avant ou à partir de 30 ans. Au sein du questionnaire Q2 les femmes pouvaient également reporter pour chaque grossesse la durée d'un d'allaitement éventuel (en mois).

II.1.5.5.4 Statut ménopausique et âge à la ménopause

La ménopause pouvait être auto-rapportée explicitement, ou déduite d'informations sur l'utilisation de traitements hormonaux, les cycles menstruels, la date aux dernières menstruations, l'histoire d'hystérectomie et l'âge lors de la chirurgie, un antécédent d'ovariectomie simple ou bilatérale et l'âge lors de l'intervention, antécédent de radiothérapie et/ou chimiothérapie conduisant à un arrêt définitif des menstruations et l'âge lors du traitement, ou les causes d'hospitalisation. Utilisant ces informations, les femmes étaient considérées comme ménopausées si elles reportaient 12 mois consécutifs d'aménorrhée (sauf dans le cas où celle-ci était liée à une hystérectomie sans ablation des ovaires), une ovariectomie bilatérale, l'utilisation d'un traitement hormonal de la ménopause, ou si elles reportaient être ménopausées. La ménopause était considérée artificielle si engendrée par une ovariectomie bilatérale, radiothérapie ou chimiothérapie conduisant à un arrêt définitif des menstruations, et naturelle lorsqu'elle était auto-déclarée par la participante.

L'âge à la ménopause était déterminé en utilisant les informations suivantes dans un ordre décroissant de priorité :

- Âge lors de l'ovariectomie bilatérale, de la radiothérapie ou chimiothérapie ayant conduit à un arrêt définitif des menstruations, si ces interventions avaient lieu avant la fin des cycles menstruels naturels et avant toute utilisation de traitement hormonal de la ménopause
- Arrêt définitif des menstruations ayant lieu avant toute utilisation de THM
- Auto-déclaration de l'âge à la ménopause
- Âge à la première utilisation de THM
- Âge aux premiers symptômes de la ménopause.

Si aucune information n'était disponible (< 5% des femmes), l'âge de ménopause était imputé à 51 ans pour les femmes ayant une ménopause naturelle ou de type inconnu, et 47 ans pour les femmes ayant une ménopause artificielle (correspondant respectivement aux âges médians des ménopauses naturelles et artificielles dans la cohorte).

Ces informations concernant le statut ménopausique et l'âge à la ménopause peuvent être considérées comme fiables. En effet, une étude de validation concernant le statut ménopausique et l'âge à la ménopause a été réalisée au sein de l'équipe E3N (297). Un échantillon aléatoire de 151 femmes ayant un dossier gynécologique à la clinique de la MGEN à Paris avait été sélectionné et leurs auto-déclarations issues du questionnaire Q1 ont été comparées aux informations contenues dans leurs dossiers

gynécologiques. Le coefficient kappa de concordance était de 0,85 pour le statut ménopausique (préménopause / ménopause). Parmi les 57 femmes ménopausées naturellement selon les deux sources d'information, le coefficient kappa de concordance était de 0,64 pour l'âge à la ménopause ; 70 % des femmes donnaient un âge à la ménopause égal (à 1 an près) à celui figurant dans leur dossier médical. Par ailleurs, l'âge moyen de survenue de la ménopause naturelle dans notre cohorte (50,7 ans) est concordant avec l'âge moyen observé dans la population générale. En effet, selon l'OMS, dans les pays industrialisés, il est de 51 ans (298).

II.1.5.6 *Maladies et suivi gynécologique*

En 1990 (Q1), les femmes étaient invitées à renseigner si elles avaient déjà effectué une mammographie ou un frottis vaginal. Ces informations ont été mises à jour dans l'ensemble des questionnaires suivants, et ont été utilisées dans notre travail comme indicateur de la proximité des femmes au système de santé.

À tous les questionnaires, des données concernant le diagnostic de maladies bénignes du sein ont été recueillies, incluant les adénomes, les fibroadénomes, les maladies fibro-kystiques et les mastoses. Les cas déclarés de maladies bénignes du sein ont été considérés uniquement si une biopsie était conjointement déclarée dans le questionnaire.

À partir du deuxième questionnaire, une rubrique était consacrée aux maladies bénignes de l'utérus et de l'ovaire. La femme indiquait le type de maladie qu'elle était susceptible d'avoir eue (polype(s) utérin(s), endométriose, fibrome utérin et kyste de l'ovaire) ainsi que son âge au moment du diagnostic, l'examen réalisé (laparoscopie, biopsie, échographie, hystérogographie ou hystéroscopie) et les éventuels traitements mis en œuvre (chirurgicaux ou médicamenteux). Les cas déclarés de kystes ovariens, polypes et fibromes utérins étaient pris en compte uniquement si un examen ou un traitement était conjointement mentionné. Par ailleurs, les cas d'endométriose étaient confirmés si une intervention chirurgicale était conjointement déclarée dans le questionnaire⁹.

On peut noter que si la confirmation des cas de maladies gynécologiques bénignes par la déclaration conjointe d'un examen ou d'un traitement augmente la fiabilité de l'information, cette dernière reste auto-déclarée et non validée par un dossier médical.

II.1.5.7 *Paramètres anthropométriques*

Le poids a été demandé à chaque questionnaire et la taille a été recueillie aux questionnaires Q1, Q4, Q6, Q7 et Q8. Une taille unique a été créée sur l'ensemble du suivi et l'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé à chaque questionnaire en divisant le poids (en kg) par le carré de la taille (en m). Les catégories considérées pour l'IMC étaient < 18.5, 18.5-22.4, 22.5-24, 25-29, et ≥ 30 kg/m², reprenant les catégories distinguées par l'OMS avec un découpage plus précis des IMC normaux. La taille a été considérée en quartiles, les seuils étant calculés par rapport aux populations d'analyses.

⁹ Le Gold standard pour diagnostiquer l'endométriose était la chirurgie au moment des questionnaires et c'est pourquoi nous avons choisi d'utiliser la mention de ce type d'intervention pour confirmer les cas dans la cohorte. On peut noter cependant que le Gold standard aujourd'hui pour la validation des cas d'endométriose est l'échographie.

II.1.5.8 *Tabagisme*

À l'exception du questionnaire Q9 (2008), tous les questionnaires incluait des renseignements sur le statut tabagique des femmes : fumeuses régulières (au moins une cigarette par jour), fumeuses occasionnelles, anciennes fumeuses régulières, anciennes fumeuses occasionnelles ou non fumeuses (n'ayant jamais fumé). Selon les questionnaires, des informations complémentaires étaient également recueillies : le type de tabac et la fréquence de consommation, la durée de consommation, la durée depuis l'arrêt et le tabagisme passif. Dans ce travail doctoral, nous avons simplement considéré si la femme avait ou non déjà été consommatrice de tabac au cours de sa vie.

II.1.6 *L'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp*

L'étude cas-témoin nichée E3N-SunExp a collecté des informations détaillées sur l'exposition résidentielle et récréationnelle aux UV au cours de la vie et les facteurs pigmentaires dans une sous-population de la cohorte E3N (299). Cette étude a été réalisée en 2008, avec l'envoi d'un questionnaire aux femmes de la cohorte qui avaient déclaré un cancer cutané (cas) ainsi qu'à 3 femmes indemnes de cancer (témoins). Les cas et les témoins étaient appariés sur l'âge, le département de naissance, le niveau d'études et le temps de suivi dans la cohorte.

II.1.6.1 *Sélection des cas*

Tous les cas de cancers cutanés (mélanome, CBC et CSC) primitifs et survenus entre le recrutement (date de réponse à Q1) et le 10 janvier 2008 étaient des cas éligibles à l'inclusion dans l'étude. Les femmes ayant été diagnostiquées de tout type de 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.

À noter que dans le cas d'un CBC survenu avant un cas de mélanome ou de CSC, ces derniers ont été conservés comme des cas. Ainsi, parmi les 424 cas de mélanomes inclus dans l'étude E3N-SunExp, 15 avaient eu un CBC incident avant leur mélanome et un avait eu un CBC prévalent à Q1 avant son mélanome. La confirmation histologique a été obtenue pour 99 % des cas de mélanomes.

II.1.6.2 *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 ou 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, appariés selon l'âge, le département de naissance, le niveau d'études et le temps de suivi dans la cohorte. Le suivi des témoins devait donc être au moins égal à celui de leur cas apparié, et au moment du diagnostic du cas, les témoins ne devaient pas être eux-mêmes un cas, décédés ou perdus de vue.

II.1.6.3 *Envoi et réception des questionnaires*

Le questionnaire E3N-SunExp a été envoyé le 10 janvier 2008 à 424 cas de mélanome, 1 193 cas de CBC, 196 cas de CSC et 5 437 témoins¹⁰. Une relance a été effectuée le 25 mai 2008 (n = 2 237). Au total, 368 cas de mélanome, 1 032 cas de CBC, 166 cas de CSC et 4 210 témoins ont retourné le questionnaire, les taux de réponse étant de 87 % pour les cas et de 79 % pour les témoins. Après suppression des participantes non appariées, la population comptait 366 cas de mélanome, 1 027 cas de CBC, 165 cas de CSC et 3 647 témoins. Pour le projet doctoral, ont été examinés 366 cas de mélanome et leurs 853 témoins appariés (168 cas étant appariés à trois témoins, 151 cas à deux témoins et 47 cas à un seul témoin). Nous avons également utilisé la population totale des témoins ayant retourné le questionnaire E3N-SunExp (n = 4 210).

II.1.6.4 *Recueil et données*

II.1.6.4.1 Exposition solaire au cours de la vie

Dans l'enquête E3N-SunExp, les questions relatives à l'exposition solaire au cours de la vie ont été inspirées d'un questionnaire utilisé dans des études australiennes (145). Il a été demandé aux participantes de compléter deux calendriers répertoriant leurs lieux de résidence et de vacances tout au long de leur vie. Pour chaque emplacement de résidence, les femmes indiquaient la période d'âge concernée, le temps généralement passé à l'extérieur au soleil d'avril à septembre (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, pour lequel elles ont été invitées à préciser le nombre de semaines passées dans chaque lieu, ainsi que le temps passé au soleil et leur niveau de protection solaire.

Toutes ces informations ont permis de calculer le nombre d'heures d'exposition solaire et un score UV incluant l'intensité de l'exposition. Pour ces indicateurs, nous avons distingué l'exposition résidentielle et récréationnelle. L'exposition totale correspondait à la somme des deux.

Le **nombre d'heures d'exposition solaire** au cours de la vie a été estimé en distinguant l'exposition récréationnelle de l'exposition résidentielle. Les heures d'exposition récréationnelle ont été calculées en additionnant le nombre de semaines de vacances dans chaque lieu et les week-ends et jours de congés, pondérés par le nombre d'heures d'exposition par jour¹¹ et le niveau de protection solaire¹². 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. 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, en cohérence avec la population d'étude, ayant ou ayant eu une activité professionnelle au sein de l'Education Nationale.

¹⁰ Le questionnaire a été envoyé à 5 437 témoins et non 5 439 (correspondant à 3 par cas) car 2 individus classés comme témoins dans la base avaient indiqué un cancer de la peau.

¹¹ Les poids attribués au nombre d'heures journalières d'exposition correspondaient à 0,5 pour « 1h/jour ou moins », 2,5 pour « 2-3h par jour » et 6 pour « 4h par jour ou plus ».

¹² Les poids attribués aux différentes catégories de protection solaire étaient 0,33 pour « jamais ou rarement », 0,66 pour « parfois » et 1 pour « souvent ou toujours ».

Le **score UV** récréationnel a été calculé en additionnant les doses UV dans les lieux de vacances au cours de la vie et dans les lieux de résidence durant les week-ends et jours de congés pour les périodes printemps/été et automne/hiver, pondérées par le nombre d'heures d'exposition par jour, le niveau de protection solaire et la durée des vacances dans chaque lieu. Le score résidentiel a été calculé de la même manière, en additionnant pour chaque année d'âge les doses UV dans les lieux de résidence durant les jours de travail/d'école pour les périodes printemps/été et automne/hiver, et en soustrayant le nombre de semaines de vacances et les week-ends/jours de congés du calcul.

Pour obtenir les doses quotidiennes moyennes d'UV pour les périodes printemps/été (avril-septembre) et automne/hiver (octobre-mars) pour chaque lieu de résidence et de vacances, le géocodage de ces lieux a d'abord été extrait à partir des bases de données de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) et le Répertoire géographique des comptes (RGC) de l'Institut national de l'information géographique et forestière (IGN). Le géocodage a ensuite été relié aux données de radiation UV, disponible par l'intermédiaire du service SoDa (solar radiation Data), développé au Centre observation, impacts, énergie (OIE) du Département énergétique et procédés de Mines ParisTech (www.soda-is.com) (300,301). Nous avons ainsi obtenu les moyennes mensuelles des doses quotidiennes des différents types de rayonnements, UVA, UVB, UV érythémateux¹³ en J/m². Le total de ces doses UV a été utilisé pour la construction du score UV.

II.1.6.4.2 Comportements liés à l'exposition solaire

Par ailleurs, l'enquête E3N-SunExp a recueilli d'autres informations sur les comportements liés à l'exposition solaire telles que le nombre de coups de soleil, l'utilisation de crème solaire, de lampes UV et de compléments solaires (**Figure 41**). Le nombre de coups de soleil correspondait au nombre de fois où la participante avait eu un coup de soleil accompagné de cloques, d'une douleur durant au moins 2 jours ou pelant par la suite (jamais, 1 fois, 2 à 3 fois, 4 à 5 fois ou 6 fois ou plus). L'utilisation de crème solaire a été recueillie en demandant aux femmes l'indice de protection solaire (IPS) habituellement utilisé (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). La femme pouvait distinguer le nombre de coups de soleils et les IPS habituellement utilisés pour différentes tranches d'âges : avant 15 ans, entre 15 et 25 ans et depuis l'âge de 25 ans. Les femmes ont en outre été invitées à signaler si elles avaient déjà utilisé des cabines UV pour bronzer. Dans le cas d'une utilisation de ces dispositifs, elles devaient indiquer la fréquence et le temps moyen d'exposition, ainsi que le nombre total de sessions au cours de leur vie.

¹³ La dose érythémateuse exprimée en J/m² est la quantité d'énergie apportée par tous les rayonnements UV pondérés selon leur action érythémateuse sur la peau.

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	<input type="checkbox"/>					
Entre 15 et 25 ans	<input type="checkbox"/>					
Depuis vos 25 ans	<input type="checkbox"/>					

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	<input type="checkbox"/>					
Entre 15 et 25 ans	<input type="checkbox"/>					
Depuis vos 25 ans	<input type="checkbox"/>					

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

Figure 41. Extrait du questionnaire E3N-SunExp

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

II.1.6.4.3 Compléments sur le phénotype pigmentaire

Afin de compléter les informations pigmentaires renseignées lors du questionnaire d'inclusion, les participantes de l'étude E3N-SunExp ont 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 brûlure de leur peau lors d'une exposition solaire.

II.2 La cohorte EPIC

En 1993, le sous-groupe des femmes ayant répondu à la partie alimentaire du questionnaire Q3 de la cohorte E3N (n = 74 531) est devenu la composante française de la grande étude *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC).

II.2.1 Description de la cohorte EPIC

EPIC est une cohorte prospective multicentrique coordonnée par le CIRC. L'objectif principal de ce consortium est d'étudier les relations entre l'alimentation et le mode de vie et le cancer ou d'autres pathologies chroniques. Financée à moitié par le programme *Europe Against Cancer* de la Commission Européenne et à moitié par des fonds nationaux, cette cohorte a été initiée en 1993 dans quatre pays (Espagne, France, Italie et Royaume Uni), avant de s'étendre entre 1994 et 1998 à six autres pays (Grèce, Allemagne, Pays-Bas, Danemark, Suède et Norvège). Aujourd'hui, EPIC inclut 23 centres dans 10 pays européens (**Figure 42**), avec 521 330 participants dont 367 903 femmes.

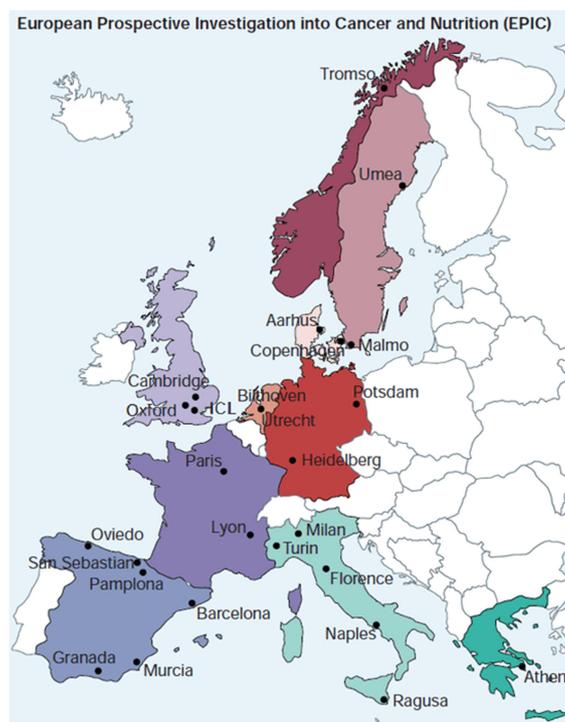


Figure 42. Carte des centres EPIC

Source : <https://epic.iarc.fr/centers/epicmap.php>

Les aspects éthiques de cette étude ont été approuvés par le CIRC et les comités d'éthique propres à chaque centre. Par ailleurs, tous les participants à cette étude ont fourni un formulaire de consentement.

La plupart des participants sont issus de la population générale adulte, mais on peut noter quelques particularités (**Tableau 4**) (302) : en France, les participantes étaient affiliées initialement à la MGEN ; en Italie et en Espagne, les participants étaient membres d'associations de don du sang ; dans les centres d'Utrecht et de Florence, les participants étaient issus d'un programme local de dépistage du cancer du sein ; et dans le centre d'Oxford, la moitié des participants ne consomment pas de viande. Par ailleurs, les centres de France, Norvège, Utrecht et Naples n'ont recruté que des femmes.

Tableau 4 - Critères d'éligibilité des participants recrutés par centre EPIC

Pays	Centre	Population source	Critères d'éligibilité
Grèce		Volontaires de la population générale	Hommes et femmes âgés de 25-82 ans
Espagne	Grenade	Donneurs de sang	Hommes de 40-64 ans et femmes de 35-64 ans
	Murcia	Donneurs de sang et leurs conjoints (67%), volontaires de la population générale de deux villes (23%), fonctionnaires (5%), employés de deux compagnies (3%) et participants d'une étude sur les risques cardiovasculaires (2%)	Hommes de 40-65 ans et femmes de 35-65 ans
	Navarre	Donneurs de sang	Hommes de 40-65 ans et femmes de 35-65 ans
	Saint Sébastien	Donneurs de sang, employés d'une sélection d'entreprises	Hommes de 40-65 ans et femmes de 35-65 ans
	Asturies	Donneurs de sang, fonctionnaires de région et volontaires de la population générale	Hommes de 40-64 ans et femmes de 35-64 ans
Italie	Raguse	Donneurs de sang, échantillon aléatoire dans 4 villes (Monterosso, Giarratana, Ispica et Chiaramonte), syndicat local d'enseignants et autres sources	Hommes de 40-65 ans et femmes de 35-65 ans
	Florence	Participant d'un programme de dépistage de cancer du sein et hommes et femmes volontaires de la population générale	Hommes de 40-64 ans et femmes de 35-64 ans, sans cancer prévalent
	Turin	Donneurs de sang, employés, volontaires, usagers de tests médicaux	Hommes de 40-74 ans et femmes de 35-74 ans, sans cancer prévalent
	Varese	Volontaires de la population générale	Hommes de 40-65 ans et femmes de 35-65 ans
	Naples	Femmes volontaires de la population générale	Femmes de 30-69 ans
France		Femmes affiliées à la MGEN	Femmes âgées de 40-65 ans en 1990
Allemagne	Heidelberg	Volontaires de la population générale	Hommes de 40-65 ans et femmes de 35-65 ans, avec questionnaires et examens disponibles
	Potsdam	Volontaires de la population générale	Hommes de 40-65 ans et femmes de 35-65 ans, avec questionnaires et examens disponibles
Pays-Bas	Bilthoven	Échantillon aléatoire de la population, par strates d'âge et de sexe	Hommes et femmes de 20-60 ans résidents à Amsterdam et Maastricht et de 20-65 ans résidents à Doetinchem
	Utrecht	Échantillon aléatoire de la population, par strates d'âge et de sexe	Femmes de 49-70 ans
Royaume-Uni	Cambridge	Échantillon aléatoire de patients de médecins généralistes	Hommes et femmes de 45-74 ans
	Oxford	(1) Échantillon aléatoire de la population, en collaboration avec les médecins généralistes et (2) végétariens, Végétaliens et autres individus conscients de leur santé en collaboration avec des sociétés de végétariens et des magazines	(1) Hommes et femmes de 40-65 ans et (2) hommes et femmes de plus de 20 ans
Danemark	Aarhus	Échantillon aléatoire de la population	Hommes et femmes nés au Danemark, âgés de 50-64 ans, sans cancer prévalent
	Copenhague	Échantillon aléatoire de la population	Hommes et femmes nés au Danemark, âgés de 50-64 ans, sans cancer prévalent
Suède	Malmö	Échantillon aléatoire de la population	Hommes de 50-72 ans et femmes de 46-72 ans
	Umeå	Échantillon aléatoire de la population	Hommes et femmes résidents âgés de 30, 40, 50 ou 60 ans
Norvège	Tromsø	Échantillon aléatoire de la population	Femmes nées en Norvège entre 1943 et 1957

II.2.2 Recueil des données

L'étude recense des informations issues de questionnaires sur l'alimentation et le mode de vie, ainsi que des mesures anthropométriques et des échantillons sanguins.

II.2.2.1 Les questionnaires

Au moment de la conception de l'étude EPIC, un set commun de questions a été défini et traduit. Ces questions portaient sur l'éducation et le statut socio-économique, les emplois actuels et passés s'ils pouvaient impliquer une exposition à des carcinogènes ; les antécédents de pathologies et d'interventions chirurgicales ; les antécédents de tabagisme et de consommation d'alcool, l'activité physique ; les facteurs reproductifs et menstruels ; l'utilisation d'hormones exogènes (CO et THM). Les centres du Danemark, de Suède, de Norvège et le centre de Naples en Italie, ayant rejoint le consortium EPIC plus tard, ont développé leurs questionnaires indépendamment. Ces derniers couvrent les mêmes thèmes et une standardisation a été effectuée *a posteriori* pour que les variables soient les plus proches possibles de celles définies dans le set commun EPIC.

Les recrutements dans tous les centres ont eu lieu entre 1992 et 2000. Depuis, des informations sur l'état de santé des participants et leur mode de vie continuent d'être recueillies. Chaque centre a mis à jour au moins une fois ses données sur le mode de vie et une centralisation de ces informations a été effectuée au CIRC en 2014.

II.2.2.2 Mesures anthropométriques

Dans tous les centres EPIC exceptés en France, à Oxford et en Norvège, des mesures standards de la taille, du poids et des tours de taille et des cuisses ont été réalisées par un personnel formé (à Umeå, seuls la taille et le poids étaient mesurés). En France et à Oxford, les mesures ont été réalisées seulement chez une partie des participants, mais la taille et le poids étaient auto-rapportés chez tous, comme en Norvège.

II.2.2.3 Échantillon biologique

Lors du recrutement, des échantillons sanguins de 387 889 participants ont été prélevés. Pour les sept premiers pays inclus dans EPIC (France, Allemagne, Grèce, Italie, Pays-Bas, Espagne et Royaume-Uni), la procédure de collecte était standardisée : 30 ml de sang prélevés étaient centrifugés pour séparer le plasma, le sérum, les érythrocytes et la couche leuco-plaquettaire, puis répartis en 28 tubes de 0,5 ml (12 de plasma avec du sodium citrate, 8 de sérum, 4 d'érythrocytes et 4 de couche leuco-plaquettaire). La moitié de ces échantillons est stockée au CIRC dans de l'azote liquide à -196 °C. En Norvège, les échantillons biologiques de 9 197 participants ont été collectés et n'incluent pas le sérum. Le plasma et la couche leuco-plaquettaire sont disponibles dans 20 tubes de 0,5 ml, dont 14 sont stockés au CIRC. En Suède et au Danemark, les échantillons sont stockés uniquement en local dans des tubes de 1,5 ml, en congélateur à -70 °C en Suède et dans des vapeurs d'azote à -150 °C au Danemark.

Environ 3,8 millions de tubes contenant des échantillons biologiques de 275 861 participants sont stockés au CIRC. En considérant les échantillons stockés localement dans les centres, cette bio-banque compte au total plus de 9 millions d'échantillons, faisant d'EPIC une des plus grandes bio-banques mondiales pour les études biochimiques et génétiques sur le cancer et les maladies chroniques.

II.2.2.4 *État de santé*

L'identification des cas de cancers incidents et du statut vital pendant le suivi repose sur le croisement de registres de maladies et cancers, des dossiers d'assurance et hospitaliers, des registres de mortalité nationaux et régionaux, et d'un suivi actif par le contact des participants et de leurs proches.

II.2.3 *Cas incidents de mélanome cutané*

Les cas de cancers ont été identifiés par les registres de cancer au Danemark, aux Pays-Bas, en Norvège, en Espagne, en Suède, au Royaume-Uni et en Italie sauf à Naples. Dans le reste des centres (France, Allemagne, Grèce et Naples), plusieurs sources ont été utilisées, dont les registres locaux de maladies et cancers, les données de laboratoires d'anatomo-pathologie, l'analyse de comptes rendus médicaux individuels, d'assurances santé, ainsi qu'un suivi actif par contact avec les participants et leurs proches.

Les cas considérés étaient les mélanomes cutanés incidents codés C44.0 à C44.9 selon le CIM-0-2, aussi bien de comportements *in situ* qu'invasifs (codes morphologiques 2 et 3, respectivement). Au total, 1 734 cas de mélanomes incidents ont été recensés dans l'étude.

De même que pour l'étude E3N (cf. II.1.3.2), nous avons pu distinguer les mélanomes selon leur type histologique (SSM, LMM, ALM et autres) et leur localisation anatomique (tête et cou, tronc, membres supérieurs, membres inférieurs et non précisé).

II.2.4 *Exposition aux traitements hormonaux*

Au sein de chaque centre, des questions étaient posées aux participants concernant l'utilisation de traitements hormonaux.

Pour les contraceptifs oraux, la prise, la durée de prise et l'âge lors de la première utilisation ont été recueillis par tous les centres. Les données sur le statut de prise de CO ont été préalablement nettoyées par le groupe de travail EPIC sur le cancer du sein, pour réduire le nombre de données manquantes : une personne était considérée comme utilisatrice de CO en cas de déclaration d'une durée de prise ou d'un âge de première prise non nul, d'une utilisation de CO entre 30 et 40 ans ou d'une prise actuelle.

Des informations détaillées sur l'utilisation de THM ont également été recueillies, avec la prise actuelle ou au moins une fois dans sa vie, l'âge à la première utilisation, la durée de prise, et le nom du traitement pris au moment du recrutement dans l'étude. Le nom du traitement a permis de déduire d'autres informations sur les THM : le type d'hormone, la voie d'administration de l'œstrogène, et pour les traitements combinés, le régime de prise du progestatif (séquentiel si le progestatif était pris de 10 à 14 jours par mois ou continu si le progestatif était pris quotidiennement). Les données sur la prise de THM ont également été préalablement nettoyées par le groupe de travail EPIC sur le cancer du sein : une personne était considérée comme utilisatrice de CO en cas de déclarations du type de traitement pris, d'une durée de prise ou d'un âge de première prise non nul, ou d'une utilisation de prise actuelle. Cependant, en Grèce et en Suède, le type de traitement n'est pas disponible et les variables concernant l'exposition aux THM comportent une proportion importante de valeurs manquantes (42 % pour la Grèce et 67 % pour la Suède). Ces deux pays ne sont donc pas inclus dans les travaux sur l'exposition aux THM.

II.2.5 *Covariables*

Le statut ménopausique a été initialement estimé pour les travaux du groupe de travail EPIC sur le cancer du sein (303). Selon l'algorithme adopté, les femmes sont considérées comme ménopausées en cas de déclaration à l'inclusion de 12 mois consécutifs d'aménorrhée ou d'une ovariectomie bilatérale. Les femmes ayant subi une hystérectomie, qui étaient toujours menstruées et utilisaient des hormones

exogènes, ou sans informations sur le nombre de menstruations dans les 12 mois précédents l'inclusion étaient considérées comme ménopausées à partir de 55 ans.

Les femmes étaient considérées comme préménopausées si elles avaient eu au moins neuf menstruations dans les 12 derniers mois, et en cas d'information manquante ou d'hystérectomie, si elles avaient moins de 42 ans.

Les femmes âgées de 42 à 55 ans ayant subi une hystérectomie, étant menstruées et utilisant des hormones exogènes, ou n'ayant pas fourni d'information sur leurs menstruations étaient considérées comme péri-ménopausées.

Des variables reproductives et menstruelles ont été recueillies par tous les centres, telles que l'âge à la ménarche (≤ 12 ans, 13-14 ans, ≥ 15 ans, manquant), la durée typique des cycles menstruels (< 30 jours, 30-33 jours, 34-36 jours, ≥ 37 jours, manquant) et le nombre de grossesses à terme (aucune, une, deux, trois ou plus, manquant).

La taille et l'IMC (< 18,5, 18,5-24, 25-29, ≥ 30 kg/m²) ont également été recueillies au sein de chaque centre, ainsi que la consommation de tabac (aucune, passée, actuelle, manquant). Au niveau socio-économique, le niveau d'éducation est disponible dans tous les centres et distingue le niveau primaire, l'école technique ou professionnelle, le niveau secondaire, et le niveau supérieur (incluant les diplômés d'université). Le statut marital (célibataire, marié(e)/en couple, divorcé(e)/séparé(e), veu(f)(ve), manquant) était recueilli partout excepté en Espagne et au Danemark.

Nous n'avions pas d'information sur le niveau d'exposition solaire récréationnelle des participants à l'étude EPIC. Le nombre d'heures d'activité physique en extérieur pendant l'été, regroupant la marche, le vélo, le jardinage et l'exercice physique lors d'une semaine typique de l'été passé a été utilisé comme approximation de l'exposition solaire récréationnelle. Les participants ont été classés en trois catégories : moins de 10 heures par semaine, 10 heures ou plus, catégorie manquante. Tous les participants norvégiens ont été classés en manquant car ce paramètre n'était pas recueilli dans leur questionnaire national.

II.3 Analyses statistiques

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS 9.4 (Statistical Analysis System 9.4 Institute Inc., Cary, NC, USA). Les tests sont bilatéraux et le seuil de significativité statistique a été fixé à $p < 0,05$.

II.3.1 Analyses descriptives

Les analyses descriptives se sont appuyées sur des statistiques usuelles : moyenne et écart-type pour les variables continues et description des fréquences pour les variables catégorielles.

Les caractéristiques des femmes ont été décrites selon leur exposition ou non aux traitements hormonaux pour la population de l'étude E3N, et selon le pays pour la population EPIC. Les effectifs des populations étudiées étant conséquents, nous avons accordé plus d'importance à l'observation de l'ampleur des différences plutôt qu'à leur significativité statistique (304). Nous n'avons donc pas réalisé de comparaison par l'analyse des variances (ANOVA) pour les variables quantitatives ni par test de χ^2 pour les variables qualitatives.

Nous avons ensuite décrit de manière détaillée l'exposition aux traitements hormonaux chez les utilisatrices.

II.3.2 Mesures d'association

II.3.2.1 Modèle de Cox

Les données des cohortes E3N et EPIC ont été analysées avec des modèles à risques proportionnels de Cox.

II.3.2.1.1 Définition

Proposé par le statisticien britannique Sir David Cox en 1972 (305), le modèle semi-paramétrique à risques proportionnels est aujourd'hui le modèle le plus utilisé en analyse de cohortes. Il permet d'établir une relation entre la durée de survie ou plus largement le délai de survenue d'un événement binaire, et une liste de facteurs de risque.

Formellement, le modèle postule que le risque instantané de survenue de l'événement d'intérêt pour un individu i caractérisé par un ensemble p de variables explicatives quantitatives ou qualitatives binaires $X_i = (X_{1i}, \dots, X_{pi})$ peut s'écrire sous la forme :

$$h_i(t, X_1, \dots, X_p) = h_0(t) \times e^{\beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \dots + \beta_p X_{pi}}$$

Avec $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_p)$ le vecteur des coefficients de régression associés.

Dans cette équation, $h_0(t)$ correspond au risque instantané dans le cas hypothétique où toutes les variables X_i seraient égales à 0. Ce risque instantané de base est non paramétré, c'est une fonction quelconque ne dépendant que du temps. Le modèle de Cox a ainsi l'intérêt de ne pas imposer l'évolution temporelle du risque, ce qui le rend plus robuste.

L'estimation des coefficients de régression β_i est effectuée avec la méthode de la maximisation de la vraisemblance partielle : les valeurs obtenues sont celles qui maximisent le produit des probabilités conditionnelles calculées à chaque temps d'événement. À chaque fois qu'un événement survient chez une personne, la probabilité conditionnelle correspond à la probabilité que l'événement survienne chez cette personne plutôt que chez les autres individus à risque à ce moment-là. Le risque de base étant supposé le même chez tous les individus, il n'a pas besoin d'être précisé pour estimer les coefficients de régression β_i .

On peut noter que l'estimation des coefficients de régression avec le maximum de la vraisemblance nécessite l'expression des probabilités conditionnelles à chaque temps d'événement. Ce n'est pas tant le temps à l'événement lui-même qui compte, mais le rang de chaque temps. Or il peut arriver que des événements surviennent simultanément, ils sont alors dits « liés ». Dans ce cas, la méthode exacte d'estimation consiste à explorer toutes les combinaisons possibles d'ordre d'apparition de ces événements liés. Une méthode plus rapide, proposée par Breslow, considère le risque des événements simultanés comme s'ils parvenaient tous en premier (surestimant le nombre d'individus potentiellement à risque). Une troisième méthode, proposée par Efron, consiste à calculer un risque moyen pour les événements survenus simultanément. Dans ce travail doctoral, nous avons utilisé cette dernière méthode, plus performante que celle de Breslow, et plus rapide que la méthode exacte (306).

A partir de la fonction de risque instantané, on peut calculer un **rapport des risques instantanés (hazard ratio)**, noté $HR(t)$, entre deux individus A et B différant pour une variable d'intérêt (les valeurs prises pour ces individus étant respectivement X_a et X_b) :

$$HR(t) = \frac{h_0(t) \times e^{\beta X_a}}{h_0(t) \times e^{\beta X_b}} = e^{\beta(X_a - X_b)}$$

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.

II.3.2.1.2 Âge comme échelle de temps

Dans les études épidémiologiques où l'événement d'intérêt est fortement lié à l'âge, il est recommandé d'utiliser l'âge comme échelle de temps au lieu de la durée de suivi (307). Chaque cas est ainsi comparé à un individu à risque du même âge. Le risque de mélanome étant connu pour être associé à l'âge, nous avons utilisé l'âge comme échelle de temps pour s'affranchir de la nature du lien entre l'âge et la survenue d'un mélanome.

Dans la cohorte E3N, 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.

II.3.2.1.3 Censures

Le modèle de Cox permet de quantifier la relation entre un facteur d'exposition et la survenue d'un événement en prenant en compte les données censurées. La forme la plus fréquente de censure correspond à la censure "à droite", lorsque la période d'observation est terminée avant que l'événement ait pu avoir lieu. Des censures "à gauche" surviennent également si l'événement a eu lieu avant la période d'observation. Dans nos études, les cas prévalents apparus avant l'inclusion ont été exclus. On peut noter que la censure est potentiellement une source de biais si elle est informative, c'est-à-dire associée à la survenue de l'événement d'intérêt.

Dans l'étude E3N, 17,3 % (n = 15 890) des femmes ont été perdues de vue, 3,4 % (n = 3 155) sont décédées et 16,8 % (n = 15 474) ont été diagnostiquées d'un cancer (pour moitié un cancer du sein). 62,5 % (n = 57 567) étaient encore suivies à Q10.

Dans l'étude EPIC, 1,0 % (n = 4 742) des participants ont été perdus de vue, 4,6 % (n = 22 513) sont décédés, 10,8 % (n = 53 235) ont été diagnostiqués d'un cancer. Le suivi a été arrêté pour les 83,6 % (n = 411 502) participants restant pour des raisons dépendantes du centre (dates à partir desquelles le recueil de l'information a cessé ou n'est plus complet).

Décès par cancer et censure du décès

En France, la base CépiDC de l'Inserm indique les causes de décès et permet d'identifier certains cas de cancer non rapportés dans les questionnaires de suivi E3N. Cependant, si la participante n'avait pas reporté le nom ou le contact de son médecin, il était impossible de confirmer ces cas identifiés par la cause de décès. La participante était donc censurée à la date du dernier questionnaire répondu et considérée comme un non-cas. Les certificats de décès ne permettant pas d'exclure la possibilité d'un cancer, la même décision a été faite pour toutes les causes de décès.

II.3.2.1.4 Variables dépendantes du temps

Le modèle de régression de Cox permet la prise en compte de variables dont la valeur varie au cours du temps. Par exemple, considérant l'exposition à un traitement, une femme peut être non utilisatrice du traitement au début de son suivi et le devenir par la suite. Elle contribuera alors en personnes-années en tant que non utilisatrice jusqu'à la déclaration de la prise du traitement, et en tant qu'utilisatrice par la suite. La prise de traitements hormonaux n'est pas une exposition stable et la prise en compte de la temporalité présente un avantage considérable : si nous considérons uniquement des variables fixes dans le temps, une femme non utilisatrice à l'inclusion le devenant au cours du suivi deviendrait « mal classée » jusqu'à la fin de son suivi.

Les informations mises à jour au cours du suivi dans l'étude E3N (l'IMC, les antécédents de maladies gynécologiques bénignes, les antécédents de frottis et de mammographies, le statut marital, le statut ménopausique et l'exposition aux traitements hormonaux) sont considérées dans les analyses en dépendant du temps. Afin de respecter un design prospectif, les valeurs d'exposition utilisées sont celles rapportées lors du dernier questionnaire répondu. Ainsi, entre deux questionnaires Q_i et Q_j (avec Q_j le dernier questionnaire répondu depuis Q_i , $j \geq i+1$), l'exposition considérée entre Q_i et Q_j est celle rapportée au questionnaire Q_i . La valeur rapportée au questionnaire Q_j ne sert qu'à la mise à jour de la valeur de l'exposition pour la période de suivi postérieure à Q_j .

Évolution temporelle de la prise de traitements dans E3N : pourquoi ne pas utiliser les âges déclarés des épisodes de prise ?

Dans la cohorte E3N, des épisodes de prise de traitements hormonaux dont les dates sont antérieures à la date de diagnostic d'un mélanome sont parfois déclarés dans des questionnaires ultérieurs. On pourrait regretter que cette information ne soit pas prise en compte. Cependant, cela permet d'assurer une analyse prospective, un atout considérable car les biais de mémoire sont ainsi limités. En effet, on peut envisager qu'une femme diagnostiquée d'un mélanome déclare ses expositions différemment d'une femme sans pathologie. Par ailleurs, on peut noter que les dates de prise des traitements sont des déclarations imprécises.

Au sein de l'étude EPIC, les données sur les traitements hormonaux n'ont pas été mises à jour au cours du suivi. L'information est donc uniquement considérée à l'inclusion, dans un design prospectif également.

II.3.2.1.5 Hypothèses et conditions de validité

La modélisation de Cox repose sur deux hypothèses : la proportionnalité des rapports de risque et la log-linéarité entre la fonction de risque instantané et les covariables.

Proportionnalité des rapports de risque

Le modèle de Cox impose que le rapport des risques instantanés (HR) entre deux individus soit indépendant du temps. Le modèle n'est donc valide que si la réalité est conforme à cette hypothèse : conditionnellement aux covariables introduites, les risques des individus sont censés connaître des évolutions parallèles au cours du temps.

Plusieurs méthodes permettent d'appréhender l'hypothèse de proportionnalité des risques.

On peut par exemple tester une interaction entre le temps et la variable d'intérêt dans le modèle de Cox. En l'absence d'interaction, l'hypothèse de proportionnalité des risques est vérifiée.

Une manière complémentaire d'évaluer cette hypothèse est de comparer les courbes de survie des différents groupes de manière visuelle et de vérifier qu'elles présentent un écart constant au cours du temps. Nous avons choisi cette méthode pour vérifier la proportionnalité des risques dans nos modèles. Aucune violation majeure n'a été observée. Cependant, la plupart des variables d'intérêt et les covariables pour lesquelles une mise à jour était disponible au cours du suivi ont été considérées en dépendant du temps. Il n'a donc pas été nécessaire de tester l'hypothèse de proportionnalité des risques pour ces variables.

Hypothèse de log-linéarité

Dans le modèle de Cox, le logarithme du risque instantané d'un individu i est une fonction linéaire de l'ensemble des variables le caractérisant $X_i = (X_{1i}, \dots, X_{pi})$.

$$\text{En effet, } h_i(t, X_1, \dots, X_p) = h_0(t) \times e^{\beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \dots + \beta_p X_{pi}}$$

$$\text{Donc } \ln(h_i(t, X_1, \dots, X_p)) = \ln(h_0(t)) + \beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \dots + \beta_p X_{pi}$$

Cela signifie que pour une variable explicative introduite en continu dans le modèle, l'augmentation d'une unité de cette variable est associée à un HR égal à e^β , quelle que soit sa valeur initiale.

Pour vérifier cette hypothèse, une solution consiste à modéliser le risque associé à la variable concernée en la catégorisant selon ses quartiles de distribution. Si, en traçant les risques obtenus pour chaque quartile en fonction du centre de chaque classe de quartile, on obtient une droite, l'hypothèse de log-linéarité est respectée. Dans le cas contraire, il convient de ne pas incorporer la variable en continu dans le modèle et de la catégoriser en respectant les exigences médicales, la précision des données et la pertinence statistique.

Pour chaque paramètre d'exposition aux traitements hormonaux introduit en continu dans les modèles (âges de prise, délais depuis la première ou dernière prise et durées d'utilisation), nous avons également produit des modèles contenant le paramètre en catégories ordonnées. Par ailleurs, la log-linéarité était respectée pour les covariables utilisées. Néanmoins, la plupart des covariables ont été considérées en variables catégorielles (toutes excepté la taille dans l'étude E3N et le nombre de grossesses à terme dans l'étude EPIC).

II.3.2.1.6 Test d'homogénéité

Afin de comparer les estimations obtenues pour la prise récente ou passée de traitement, de tester l'homogénéité entre les différents sous-types de traitements, ou encore l'homogénéité des résultats entre des sous-populations, nous avons réalisé des tests en calculant la statistique Q (308,309). Pour la

comparaison de p estimations, la statistique Q suit une loi de Chi2 à $(p-1)$ degrés de liberté et s'écrit de la manière suivante :

$$Q = \frac{\sum_{j=1}^p \beta_j^2}{\sum_{j=1}^p s_j^2} - \frac{\sum \beta_j^2}{\sum \frac{1}{s_j^2}}$$

Avec β_j les coefficients de régression à comparer et s_j l'erreur type associée à β_j

Des estimations étaient considérées comme non homogènes si le test était significatif au seuil de 5%).

On peut noter que ce test de contraste correspond à un test de Wald dans sa version Chi2, sous condition que les paramètres estimés à comparer soient indépendants. Il ne s'applique donc pas à la comparaison d'événements non mutuellement exclusifs, pour lesquels l'indépendance est compromise.

II.3.2.1.7 Étude des interactions

Nous avons réalisé des tests d'interaction en incluant un terme d'interaction entre le facteur d'exposition principal (traitement hormonal) et le facteur d'interaction potentiel. La nullité du coefficient de régression associé au terme d'interaction était testée avec un test de Wald. Dans le cas d'une interaction statistiquement significative, des analyses stratifiées étaient menées.

II.3.2.1.8 L'analyse en risques compétitifs

Une situation à risques compétitifs survient lorsqu'un individu peut expérimenter plusieurs types d'événements dont l'occurrence de l'un empêche la survenue des autres. C'est le cas lorsque l'on étudie le risque de survenue d'un mélanome primaire selon les caractéristiques de la tumeur (localisation et type histologique) : la survenue d'un premier mélanome localisé par exemple sur le tronc empêche l'individu d'avoir un premier mélanome localisé à un endroit différent.

Plusieurs modèles sont disponibles dans une situation à risques compétitifs : la fonction de risque causes-spécifiques et la fonction d'incidence cumulée ou fonction de sous-répartition (310). Le premier décrit le risque instantané d'un type d'événement en présence des événements concurrents, parmi les individus indemnes de l'événement d'intérêt et des événements concurrents à l'instant t . Le second considère en revanche le risque d'un type d'événement en présence d'autres risques, parmi les individus indemnes de l'événement d'intérêt mais ayant potentiellement subi les événements concurrents (311). Ces deux approches sont complémentaires, mais il est suggéré que la fonction de risque causes-spécifiques soit plus appropriée aux études étiologiques et la fonction de sous-répartition aux études s'intéressant à la prédiction du risque (312). Nous avons donc choisi d'utiliser la méthode causes-spécifiques pour estimer les risques selon la localisation et le type histologique des mélanomes.

La méthode causes-spécifiques consiste à modéliser séparément le risque de survenue de chaque cause (c'est-à-dire de chaque type et site de mélanome) en censurant les autres causes en compétition (311). Une condition de cette méthode est que la censure doit être non informative : au-delà de la connaissance sur les covariables, le fait d'avoir un type de mélanome ne doit pas générer plus de risque d'avoir un autre type de mélanome. Pour cette raison, nos modèles sont ajustés sur les facteurs de risque principaux du mélanome, dont les contributions sont connues pour varier selon le type et le site de la tumeur (facteurs pigmentaires, expositions aux UV résidentiels et antécédents familiaux de cancers de la peau).

L'homogénéité entre les estimations a ensuite été testée en calculant la statistique Q (cf. II.3.2.1.6).

II.3.2.1.9 Régressions de Spline

Afin d'étudier plus finement la relation entre la durée de prise de CO et le risque de mélanome, nous l'avons modélisée avec des fonctions de Spline au sein de la cohorte E3N (cf. III.2.2.2). Ces fonctions permettent de créer, tester et modéliser des relations non linéaires avec une variable explicative continue. Le principe général est de découper l'ensemble des valeurs de la variable d'intérêt en (N+1) intervalles, choisissant N nœuds correspondant aux bornes des intervalles (313). Afin d'avoir des effectifs équilibrés, nous avons placé les nœuds aux quartiles de la durée de prise de CO. La relation est modélisée par un polynôme à l'aide d'un modèle de régression, ici modèle de Cox, au sein de chaque intervalle. Cette méthode est donc de nature locale, puisqu'on ne cherche pas *a priori* une équation globale de la courbe mais une succession d'ajustements locaux (313). Les coefficients des polynômes sont néanmoins déterminés avec des contraintes globales pour que la courbe totale soit la plus régulière possible.

II.3.2.1.10 Effet cohorte

Comme évoqué précédemment (cf. I.3.1.1.2), il existe un effet de cohorte dans l'incidence du cancer cutané. Pour prendre en compte cet effet, les modèles de Cox dans la cohorte E3N ont été stratifiés sur l'année de naissance, par classes de cinq années : 1925-1929, 1930-1934, 1935-1939, 1940-1945 et 1946-1950. Cette stratification a été effectuée avec la procédure *strata* du logiciel SAS, qui estime le coefficient β par la maximisation du produit des fonctions de vraisemblance partielle de chaque strate. Cette procédure autorise un risque de base $h_0(t)$ différent pour chaque cohorte de naissance mais suppose que les coefficients de régression entre les covariables et le risque de la maladie étudiées soient identiques, quelle que soit la cohorte de naissance (314). Pour le vérifier, nous avons également réalisé les analyses séparément au sein de chaque strate, et testé l'homogénéité entre les estimations avec des tests de Wald.

II.3.2.2 Régression logistique

Contrairement au modèle de Cox, le modèle de régression logistique est adapté aux études cas-témoins, il ne prend pas en compte la date de survenue de la maladie. Nous avons utilisé ce type de modèle pour analyser les données issues de l'enquête E3N-SunExp.

II.3.2.2.1 Définition

La régression logistique permet d'exprimer la relation entre une variable qualitative d'intérêt (en général binaire, ici le fait d'avoir un mélanome ou non) et une série de variables quantitatives ou qualitatives (l'exposition et les variables d'ajustement) (315,316). La probabilité de survenue d'un événement M selon les valeurs prises par un ensemble p de variables explicatives $X = (X_1, \dots, X_p)$ s'écrit sous la forme :

$$P(M = 1 | X_1, \dots, X_p) = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p)}}$$

Avec α l'intercept et $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_p)$ le vecteur des coefficients de régression associés aux variables explicatives. Les coefficients de régression sont estimés sur le même principe que l'estimation des coefficients dans un modèle de Cox (cf. II.3.2.1.1), par la méthode du maximum de vraisemblance maximisant la probabilité d'obtenir la répartition de la variable d'intérêt M observée dans l'échantillon d'étude sachant le profil (X_1, \dots, X_p) des individus.

En introduisant $Logit P = \ln\left(\frac{P(M=1)}{1-P(M=1)}\right)$, on peut écrire le modèle logistique sous une forme linéaire :

$$Logit P = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p$$

Un lien peut être fait entre les paramètres du modèle logistique et le calcul d'un **odds ratio** (OR). En effet, entre deux groupes sujets ayant des profils X_0 et X_1 pour lequel $\text{Logit } P_0 = \alpha + \beta X_0$ et $\text{Logit } P_1 = \alpha + \beta X_1$ respectivement, l'OR vaut :

$$OR = \frac{\frac{P_1}{1 - P_1}}{\frac{P_0}{1 - P_0}}$$

Avec $P_0 = P(M = 1|X_0)$ et $P_1 = P(M = 1|X_1)$

Donc $\ln(OR) = \text{Logit } P_1 - \text{Logit } P_0 = \beta(X_1 - X_0)$

Soit :

$$OR = e^{\beta(X_1 - X_0)}$$

Le coefficient β d'une variable d'intérêt X dans le modèle logistique correspond donc au logarithme de l'OR mesurant l'association entre X et le risque de l'événement M . Un OR significativement supérieur à 1 traduit une association positive entre la variable d'intérêt et l'événement étudié, tandis qu'un OR significativement inférieur à 1 traduit une association inverse. L'interprétation d'un odds ratio est proche de celle d'un risque relatif, particulièrement lorsque l'événement étudié est rare.

II.3.2.2.2 Régression logistique conditionnelle

Dans le cadre d'un appariement entre les cas et les témoins, l'intercept α diffère entre chaque strate (correspondant aux paires de cas et ses témoins appariés). Le nombre de paramètres à estimer est donc très important, et l'estimation des coefficients de régression par la méthode du maximum de vraisemblance totale ne permet plus d'estimer correctement les OR associés. On peut utiliser à la place une méthode de régression logistique conditionnelle qui renonce à estimer l'intercept de chaque strate : les coefficients de régression sont estimés par la maximisation du produit des vraisemblances conditionnelles, c'est-à-dire les probabilités au sein de chaque strate d'obtenir la répartition des valeurs observées pour les variables explicatives entre les cas et les témoins, sachant le nombre de cas et de témoins (315).

II.3.2.2.3 Régression logistique polytomique

La régression logistique adaptée à la modélisation d'une variable dichotomique se généralise pour modéliser une variable catégorielle M à trois modalités ou plus. On parle alors de modèle polytomique ou multinomial. Ce type de modélisation permet d'estimer les OR associant chaque variable explicative à chaque modalité de M par rapport à une modalité de référence (316). Ce type de modélisation a été utilisé afin d'évaluer les facteurs d'exposition aux UV associés à différents types de traitements hormonaux de la ménopause au sein de l'étude E3N-SunExp (cf. VI.2.2.3).

II.3.2.2.4 Étude des interactions

Les interactions entre les facteurs d'exposition aux UV et la prise de traitements hormonaux dans la relation au risque de mélanome, ou entre les facteurs d'exposition aux UV et le profil pigmentaire ont été testées en incluant un terme d'interaction dans le modèle et en testant la nullité du coefficient de régression associé avec un test de Wald. Lorsque les tests d'interaction étaient statistiquement significatifs, des analyses stratifiées ont été réalisées.

II.3.2.2.5 Biais de sélection

Les études cas-témoins peuvent souffrir de biais de sélection si les cas sélectionnés ne sont pas représentatifs de la population de tous les cas et si les témoins ne sont pas représentatifs de toute la population en bonne santé. Dans l'enquête E3N-SunExp, les cas et les témoins ont été échantillonnés dans la même population (la cohorte E3N) et devraient être représentatifs de cette population. Cela a précédemment été testé, par comparaison des caractéristiques des répondantes et des non-répondantes au questionnaire E3N-SunExp (120). 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 ($p < 0,001$). Les autres caractéristiques décrites, telles que les facteurs pigmentaires et les antécédents familiaux de cancers-cutanés, étaient similaires entre les deux groupes.

II.3.3 Stratégie de modélisation

II.3.3.1 *Plan d'analyses statistiques dans l'étude E3N*

II.3.3.1.1 Analyses principales

Les analyses évaluant l'influence de la prise de traitements hormonaux sur le risque de mélanome dans la cohorte E3N ont été réalisées en utilisant des modèles de régression à risques proportionnels de Cox. Les résultats ont été obtenus dans un premier temps pour des modèles simples prenant en compte l'âge en échelle de temps et stratifiés sur la cohorte de naissance (strates de 5 ans). À partir de ce modèle, des ajustements ont été effectués sur les facteurs de risques du mélanome disponibles dans l'étude, à savoir phénotype pigmentaire, exposition solaire résidentielle et antécédents familiaux de cancers de la peau. Les résultats présentés dans ce manuscrit sont principalement issus du modèle ajusté.

Les cas de cancer prévalent en début de suivi ont été exclus de ces analyses. Des exclusions supplémentaires ont été effectuées selon le traitement étudié. Les femmes contribuaient en personnes-années jusqu'à la date la plus précoce entre la date de diagnostic d'un mélanome ou de tout autre cancer non basocellulaire, la date du dernier questionnaire complété, ou la date de fin de suivi fixée pour cette étude (le 25 juin 2008).

Pour chaque catégorie de traitement hormonal, plusieurs paramètres ont été étudiés : la prise au moins une fois vs. jamais, le type de traitement, la durée de prise, l'âge à la première et dernière prise, le délai par rapport à la ménopause, etc. Certains paramètres comme la prise au moins une fois d'un traitement, le fait que cette prise soit récente (< 1 ans) ou passée et le type de préparation, étaient étudiés par rapport au fait de ne jamais avoir utilisé ce traitement. En revanche, les paramètres temporels de prise (durée, âges, délais) étaient étudiés parmi la population des utilisatrices du traitement. Il est commun que les femmes ayant utilisé une catégorie de traitement aient utilisé plusieurs formulations au cours de leur vie. Les types d'hormones utilisées dans les traitements étaient considérés de manière exclusive avec une catégorie pour des prises multiples et de manière non exclusive en ajustant mutuellement chaque formulation sur l'utilisation d'autres formulations. Des tests de Wald ont été effectués pour tester l'homogénéité des résultats obtenus selon les types d'hormones utilisés en modalités exclusives, en utilisant le test III sous SAS. Pour les CO, la prise de formulations multiples étant très courante, nous avons uniquement étudié ce paramètre en catégories non exclusives et mutuellement ajustées.

Les paramètres d'expositions aux traitements étaient considérés comme dépendants du temps, mais les analyses ont été répliquées avec leurs valeurs à l'inclusion pour vérifier la robustesse des résultats.

II.3.3.1.2 Analyses secondaires dans la cohorte E3N

Des analyses de sensibilité ont été menées sur les modèles étudiant le risque de mélanome chez les femmes ayant pris au moins une fois un traitement, comparé aux non-utilisatrices. À partir du modèle ajusté sur les facteurs de risque principaux du mélanome, des ajustements ont été ajoutés un à un et séparément pour la taille, l'IMC, l'utilisation d'autres traitements hormonaux, des paramètres reproductifs et menstruels (âge à la ménarche, durée des cycles menstruels, parité et âge au premier accouchement), le suivi gynécologique (antécédents de frottis et de mammographies), les antécédents de maladies gynécologiques bénignes, des facteurs socio-économiques (le revenu, la profession, le niveau d'éducation et le statut marital), et le statut tabagique. Certaines de ces covariables étaient considérées comme dépendantes du temps (II.3.2.1.4).

Nous avons également testé les interactions potentielles entre la prise de traitement hormonal et un ensemble de facteurs (la prise d'autres traitements hormonaux, le phénotype pigmentaire, des facteurs socio-économiques, la taille, des antécédents de pathologies gynécologiques bénignes et des antécédents d'exams gynécologiques) sur le risque de mélanome.

Par ailleurs, les analyses ont été reproduites par type histologique de mélanome et localisation de la tumeur, selon la méthode causes-spécifiques (cf. II.3.2.1.8). L'hétérogénéité entre les coefficients obtenus était ensuite testée avec un Q test (cf. II.3.2.1.6).

II.3.3.1.3 Analyses complémentaires avec E3N-SunExp

Afin d'étudier le rôle potentiel de l'exposition aux UV dans la relation entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome, comme facteur de confusion ou modificateur d'effets, des analyses complémentaires ont été menées dans l'étude E3N-SunExp.

Des modèles de régression logistique conditionnelle ont été réalisés pour étudier l'association entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome après ajustement sur les mesures d'exposition aux UV. Les interactions entre les facteurs d'exposition aux UV et la prise de traitements hormonaux dans la relation au risque de mélanome ont également été testées.

Par ailleurs, la relation entre les comportements d'exposition aux UV et l'utilisation de traitements hormonaux a été explorée chez les témoins de la population E3N-SunExp, avec des régressions logistiques classiques ou polytomiques. Dans cette population, les interactions entre les facteurs d'exposition aux UV et le profil pigmentaire ont été testées.

II.3.3.1.4 Données manquantes

Pour les analyses menées dans la cohorte E3N, lorsqu'une variable d'ajustement présentait moins de 5 % de valeurs manquantes dans la population d'analyse, celles-ci ont été imputées par la médiane si la variable était quantitative ou par la classe modale si elle était qualitative. Si les valeurs manquantes représentaient plus de 5 % des observations, une catégorie manquante a été créée et intégrée dans la modélisation (317).

Pour l'exposition aux traitements hormonaux dont l'information était mise à jour au cours du suivi (progestatifs, contraceptifs oraux et traitements de la ménopause), une catégorie manquante a été créée et intégrée à la modélisation en cas de questionnaire manquant. Cependant, pour les progestatifs seuls en préménopause et les contraceptifs, en cas de questionnaire manquant, la valeur était imputée à la dernière observation si la femme était déjà ménopausée, car l'exposition à ces traitements est supposée restreinte à la préménopause.

Au sein de l'étude E3N-SunExp, les mêmes règles de décision ont été adoptées pour la gestion des données manquantes. On peut noter que des études précédemment menées dans cette population n'ont pas décelé de différence majeure avec la méthode d'imputation multiple (120).

II.3.3.2 *Plan d'analyses statistiques dans l'étude EPIC*

II.3.3.2.1 Analyses principales dans la cohorte EPIC

Comme pour les analyses menées dans E3N, les analyses évaluant l'influence de la prise de traitements hormonaux sur le risque de mélanome dans la cohorte EPIC ont été réalisées en utilisant des modèles de régression à risques proportionnels de Cox, utilisant l'âge en échelle de temps. Les facteurs de risques principaux du mélanome n'étant pas disponibles au sein de l'étude EPIC, les modèles étaient tout d'abord simplement stratifiés sur le centre et l'âge au recrutement (Modèle 1) puis ajustés sur un ensemble de facteurs disponibles dans chaque centre (Modèle 2) : niveau d'éducation, facteurs reproductifs et menstruels (âge à la ménarche ; durée des cycles menstruels et nombre de grossesses à terme), utilisation de CO pour les analyses sur la prise de THM, ainsi que des facteurs anthropométriques (taille et IMC), et le statut tabagique.

Contrairement à l'étude E3N, l'information sur la prise de traitements hormonaux n'a pas été mise à jour, et une estimation à l'inclusion a été utilisée. L'hypothèse de proportionnalité des risques était néanmoins vérifiée pour la prise de CO et la prise de THM. Des tests de Wald ont été effectués pour tester l'homogénéité des résultats obtenus selon les types d'hormones utilisés, en utilisant le test III sous SAS.

Seuls les participants sans cancer prévalent à l'inclusion ont été sélectionnés pour les analyses (n = 491 992). Nous avons par ailleurs exclu les hommes (n = 148 007) et les femmes n'ayant jamais été réglées (n = 43). Des exclusions supplémentaires ont ensuite été effectuées selon le traitement étudié. Les femmes contribuaient en personnes-années jusqu'à la date la plus précoce entre la date de diagnostic d'un mélanome ou de tout autre cancer non basocellulaire, la date de décès, la date du dernier questionnaire complété, ou la date de fin de la période de suivi de chaque centre : juin 2008 (France), décembre 2009 (Varese, Murcia, Heideilberg, Potsdam), décembre 2010 (Florence, Ragusa, Turin, Asturias, Bilthoven, Utrecht, Naples), décembre 2011 (Grenade, Navarre, San Sébastian, Cambridge), décembre 2012 (Oxford, Umea, Danemark, Norvège, Grèce) et décembre 2013 (Malmö).

II.3.3.2.2 Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité ont été effectuées en ajoutant des ajustements sur des facteurs de confusion potentiels. Le Modèle 3 prend ainsi en compte les covariables incluses dans le Modèle 2 et le nombre d'heures d'activité physique de loisir en extérieur pendant l'été, utilisé comme approximation de l'exposition récréationnelle aux UV. À partir du Modèle 3, le Modèle 4 est ajusté additionnellement pour le statut marital. Enfin, pour les analyses sur la prise de CO, deux modèles de sensibilité supplémentaires ont été développés : le Modèle 5 reprend les covariables Modèle 2 avec un ajustement supplémentaire sur le statut ménopausique combiné à la prise de THM ; et le Modèle 6 inclut la totalité des covariables précédemment mentionnées.

Nous avons également testé les interactions potentielles entre la prise de traitement hormonaux et le niveau d'éducation, le statut marital, le nombre d'heures d'activité physique en extérieur pendant l'été et la taille, sur le risque de mélanome.

Les covariables n'étant pas disponibles dans tous les centres, nous avons exclu les pays pour lesquelles une de ces covariables était manquante (Norvège, Danemark, Espagne, Grèce, Suède). La population d'étude

pour les analyses de sensibilité était donc de 209 461 femmes pour l'étude de la prise de CO et de 92 489 femmes ménopausées pour l'étude de la prise de THM.

Par ailleurs, dans l'éventualité d'un biais de causalité inverse, nous avons effectué des analyses de sensibilité en excluant les cas de mélanome diagnostiqués lors de la première année de suivi (n = 108 pour l'analyse de la prise de CO et n = 45 pour l'analyse de la prise de THM).

Les analyses ont été reproduites séparément au sein de chaque pays, en utilisant des modèles toujours stratifiés sur le centre et l'âge au recrutement. L'homogénéité entre les pays a été testée par un Q test (cf. II.3.2.1.6).

Enfin, tout comme dans l'étude de la population E3N, nous avons analysé la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome selon le type histologique et la localisation de la tumeur avec des modèles à risques compétitifs et l'approche causes-spécifiques (cf. II.3.2.1.8). L'homogénéité entre les différents types et sites de mélanome a ensuite été testée avec un Q test.

II.3.3.2.3 Données manquantes

Au sein de l'étude EPIC, des catégories manquantes étaient systématiquement créées en cas de données manquantes. Pour les analyses sur la prise de THM, nous avons exclu la Grèce et la Suède, la proportion de données manquantes y étant très importante (42 % et 67 %, respectivement).

Chapitre III CONTRACEPTIFS ORAUX

Le premier objectif de cette thèse était d'explorer la relation entre la prise de contraceptifs oraux et le risque de mélanome, au sein de la cohorte E3N et du consortium de cohortes EPIC.

III.1 Contexte

III.1.1 Les contraceptifs oraux, une méthode de contraception dominante

III.1.1.1 *Mode d'action des contraceptifs oraux*

Une pilule contraceptive est composée d'un progestatif, seul ou associé à un œstrogène. Ces hormones empêchent efficacement la survenue d'une grossesse par plusieurs mécanismes d'action. Tout d'abord, les progestatifs et l'œstrogène éventuellement présent dans la pilule exercent un rétrocontrôle sur le complexe hypothalamo-hypophysaire, diminuant la sécrétion de FSH et de LH. La maturation des ovocytes est ainsi bloquée et l'ovulation ne peut avoir lieu. Par ailleurs, le progestatif entraîne un épaississement de la glaire cervicale, rendant cette dernière imperméable aux spermatozoïdes. Enfin, les progestatifs et l'œstrogène affectent l'état de l'endomètre et le rendent impropre à la nidation en cas de fécondation (318).

III.1.1.2 *Diffusion de la pilule en France : d'une utilisation déguisée à un emploi massif*

En 1920, a été promulguée en France une loi réprimant la propagande sur les procédés anticonceptionnels et la divulgation de ces procédés. Les préparations hormonales mises sur le marché à la fin des années 1950 étaient entourées d'un certain flou juridique : si la délivrance des hormones devait se faire sur ordonnance, leur renouvellement permettait un usage déguisé des hormones à des fins contraceptives, tandis que le dosage des préparations n'était pas suffisamment élevé pour justifier une inscription des hormones parmi les substances à délivrance restreinte. Dans les faits, les femmes ont commencé à utiliser le traitement hormonal Enovid comme contraceptif déguisé. Mis sur le marché en 1961, cette préparation était indiquée pour la stérilité. Bien que la délivrance à des fins contraceptives plaçât les pharmaciens en infraction avec la loi de 1920, les pouvoirs publics semblaient plutôt enclins à la tolérance (319). En 1967, la loi Neuwirth devait faciliter l'accès à la pilule en définissant ses conditions de vente et de fabrication. Cependant, les décrets d'application de cette loi ne sont intervenus que plusieurs années plus tard, en 1969 et 1972, et les autorisations de mise sur le marché ont mis du temps à se mettre en place. La situation antérieure a donc perduré pendant plus d'une dizaine d'années, sans empêcher la diffusion massive des hormones à des fins contraceptives par les femmes suffisamment informées : il a ainsi été estimé qu'à la fin de l'année 1969, 600 000 femmes prenaient la pilule sous couvert d'indication thérapeutique (319).

L'utilisation des contraceptifs oraux s'est peu à peu institutionnalisée. En 1974, une nouvelle loi a permis des avancées significatives, comme l'accès à la contraception pour les mineures et le remboursement par la Sécurité Sociale de certains traitements contraceptifs (319). À cette période ont également été définies les missions des centres de planning familial (créés en 1960, anciennement appelés « maternité heureuse ») et l'éducation sexuelle dans les établissements scolaires. La diffusion de la pilule n'a cessé de croître jusqu'en 1976 avant de se stabiliser (**Figure 43**) (320). Depuis 2012 l'utilisation de la pilule est en baisse, probablement à cause de la méfiance grandissante à l'égard des effets indésirables de ces traitements et de la diversification des moyens de contraception. Cependant, la contraception orale reste encore aujourd'hui la méthode de contraception la plus courante en France (181).

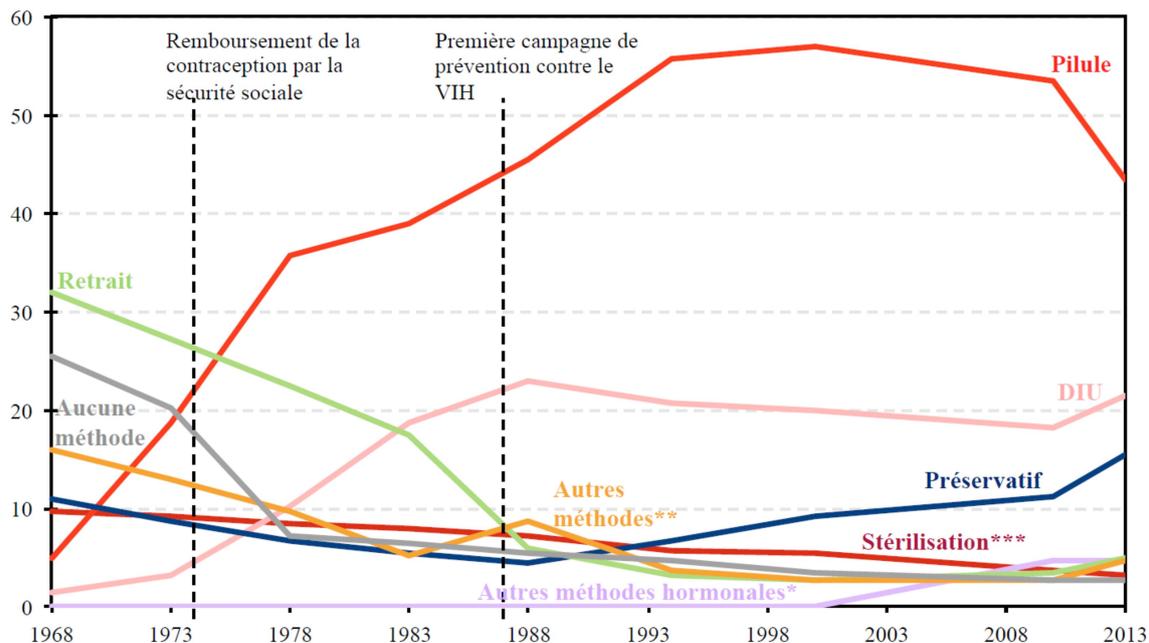


Figure 43. Méthodes de contraception utilisées en France, 1968-2013

* implant, patch, anneau vaginal, ** abstinence périodique, méthodes locales, NSP, *** l'enquêtée ou son partenaire

Source : M. Le Guen et al. 2017 (181), Champ : France métropolitaine. Femmes de 18 à 44 ans utilisant une méthode contraceptive ou n'en utilisant pas et n'étant ni stériles, ni enceintes, ayant des rapports sexuels et ne cherchant pas à concevoir.

On peut noter que les femmes E3N avaient entre 20 et 45 ans quand la pilule s'est développée dans les années 1970. Le potentiel d'exposition à la pilule de ces femmes diffère donc considérablement selon leur année de naissance (Figure 44).

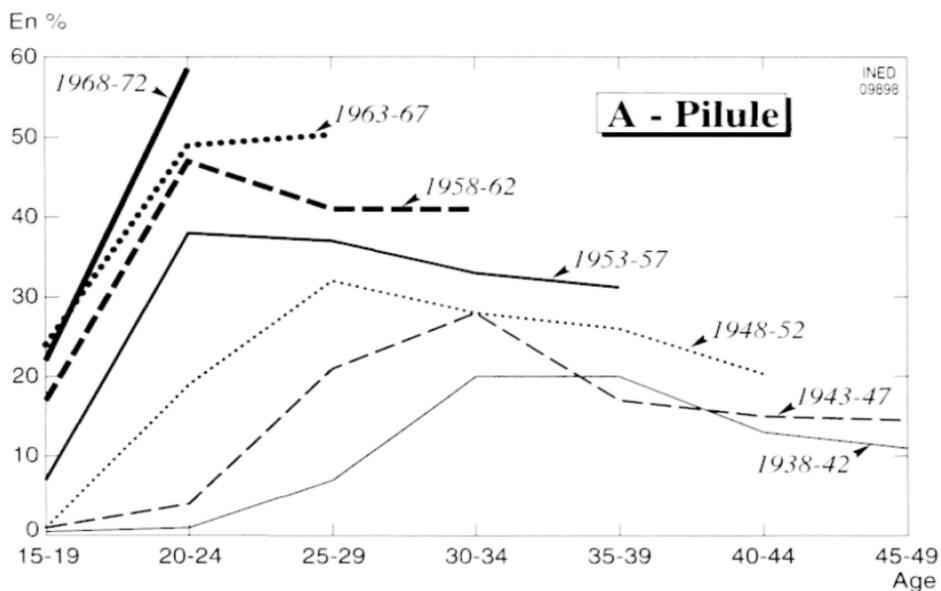


Figure 44. Proportion de femmes utilisant la pilule selon l'âge et la génération de naissance

Source : Guibert-Lantoine CD, Leridon H. 1998 (320)

III.1.1.3 *La pilule : une conquête du féminisme ?*

La perception de la pilule par les mouvements féministes n'a pas été uniforme.

Aux États-Unis, des féministes comme la militante Barbara Seaman se sont insurgés contre la prescription hâtive de la pilule, s'inquiétant de l'absence de recherche sur les risques de ces traitements à long terme. Ces revendications ont joué un rôle majeur dans l'obligation d'accompagner les pilules d'une notice d'effets indésirables et dans l'évolution des pilules vers des formulations moins fortement dosées (321).

En France, la méfiance envers la pilule est restée beaucoup plus limitée. La prescription de la pilule relevait de la gynécologie médicale, une spécialité impliquée dans les années 1960 dans la lutte pour le droit à la contraception et à l'avortement. Cette spécialité était donc porteuse de progrès féministes, en opposition au domaine très masculin de la gynécologie obstétrique (322). Par ailleurs, en matière de contraception, le médecin est devenu avant tout un conseiller informant les femmes sur les moyens existants (323). Donnant ainsi aux femmes le pouvoir de leur contraception, la pilule a été perçue comme une conquête importante du féminisme et a engendré très peu de critiques en France en comparaison de ce qui s'est produit aux États-Unis.

III.1.1.4 *Les types de contraceptifs oraux*

Les premières pilules mises sur le marché étaient composées de 100 à 150 µg d'éthinylestradiol (EE) et de 1 à 5 mg d'un progestatif. Depuis, une multitude de contraceptifs oraux a été développée, plus ou moins dosés en œstrogènes et incluant des progestatifs variés.

Les **doses en EE** ont progressivement été diminuées à 50, 30, 20 puis 15 µg. L'œstrogène utilisé est parfois le mestranol. Il est similaire à l'EE du point de vue pharmacologique puisqu'il se convertit en EE dans l'organisme. Cependant, environ 30 % du mestranol se perd dans la conversion, et on estime qu'une pilule contenant 50 µg de mestranol est bioéquivalente aux préparations contenant 35 µg d'EE (324).

À l'extrême de la diminution de la dose en œstrogène, on trouve actuellement des contraceptifs oraux composés uniquement d'un progestatif. Ces formulations sont particulièrement utilisées en Norvège, Suède, au Royaume-Uni et en Nouvelle-Zélande où elles représentent 10 à 15 % des CO sur le marché (182). Cependant les contraceptifs combinant un progestatif et un œstrogène restent les plus répandus dans le monde.

Une **grande variété de progestatifs** a été introduite dans les formulations des contraceptifs oraux, avec le développement de progestatifs ayant des effets androgéniques divers voire anti-androgéniques (325). Les pilules peuvent d'ailleurs se classer en générations selon le progestatif qu'elles contiennent : première génération (noréthistérone), deuxième génération (lévonorgestrel, norgestrel), troisième génération (gestodène, désogestrel, norgestimate) et quatrième génération (drospirénone, chlormadinone, diénogest, nomégrestrol).

Les progestatifs des premières pilules étaient administrés en doses uniformes. Depuis, il a été proposé de les prendre en deux ou trois phases correspondant à des doses variables, pour mimer le cycle naturel. On peut noter que les doses totales en progestatif sont équivalentes entre les modes de prise monophasique, biphasique ou triphasique car les doses ont été diminuées dans les pilules monophasiques.

Les voies d'administration de la contraception hormonale se sont également diversifiées. On les trouve actuellement sous forme de tablettes, d'injections, d'implants, de stérilets hormonaux, d'anneaux vaginaux ou encore de patchs transdermaux. Cette diversification étant relativement récente, notre projet ne s'est intéressé qu'à la contraception orale.

La prise d'un CO peut induire des variations du niveau physiologique d'hormones. Cette variation dépend du type de CO : alors que le niveau endogène en œstrogène sur l'ensemble du cycle semble stable entre les utilisatrices de CO et les non-utilisatrices, le niveau endogène en progestatifs peut-être jusqu'à huit fois plus élevé chez les utilisatrices (**Figure 45**) (326).

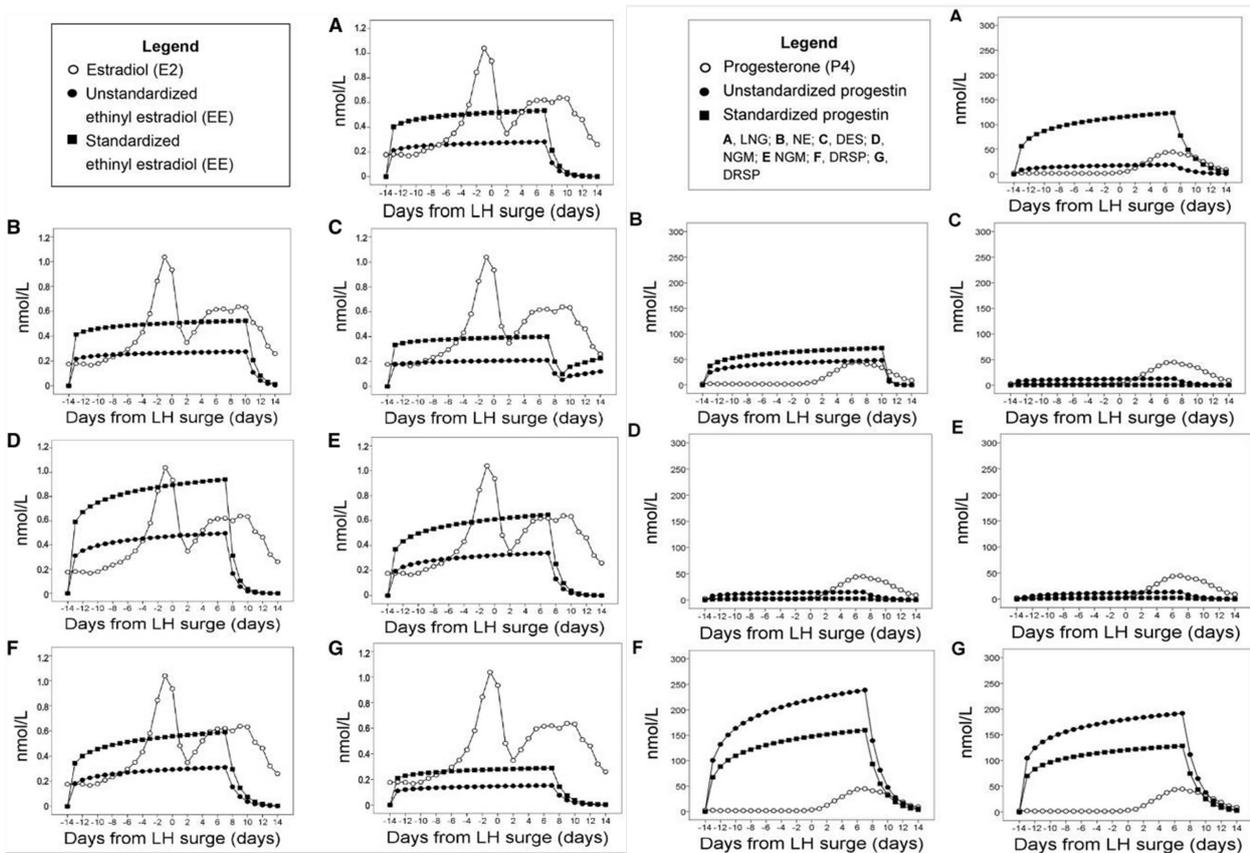


Figure 45. Niveaux physiologiques d'hormones selon l'utilisation ou non de CO

Source : Lovett JL. 2017 (326).

Les courbes standardisées prennent en considération l'affinité relative de l'EE pour le récepteur à E2 et des progestatifs pour le récepteur aux progestatifs.

Sept CO combinés sont étudiés :

A : 20 µg/j d'EE sur 21 jours + 0,10 mg/j de lévonorgestrel sur 21 jours ;

B : 20 µg/j d'EE sur 24 jours + 1 mg/j de noréthindrone acétate sur 24 jours ;

C : 20 µg/j d'EE sur 21 jours puis 10 µg/j sur 5 jours + 0,15 mg/j de désogestrel sur 21 jours ;

D : 35 µg/j d'EE sur 21 jours + 0,25 mg/j de norgestimate sur 21 jours ;

E : 25 µg/j d'EE sur 21 jours + 0,18 mg/j de norgestimate sur 7 jours puis 0,215 mg/j sur 7 jours puis 0,25 mg/j sur 7 jours ;

F : 30 µg/j d'EE sur 21 jours + 3 mg/j de drospirénone sur 21 jours ;

G : 20 µg/j d'EE sur 24 jours + 1,5 mg/j de drospirénone sur 24 jours.

III.1.2 Les risques et bénéfices des CO

Le prise de CO présente des bénéfices pour la santé des utilisatrices (327), notamment une réduction des risques d'inflammations pelviennes, de carences en fer et de cancers de l'endomètre et de l'ovaire.

La prise de CO est cependant également associée à des effets néfastes pour la santé, notamment cardiovasculaires avec une augmentation de l'hypertension (328) et des risques d'accidents thromboemboliques veineux, voire d'infarctus et d'accident vasculaire cérébral (329–331). La prise de CO a par ailleurs été associée à des risques accrus de cancers du sein, du col de l'utérus et du foie (205). Suite à ces observations, les contraceptifs oraux combinés ont été classés cancérigènes pour l'homme (cancérigène de groupe 1) par le CIRC (196).

III.1.3 Modalités de prescription

Jusqu'en 2009, seuls les médecins généralistes et les gynécologues étaient habilités à prescrire des CO, mais depuis lors, l'habilitation a été étendue aux sages-femmes et aux centres de planning familial. Les pharmaciens peuvent également renouveler une ordonnance de CO, mais sur une durée de 6 mois maximum et en présence d'une ordonnance précédente datant de moins d'un an.

En cas d'une première prescription de CO, la Haute Autorité de Santé recommande que la femme bénéficie d'une consultation dédiée permettant d'évaluer ses besoins, de lui fournir une information individualisée sur les méthodes disponibles, et de la conseiller. Il est recommandé de recueillir par entretien tout un panel d'informations sur l'historique médical personnel et familial et sur le vécu de la femme. La consultation doit également s'accompagner d'un examen clinique et biologique, visant à rechercher les contre-indications et à faire de la prévention, avec notamment la mesure de la tension artérielle, de l'IMC, un examen des seins et gynécologique, un dosage du cholestérol, de la glycémie à jeun, un bilan d'hémostase, etc. (332).

Une enquête auprès de plus de 1 000 médecins généralistes et gynécologues en cabinet de ville en France montre que les recommandations de CO sont très dépendantes du prescripteur (333). Les recommandations des prescripteurs seraient plus variées en matière de modes de contraception chez les généralistes exerçant dans des structures collectives (centre hospitalier, clinique, cabinet de groupe) que chez les médecins exerçant seuls en cabinet privé. Une explication pourrait être que la formation initiale sur les produits contraceptifs serait limitée et que la circulation d'information dans les structures collectives permettrait de remédier à ce manque de formation initiale. Chez les gynécologues, malgré la formation initiale, la diversité des recommandations dispensées reste dépendante des congrès, visiteurs médicaux, ou de l'auto-formation avec la presse médicale. On peut noter également que les femmes médecins prescrivent des CO plus diversifiés que les hommes médecins, et en cas d'une utilisation personnelle, la méthode personnellement utilisée est davantage recommandée.

III.1.4 Pilule et mélanome

La relation positive observée entre la prise de CO et le risque de cancers hormono-dépendants et les hypothèses décrites en introduction quant à l'influence hormonale sur la pigmentation et le rôle potentiel des hormones dans le développement du mélanome (I.6) conduisent à examiner le lien entre la prise de CO et le risque de mélanome. Or, ce lien a déjà été exploré dans de nombreuses études mais leurs résultats sont contradictoires (**Annexe 1**).

III.1.4.1 État de l'art et limites

Deux études de cohorte (239,240) et deux études cas-témoins (241,242) ont mis en évidence des associations positives et statistiquement significatives entre la prise de CO et le risque de mélanome, avec

un risque 1,3 à 3,5 fois supérieur chez les utilisatrices de CO par rapport aux non-utilisatrices. On peut noter que deux autres études de cohorte (287,334) et trois études cas-témoins (269,270,290) ont observé des associations similaires mais non statistiquement significatives.

En revanche, la majorité des études publiées à ce jour n'ont pas retrouvé cette observation. En effet, dans les autres études de cohorte (223,243–245) et cas-témoins menées (246–257), aucune relation entre la prise de CO et le risque de mélanome n'a été observée. Deux études cas-témoins (258,276) ont même montré des associations inverses (odds ratio de 0,04 à 0,66).

Les résultats de ces études ont été synthétisés dans une méta-analyse en 1998 (odds ratio de 0,95 ; IC 95 % = 0,87 - 1,04, inclusion de 18 études) (260), une analyse poolée en 2002 (odds ratio de 0,86 ; IC 95 % = 0,74 - 1,01 ; inclusion de 10 études cas-témoins) (262), et une méta-analyse en 2011 (risque relatif de 1,04 ; IC 95 % = 0,92 - 1,18 ; inclusion de 22 études) (221). Cette dernière méta-analyse constatait une hétérogénéité entre les études ($P_{\text{homogénéité}} = 0,3$). De plus, les résultats concernant la durée d'utilisation, le délai depuis l'arrêt ou l'âge de première prise ne montraient pas non plus d'association permettant d'éclairer l'hypothèse de l'influence hormonale sur le développement du mélanome.

La relation entre la prise de CO et le risque de mélanome a donc largement été explorée, et les résultats obtenus sont non concordants entre les études. Il est important de noter en outre que la plupart des études contiennent de nombreuses limites.

Tout d'abord, sur les 27 études ayant exploré cette relation, seules 7 avaient un design prospectif. Parmi ces dernières, hormis la récente étude de Donley *et al.* (223), les effectifs étaient faibles, avec un nombre de cas compris entre 40 à 164.

Par ailleurs, on constate de manière générale un manque de considération des facteurs de risque du mélanome : une seule étude a considéré les antécédents familiaux de cancers de la peau (240) et une minorité d'études a pris en compte l'exposition solaire récréationnelle (loisirs en extérieur, coups de soleil, bains de soleil ou utilisation de crème solaire) ou le phénotype pigmentaire des participants (couleur de peau, des yeux, des cheveux, quantité de naevi et de taches de rousseur ou sensibilité de la peau au soleil). On constate que 11 études cas-témoins ont pris en compte à la fois l'exposition solaire récréationnelle et le phénotype pigmentaire (248,250,253–255,257,258,270,276,290,291), mais que seule une étude de cohorte a considéré ces deux types de facteurs ensemble (240).

Si les facteurs reproductifs et menstruels ont été parfois étudiés en relation avec le mélanome par les auteurs, rares sont les études ayant considéré ces facteurs dans leurs analyses sur la prise de CO (240,241,243,245,251,291).

Enfin, peu d'études ont exploré la potentielle divergence des associations entre la prise de CO et le risque de mélanome selon les caractéristiques des tumeurs. Les six études cas-témoins ayant pris en compte ces caractéristiques (241,242,250,253,269,276) n'ont considéré que les mélanomes de type SSM, NM, voire LMM (250), mais les effectifs étaient insuffisants pour considérer les mélanomes de type ALM, et aucune distinction n'a été réalisée en fonction de la localisation des tumeurs.

III.1.4.2 *Objectif*

Face à ces limites, notre travail visait à approfondir et clarifier l'influence de la prise de CO sur le risque de mélanome chez les femmes. Nous avons exploré cette question dans deux populations d'étude : la cohorte E3N et le consortium européen de cohortes EPIC.

III.2 Contraceptifs oraux et mélanome dans E3N

Au sein de la cohorte E3N, nous avons pu explorer les relations entre la prise de CO et le risque de mélanome en prenant en compte les facteurs de risque principaux du mélanome et les caractéristiques des tumeurs. Par ailleurs, nous sommes allés plus loin dans le questionnement du rôle de l'exposition aux UV dans cette relation, grâce aux données détaillées sur l'exposition à la fois résidentielle et récréationnelle recueillies lors de l'enquête E3N-SunExp.

III.2.1 Matériel et méthodes

III.2.1.1 *Données utilisées*

Les données utilisées pour cette étude sont celles recueillies auprès des femmes E3N, décrites dans le chapitre Matériels et méthodes (cf. II.1).

Les informations utilisées pour les contraceptifs oraux ont été recueillies de manière détaillée à partir du second questionnaire (Q2, 1992) puis mises à jour à chaque questionnaire. Les femmes étaient invitées à écrire, pour chaque épisode de traitement, le nom du traitement, l'âge de début de l'utilisation et la durée d'utilisation (en mois). La prise ou non d'un CO a été complétée en l'absence d'informations par le report à l'inclusion des méthodes contraceptives pratiquées. Ainsi, les antécédents d'utilisation de contraceptifs oraux ont pu être reconstitués jusqu'en 2008.

À partir des noms des traitements, nous avons distingué deux grands types de CO : les progestatifs seuls et ceux en association avec un œstrogène. Les formulations combinant un progestatif et un œstrogène ont ensuite été classées selon leur dose en œstrogène (élevée avec $\geq 50 \mu\text{g}$ d'EE ; moyenne avec 30-40 μg d'EE ou 50 μg de mestranol ; faible avec $< 30 \mu\text{g}$ d'EE ; inconnue) et selon le type de progestatif (les dérivés de l'estrane incluant la noréthistérone, le lynoestrénol, la norgestriénone, l'acétate de noréthistérone et le diacétate d'éthinodiol ; les dérivés de la gonane incluant le noregestrel, le levonorgestrel, gestodène, le desogestrel et le norgestimate ; les dérivés de la pregnane incluant l'acétate de mégésterol et l'acétate de cyprotérone ; la drospirénone ; le type de progestatif inconnu). Une utilisation était considérée comme récente si la dernière prise datait de moins d'un an.

III.2.1.2 *Population d'étude*

Nous avons exclu de la population E3N les femmes n'ayant pas retourné le questionnaire de 1992 ($n = 12\,831$), celles perdues de vue depuis 1992 ($n = 1\,850$), celles ayant déclaré un antécédent personnel de cancer hors basocellulaire à l'inclusion ($n = 4\,698$), les femmes avec une aménorrhée primaire ($n = 24$), celles avec des données aberrantes concernant la prise de CO (date de prise postérieure à la ménopause) ($n = 182$), et les utilisatrices d'un contraceptif injectable ($n = 45$). L'échantillon final pour les analyses était ainsi constitué de 79 365 femmes.

Le suivi de ces femmes a commencé à la date de réponse au questionnaire de 1992, ce dernier détaillant pour la première fois l'exposition des femmes au CO. Les participantes contribuaient ensuite en personnes-années jusqu'à la date la plus précoce entre la date de diagnostic d'un mélanome ou de tout autre cancer hors basocellulaire, la date du dernier questionnaire complété ou la date de fin d'un suivi complet (juin 2008).

Les analyses de sensibilité ajustant sur l'exposition aux UV ont été réalisées dans la sous-population de l'étude E3N-SunExp, avec inclusion uniquement des cas de mélanome ($n = 366$) et de leurs témoins appariés. Un témoin avait pris un CO injectable et a été exclu, laissant un nombre total de témoins de 852 femmes.

Par ailleurs, des analyses complémentaires sur les relations entre exposition aux UV et prise de CO ont été réalisées sur les femmes incluses comme témoins dans l'étude E3N-SunExp (n = 4 210), après exclusion de celles ayant des données aberrantes sur la prise de CO (n = 9) et de celles ayant pris un CO injectable (n = 5), soit un échantillon final de 4 196 femmes indemnes de tout cancer.

III.2.1.3 *Analyses statistiques*

La stratégie d'analyse suivie dans cette étude est décrite dans la partie Matériels et méthodes (cf. II.3.3.1) : les modèles ont été simplement stratifiés sur l'année de naissance (Modèle 1), puis ajustés sur les facteurs de risque principaux du mélanome (UV résidentiels, phénotype pigmentaire et antécédents familiaux de cancer de la peau) (Modèle 2). Les résultats présentés dans le texte sont ceux du Modèle 2.

Des analyses de sensibilité ont également été menées en ajoutant séparément au Modèle 2 des ajustements sur la prise d'autres traitements hormonaux, des facteurs anthropométriques, socio-économiques, reproductifs et menstruels et de suivi gynécologique.

L'utilisation de CO était considérée comme dépendant du temps, et une catégorie manquante a été intégrée à la modélisation lorsqu'un questionnaire était manquant, sauf si la femme était ménopausée, auquel cas la valeur était imputée à la dernière observation.

Les différents types de CO ont été analysés dans des modèles où chaque type était mutuellement ajusté car la prise de formulations multiples était très courante. Pour ces analyses, nous avons exclu la seule participante ayant pris un CO contenant de la drospirénone, un dérivé de la spironolactone.

Pour approfondir notre étude de l'association entre la durée de prise de CO et le risque de mélanome, nous l'avons également modélisée avec des fonctions de spline (cf. II.3.2.1.9). Pour cela, nous avons utilisé la Macro SAS RCS, considérant la durée en fin de suivi en continu. Les quatre nœuds choisis correspondaient aux trois seuils des quartiles de durée de prise chez les utilisatrices de CO et à une durée nulle en référence (335). Ce modèle contenait des ajustements similaires aux modèles principaux du projet, avec des ajustements sur l'âge à la naissance en tranches de cinq ans, l'âge à l'inclusion, le phénotype pigmentaire, les doses UV résidentielles et les antécédents familiaux de cancers de la peau.

Pour les analyses selon les caractéristiques de la tumeur, nous avons utilisé des modèles à risques compétitifs (cf. II.3.2.1.8), excluant les cas de mélanome sans information sur la localisation anatomique (n = 45) pour les analyses par site et les cas sans information sur le type histologique (n = 29) pour les analyses par type.

Au sein de la population E3N-SunExp, des modèles de régression logistique conditionnelle étaient utilisés pour étudier l'association entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome après ajustement sur les mesures d'exposition aux UV, ou l'association entre les comportements d'exposition aux UV et l'utilisation de CO.

III.2.2 **Résultats**

III.2.2.1 *Analyses descriptives*

Les 79 365 femmes incluses dans l'étude ont été suivies sur une durée médiane de 13,4 ans. Au sein des 966 604 personne-années correspondantes, 539 cas de mélanome primaire ont été diagnostiqués.

III.2.2.1.1 *Caractéristiques générales de la population*

Par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé de CO, les utilisatrices étaient plus jeunes, avaient des niveaux d'éducation plus élevés et plus de chance d'appartenir au quartile le plus élevé de la cohorte en

termes de salaire (**Tableau 5**). Elles étaient par ailleurs plus fréquemment en couple, mères et utilisatrices d'autres traitements hormonaux (progestatifs seuls en préménopause ou THM). Les utilisatrices de CO déclaraient plus souvent des tailles élevées et une consommation de tabac. Elles déclaraient également légèrement plus fréquemment des nombres élevés de nævi et de taches de rousseur, ainsi que des suivis gynécologiques réguliers.

Tableau 5 – Caractéristiques des participantes de la cohorte E3N selon l'utilisation ou non de CO (n = 79 310)

	Utilisation de CO ¹	
	Non (n = 31 241) n (%)	Oui (n = 48 069) n (%)
Année de naissance		
< 1930	5 055 (16,2)	920 (2,0)
1930-1934	6 974 (22,2)	3 078 (6,4)
1935-1939	7 663 (24,6)	7 198 (15,0)
1940-1945	6 234 (20,0)	12 814 (26,6)
> 1945	5 315 (17,0)	24 059 (50,0)
Niveau d'éducation		
< 12 ans	5 400 (17,2)	4 491 (9,4)
12 - 14 ans	16 901 (54,0)	24 722 (51,4)
≥ 15 ans	8 940 (28,8)	18 856 (39,2)
Salaire (Fr/an)		
< 111 k	4 090 (13,0)	5 382 (11,2)
111 - 115 k	8 471 (27,2)	13 716 (28,6)
116 - 157 k	6 772 (21,6)	9 205 (19,2)
≥ 158 k	7 806 (25,0)	14 955 (31,2)
Manquant	4 102 (13,2)	4 811 (9,8)
Statut marital²		
En couple	20 448 (70,6)	36 359 (75,6)
Célibataire	3 097 (10,0)	2 751 (5,8)
Séparée	2 324 (7,4)	6 057 (12,6)
Veuve	3 772 (12,0)	2 902 (6,0)
Âge à la ménarche		
< 13 ans	13 799 (44,2)	21 889 (45,6)
13 - 15 ans	14 233 (45,6)	22 046 (45,8)
> 15 ans	3 209 (10,2)	4 134 (8,6)
Durée des cycles menstruels		
≤ 24 jours	1 435 (4,6)	2 060 (4,2)
25-31 jours	18 710 (59,8)	31 211 (65,0)
≥ 32 jours	1 048 (3,4)	1 966 (4,0)
Irrégulière	2 191 (7,0)	3 358 (7,0)
Manquante	7 857 (25,2)	9 474 (19,8)
Parité et âge au premier accouchement		
Nullipare	5 020 (16,0)	4 159 (8,6)
Pare, < 30 ans	22 784 (73,0)	38 308 (79,6)
Pare, ≥ 30 ans	3 091 (9,8)	5 299 (11,0)
Pare, âge inconnu	346 (1,2)	303 (0,6)
Statut ménopausique²		
Préménopausée	699 (2,2)	2 657 (5,6)
Ménopausée	30 542 (97,8)	45 412 (94,4)
Utilisation d'autres traitements hormonaux		
Progestatifs seuls en préménopause ²	9 107 (29,2)	22 796 (47,4)

THM ^{2,3}	17 818 (58,4)	32 987 (72,6)
Traitements de l'infertilité	1 091 (3,4)	2 206 (4,6)
Antécédents de pathologies gynécologiques bénignes²		
Endométriose	1 252 (4,0)	2 426 (5,0)
Kyste ovarien	4 406 (14,2)	7 036 (14,6)
Fibrome utérin	8 665 (27,8)	11 231 (23,4)
Polypes utérins	5 352 (17,2)	7 355 (15,4)
Maladies bénignes du sein	1 647 (5,2)	2 464 (5,2)
Historique d'examens gynécologiques²		
Mammographies	29 784 (95,4)	47 208 (98,2)
Frottis	29 942 (95,8)	47 896 (99,6)
Taille (cm)		
< 158	8 410 (26,8)	10 461 (21,8)
158 - 160	7 035 (22,6)	10 438 (21,7)
161 - 164	7 012 (22,4)	11 390 (23,6)
≥ 165	8 784 (28,2)	15 780 (32,8)
Indice de masse corporelle (kg/m²)		
< 18,5	1 127 (3,6)	1 475 (3,0)
18,5-22,4	10 528 (33,6)	19 512 (40,6)
22,5-24	8 615 (27,6)	13 385 (27,8)
25-29	8 364 (26,8)	10 816 (22,6)
≥ 30	2 607 (8,4)	2 881 (6,0)
Tabagisme		
A fumé au moins une fois	11 533 (37,0)	25 038 (52,0)
N'a jamais fumé	19 701 (63,0)	23 013 (47,8)
Couleur de la peau		
Laiteuse	325 (1,0)	588 (1,2)
Claire	17 972 (57,6)	28 238 (58,6)
Mate	12 409 (39,8)	18 592 (38,6)
Brune	519 (1,6)	661 (1,6)
Noire	16 (< 0,1)	36 (< 0,1)
Couleur de cheveux		
Roux	507 (1,6)	814 (1,6)
Blond	3 018 (9,8)	4 949 (10,4)
Châtain	18 962 (60,6)	28 784 (59,8)
Brun	7 188 (23,0)	11 247 (23,4)
Noir	1 566 (5,0)	2 275 (4,8)
Nombre de nævi		
Beaucoup	2 686 (8,6)	5 832 (12,2)
Quelques-uns	12 646 (40,4)	21 722 (45,2)
Peu	12 065 (38,6)	16 634 (34,6)
Aucun	3 844 (12,4)	3 881 (8,0)
Nombre de taches de rousseur		
Beaucoup	1 436 (4,6)	2 652 (5,6)
Quelques-unes	8 468 (27,2)	14 438 (30,0)
Peu	7 453 (23,8)	11 681 (24,4)
Aucune	13 884 (44,4)	19 298 (40,0)

Sensibilité de la peau au soleil		
Elevée	8 476 (27,2)	13 915 (29,0)
Moyenne	15 066 (48,2)	23 836 (49,6)
Faible	7 699 (24,6)	10 318 (21,4)
Antécédents familiaux de cancers de la peau⁴		
Non	30 954 (99,0)	47 526 (98,8)
Oui	287 (1,0)	543 (1,2)
Dose UV résidentielle à l'inclusion (kJ/m²)		
< 2,4	6 719 (21,4)	10 398 (21,6)
2,4	8 246 (26,4)	13 614 (28,4)
2,5 - 2,6	8 033 (25,8)	12 432 (25,8)
≥ 2,7	8 243 (26,4)	11 625 (24,2)
Dose UV résidentielle à la naissance (kJ/m²)		
< 2,4	6 938 (22,2)	10 303 (21,4)
2,4	7 332 (23,4)	11 811 (24,6)
2,5 - 2,6	6 884 (22,0)	10 526 (21,8)
≥ 2,7	7 526 (24,0)	11 782 (24,6)
Manquant	2 561 (8,4)	3 647 (7,6)

Tous les paramètres sont décrits au recrutement dans l'étude E3N sauf mention contraire dans les notes de bas de page.

¹ L'utilisation de CO correspond à l'état en fin de suivi, cette table n'inclut pas n = 55 femmes pour lesquelles le statut de prise de CO était manquant en fin de suivi.

² À la fin du suivi.

³ Parmi les femmes ménopausées.

⁴ Déclaré en 2000.

III.2.2.1.2 Description de l'utilisation de contraceptifs oraux

La durée cumulée d'utilisation de CO était en moyenne de 7,3 ans dans la cohorte (**Tableau 6**). Les utilisatrices avaient en moyenne débuté leur traitement à 28,7 ans. À l'inclusion, la plupart des utilisations déclarées étaient des utilisations passées (78 %), en cohérence avec l'âge moyen d'arrêt de prise (38,2 ans).

Tableau 6 - Description de la prise de CO parmi les utilisatrices dans la cohorte E3N (n = 48 069)

		n(%)
		n = 48 069
Utilisation à l'inclusion¹		
	Récente	4 167 (8,7)
	Passée	37 564 (78,1)
	Ancienneté inconnue	6 237 (13,0)
Type de CO utilisé²		
Progestatif seul		2 290 (4,8)
CO combiné, par dose d'œstrogène		
	Elevée	27 816 (57,9)
	Moyenne	18 814 (39,1)
	Faible	1 887 (3,9)
	Dose en œstrogène inconnue	8 789 (18,3)
CO combiné, par type de progestatif		
	Estrane	12 901 (26,8)
	Gonane	28 690 (59,7)
	Pregnane	567 (1,2)
	Dérivé de la spiro lactone	1 (<0,1)
	Progestatif inconnu	10 841 (22,6)
Durée de prise (années), moyenne (SD)³		7,3 (6,0)
Âge de première prise (ans), moyenne (SD)⁴		28,7 (6,5)
Âge de dernière prise (ans), moyenne (SD)^{5,6}		38,2 (8,1)

Le tableau décrit l'état de l'utilisation tel qu'il était en fin de suivi sauf mention contraire.

¹ 101 utilisatrices n'avaient pas encore débuté la prise de CO au moment de l'inclusion.

² 11 662 valeurs manquantes.

³ 17 115 valeurs manquantes.

⁴ 15 842 valeurs manquantes.

⁵ 18 076 valeurs manquantes.

⁶ Parmi les utilisations passées

La majorité des utilisatrices de CO en avaient pris plusieurs types au cours de leur vie (56 %) et les traitements les plus utilisés étaient les CO combinés fortement dosés en œstrogène ($\geq 50 \mu\text{g}$ d'EE ; 58 %) ou contenant un dérivé de gonane (60 %). On peut noter que le type de CO a été de mieux en mieux renseigné avec les générations plus jeunes de femmes et que les CO combinés contenant des doses élevées en œstrogènes étaient le type le plus utilisé au sein de toutes les générations (**Figure 46**).

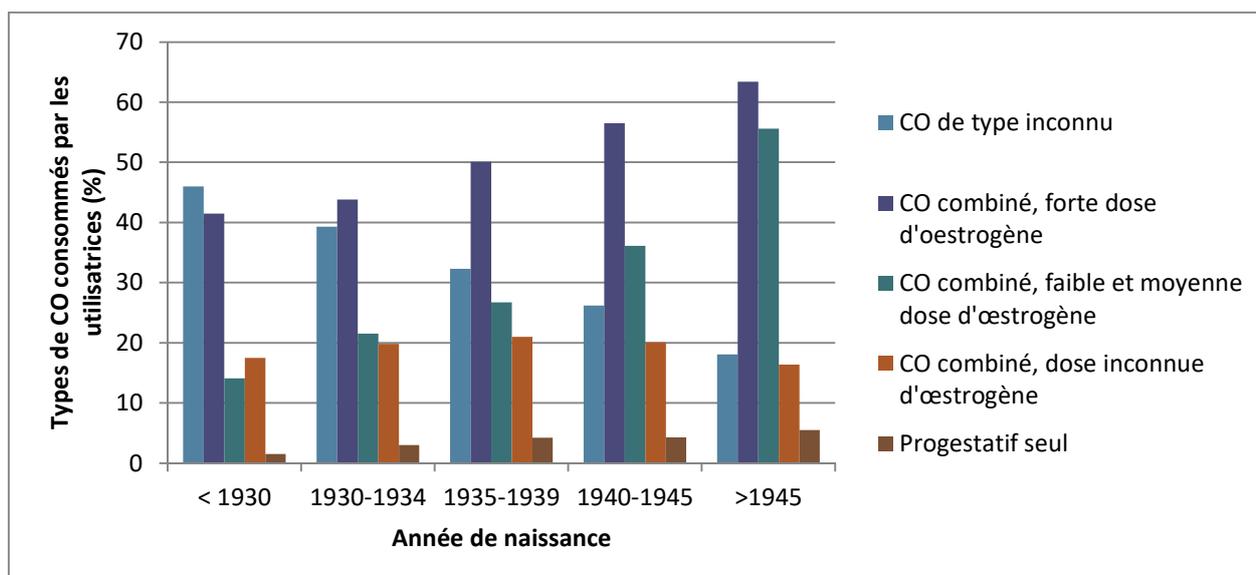


Figure 46. Type de CO utilisés selon l'année de naissance, dans la cohorte E3N

III.2.2.2 *Contraceptifs oraux et risque de mélanome*

III.2.2.2.1 Analyses principales

Les résultats présentés dans cette partie sont issus principalement des modèles de régression à risques proportionnels de Cox ajustés sur les facteurs de risque du mélanome (phénotype pigmentaire, exposition solaire résidentielle et antécédents familiaux de cancers de la peau).

La prise de CO était associée dans notre population à une modeste augmentation du risque de mélanome dans les modèles simplement ajustés sur l'âge (HR = 1,18 ; IC = 0,97 - 1,44) et cette relation était diminuée après ajustements (HR = 1,14 ; IC = 0,94 - 1,40) (**Tableau 7**). Les femmes ayant utilisé des CO pendant plus de 10 ans au cours de leur vie semblaient particulièrement à risque par rapport aux non-utilisatrices (HR = 1,32 ; IC = 0,99 - 1,76).

Les estimations par régression de spline cubique de la durée ont d'ailleurs confirmé cette augmentation du risque de mélanome avec des durées élevées de prise de CO. Sans considérer la durée en dépendant du temps, l'augmentation du risque devenait statistiquement significative après 15 ans d'utilisation (**Figure 47**). Nous avons également retrouvé cette association positive avec la durée de prise parmi les utilisatrices de CO (HR = 1,02 ; IC = 1,00 - 1,04 par année d'utilisation). Chez les utilisatrices, l'âge à la première prise de CO était inversement associé au risque de mélanome ($P_{\text{tendance}} < 0,01$), en cohérence avec la corrélation négative observée entre l'âge à la première utilisation et la durée de prise ($r = -0,23$). Cependant, l'âge de fin de prise et le délai depuis l'arrêt de prise n'étaient pas associés au risque de mélanome chez les utilisatrices.

Les femmes ayant utilisé des CO fortement dosés en œstrogène ($\geq 50 \mu\text{g}$ d'EE) avaient un risque accru de mélanome, même après ajustements (HR = 1,27 ; IC = 1,04 - 1,56). Cependant, nous n'avons pas trouvé de relation dose-effet entre les dosages en œstrogènes croissants dans les formulations (faible, moyen et élevé). Par ailleurs, hormis les CO combinés fortement dosés en œstrogènes, aucun autre type n'était associé au risque de mélanome.

Tableau 7 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de CO et le risque de mélanome, cohorte E3N (n = 79 365)

	Cas n = 539	Personne- années	HR (IC 95 %) ¹	HR (IC 95 %) ²
Prise de CO				
Jamais	206	218 147	Ref	Ref
Au moins une fois	333	353 887	1,18 (0,97 - 1,44)	1,14 (0,94 - 1,40)
Prise passée	322	391 972	1,20 (0,98 - 1,46)	1,15 (0,94 - 1,41)
Prise récente	7	17 973	0,75 (0,30 - 1,86)	0,72 (0,29 - 1,79)
Ancienneté de prise inconnue	4	12 258	0,67 (0,16 - 2,75)	0,65 (0,16 - 2,69)
Durée de prise de CO				
Aucune prise de CO	206	218 147	Ref	Ref
< 10 ans	138	185 917	1,16 (0,94 - 1,44)	1,13 (0,91 - 1,40)
≥ 10 ans	77	85 659	1,38 (1,03 - 1,83)*	1,32 (0,99 - 1,76)
<i>P-tendance</i>			0,04*	0,07
Type de CO utilisé³				
Aucune prise de CO	206	218 147	Ref	Ref
Progestatif seul	11	28 415	0,71 (0,39 - 1,29)	0,70 (0,38 - 1,28)
CO combiné, par doses en œstrogène				
Elevée	206	342 075	1,31 (1,07 - 1,61)*	1,27 (1,04 - 1,56)*
Moyenne	122	232 510	0,99 (0,79 - 1,25)	0,96 (0,76 - 1,20)
Faible	7	23 534	0,62 (0,29 - 1,33)	0,61 (0,29 - 1,31)
Dose en œstrogène inconnue	68	107 803	1,16 (0,89 - 1,51)	1,15 (0,88 - 1,50)
CO combiné, par type de progestatif				
Dérivés d'estrane	84	158 825	0,95 (0,74 - 1,22)	0,91 (0,71 - 1,16)
Dérivés de gonane	198	353 480	1,18 (0,96 - 1,45)	1,14 (0,93 - 1,41)
Dérivés de pregnane	5	6 974	1,46 (0,60 - 3,55)	1,38 (0,57 - 3,34)
Progestatif de type inconnu	81	133 322	1,13 (0,88 - 1,45)	1,13 (0,88 - 1,45)
Parmi les utilisatrices de CO				
Durée de prise				
Continue (par année)			1,02 (1,00 - 1,04)*	1,02 (1,00 - 1,04)*
≤ 2 ans	50	50 009	Ref	Ref
3-5 ans	47	63 980	0,92 (0,61 - 1,39)	0,91 (0,60 - 1,38)
6-10 ans	41	72 122	0,95 (0,64 - 1,42)	0,93 (0,63 - 1,38)
> 10 ans	77	85 659	1,13 (0,77 - 1,66)	1,12 (0,77 - 1,65)
<i>P-tendance</i>			0,47	0,47
Âge à la première prise				
Continu (par année)			0,97 (0,94 - 1,00)	0,97 (0,94 - 1,00)
≤ 24 ans	47	116 380	Ref	Ref
25-27 ans	52	86 728	0,73 (0,49 - 1,09)	0,75 (0,50 - 1,11)
28-32 ans	59	98 533	0,66 (0,45 - 0,99)*	0,68 (0,46 - 1,02)
> 32 ans	61	95 014	0,54 (0,35 - 0,84)*	0,56 (0,36 - 0,86)*
<i>P-tendance</i>			<0,01*	<0,01*
Âge de fin de prise				
Continu (par année)			0,99 (0,97 - 1,01)	0,99 (0,97 - 1,01)
≤ 32 ans	50	69 960	Ref	Ref

	Cas n = 539	Personne- années	HR (IC 95 %) ¹	HR (IC 95 %) ²
33-38 ans	53	63 934	1,00 (0,67 - 1,47)	0,96 (0,65 - 1,42)
39-45 ans	65	83 757	0,97 (0,66 - 1,41)	0,95 (0,65 - 1,39)
> 45 ans	55	70 007	0,76 (0,50 - 1,16)	0,75 (0,49 - 1,15)
<i>P-tendance</i>			0,16	0,16
Délai depuis l'arrêt				
Continu (par année)			1,01 (0,99 - 1,03)	1,01 (0,99 - 1,03)
≤ 19 ans	126	195 118	Ref	Ref
20-27 ans	66	83 079	1,00 (0,73 - 1,37)	1,00 (0,73 - 1,37)
28-32 ans	22	17 754	1,02 (0,62 - 1,66)	1,03 (0,63 - 1,69)
> 32 ans	9	3 166	1,34 (0,66 - 2,73)	1,39 (0,68 - 2,82)
<i>P-tendance</i>			0,58	0,56

* Résultat significatif au seuil de $\leq 0,05$

¹ Modèle ajusté sur l'âge et stratifié selon l'année de naissance.

² Modèle additionnellement ajusté sur les doses UV sur le lieu résidence à la naissance et à l'inclusion, le phénotype pigmentaire et les antécédents familiaux de cancers de la peau.

³ Modèles ajustés sur la prise de CO de type inconnu.

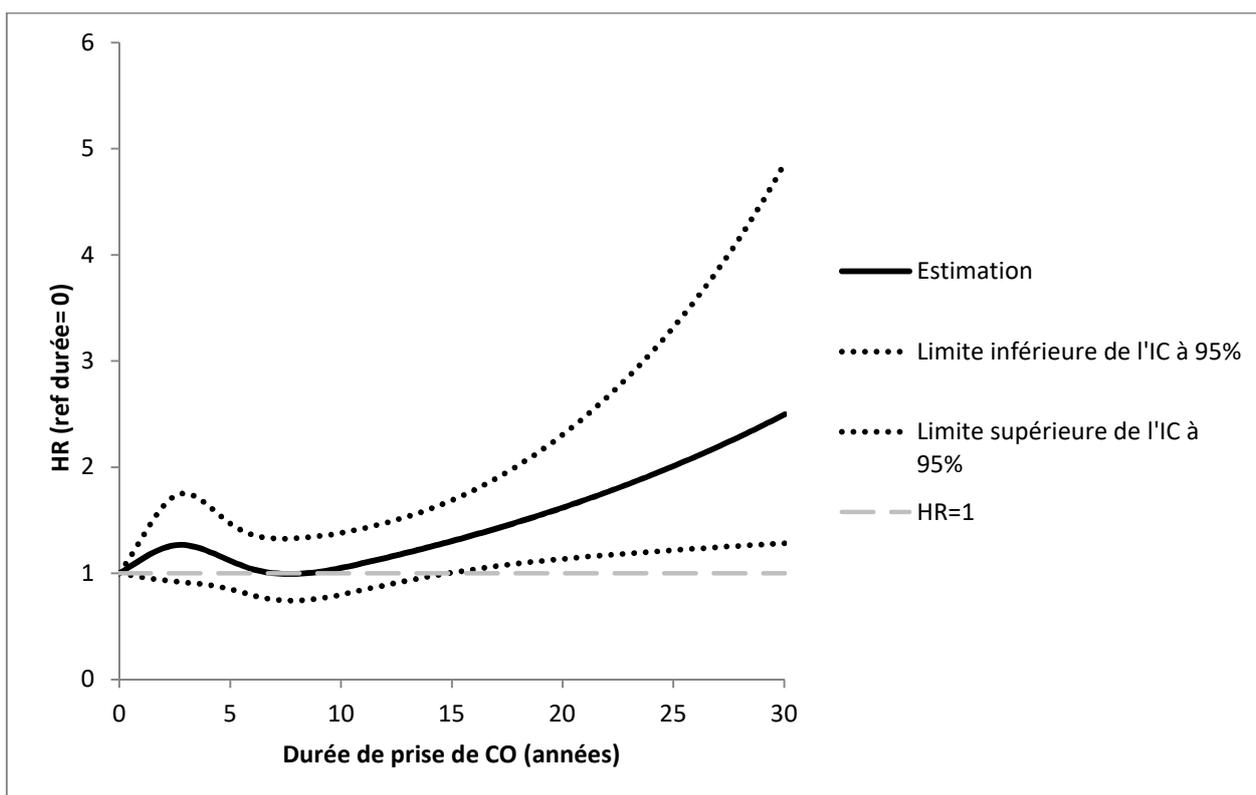


Figure 47. Rapports de risques instantanés (HR) du mélanome en fonction de la durée d'utilisation de CO

III.2.2.2.2 Analyses de sensibilité

Les résultats étaient similaires dans des analyses de sensibilité testant l'ajout d'ajustements séparés sur la prise d'autres traitements hormonaux, des facteurs anthropométriques, socio-économiques, des facteurs reproductifs et menstruels, et le suivi gynécologique (**Annexe 2**).

III.2.2.2.3 Analyses d'interaction

Quand les HR étaient estimés au sein de chaque génération (nées < 1930, 1930-1934, 1935-1939, 1940-1945 et > 1945), nous avons trouvé une relation plus forte entre la prise de CO et le risque de mélanome chez les femmes nées entre 1930 et 1934 (HR = 1,75 ; IC = 1,03 - 2,97 dans le modèle ajusté), sans pour autant observer d'hétérogénéité entre les générations ($P_{\text{homogénéité}} = 0,54$).

Par ailleurs, nous n'avons pas trouvé d'interaction significative entre la prise de CO et le phénotype pigmentaire, les facteurs socio-économiques considérés, la prise d'autres traitements hormonaux, la taille, les antécédents de maladies gynécologiques bénignes et d'examen gynécologiques par rapport au risque de mélanome (**Annexe 3**).

III.2.2.2.4 Analyses par site et type de tumeur

Dans les analyses à risques compétitifs prenant en compte le type histologique (SSM, LMM, NM, ALM et autre) et la localisation de la tumeur (tête et cou, tronc, membres supérieurs et membres inférieurs), les associations étaient positives entre la prise de CO et le risque de mélanome de tous types hormis les NM et de toutes localisations hormis le tronc (**Tableau 8**). Aucune hétérogénéité n'a été détectée entre les différents types de mélanome ($P_{\text{homogénéité}} = 0,54$) ni entre les différentes localisations ($P_{\text{homogénéité}} = 0,23$).

Tableau 8 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de CO et le risque de mélanome, selon la localisation et le type histologique de la tumeur, cohorte E3N (n = 79 365)

	Cas	HR (IC 95 %) ¹	HR (IC 95 %) ²
Utilisation de CO			
Jamais		Ref	Ref
Au moins une fois			
Localisations de la tumeur			
Tronc	86	0,74 (0,46 - 1,20)	0,72 (0,44 - 1,16)
Membres supérieurs	106	1,28 (0,82 - 2,00)	1,24 (0,79 - 1,94)
Membres inférieurs	243	1,28 (0,95 - 1,73)	1,25 (0,94 - 1,68)
Tête et cou	59	1,33 (0,72 - 2,44)	1,30 (0,70 - 2,39)
Types histologiques³			
SSM	334	1,11 (0,87 - 1,39)	1,07 (0,83 - 1,38)
NM	13	0,92 (0,34 - 3,70)	0,94 (0,27 - 3,21)
LMM	51	1,43 (0,82 - 2,77)	1,39 (0,73 - 2,63)
ALM	19	2,48 (0,86 - 6,74)	2,54 (0,85 - 7,58)
Autre	93	1,34 (0,87 - 2,11)	1,29 (0,79 - 2,11)

¹ Modèle ajusté sur l'âge et stratifié sur l'année de naissance.

² Modèle avec ajustements additionnels sur les UV résidentiels à la naissance et à l'inclusion, le phénotype pigmentaire et les antécédents familiaux de cancers de la peau.

³ SSM : mélanome à extension superficielle ou *superficial spreading melanoma* ; NM : mélanome nodulaire ou *nodular melanoma* ; LMM : mélanome sur lentigo malin ou *lentigo maligna melanoma* ; ALM : mélanome acro-lentiginieux ou *acro-lentiginous melanoma*.

III.2.2.2.5 Analyse de sensibilité dans E3N-SunExp

Dans la sous-population de l'étude E3N-SunExp, l'association entre la prise de CO et le risque de mélanome était positive mais non statistiquement significative. Ces résultats n'étaient pas substantiellement modifiés par l'ajustement sur les expositions résidentielles et récréationnelles aux UV (**Annexe 4**).

III.2.2.3 *Exposition solaire et prise de contraceptifs oraux*

Au sein de la population des témoins de l'étude E3N-SunExp, les femmes ayant utilisé des CO déclaraient plus fréquemment utiliser des cabines UV que les autres, et ce malgré un ajustement sur l'âge et le phénotype pigmentaire et une stratification sur l'année de naissance (OR = 1,15 ; IC = 1,01 - 1,29) (**Annexe 5**).

Dans les modèles non ajustés, elles déclaraient également plus souvent un nombre élevé de coups de soleil depuis leurs 25 ans ($P_{\text{tendance}} = 0,05$). L'utilisation de crème solaire était positivement associée à la prise d'un CO (de la non-utilisation de crème solaire à des indices de protection croissants : $P_{\text{tendance}} = 0,04$ entre 15 et 25 ans et $P_{\text{tendance}} = 0,01$ à partir de 25 ans) et le nombre d'heures d'exposition résidentielle inversement associé ($P_{\text{tendance}} = 0,01$), mais ces associations ne restaient pas statistiquement significatives après ajustement sur l'âge et stratification sur l'année de naissance ni après ajustement sur le phénotype pigmentaire. Nous n'avons par ailleurs pas observé d'interaction entre l'exposition aux UV et le phénotype pigmentaire par rapport à l'utilisation de CO (données non présentées).

III.2.2.4 *Résumé des résultats*

Au sein de la cohorte prospective E3N, nous avons observé une association positive entre la prise de CO et le risque de mélanome, restreinte aux utilisatrices de CO exposées sur de longues durées ou à des CO fortement dosés en œstrogènes. Concernant le rôle de l'exposition aux UV dans cette relation, nous n'avons pas observé d'interaction entre la prise de CO et l'exposition UV ni pu mettre en évidence d'effet de confusion par les comportements d'exposition aux UV. En revanche, les utilisatrices de CO avaient plus de chance de déclarer l'usage de cabines UV.

III.3 Contraceptifs oraux et mélanome dans EPIC

Après avoir analysé la relation entre la prise de CO et le risque de mélanome dans la cohorte E3N, nous avons exploré ce sujet au sein du consortium de cohortes EPIC. Sans avoir autant de détails sur l'exposition aux CO que dans l'étude E3N, l'étude EPIC nous a permis d'analyser cette relation chez des populations européennes variées. Les caractéristiques des tumeurs ont également pu être prises en compte.

III.3.1 Matériel et méthodes

III.3.1.1 Données utilisées

Les données utilisées dans cette étude ont été recueillies par questionnaire par chacun des centres EPIC. Concernant l'exposition aux CO, nous disposons d'informations sur la prise ou non, la durée et l'âge à la première utilisation. Nous n'avons en revanche pas d'information sur le type de CO utilisé.

III.3.1.2 Population d'étude

Seuls les participants sans antécédent de cancer lors du recrutement ont été inclus ($n = 491\,992$). Nous avons ensuite exclu les hommes ($n = 148\,007$), les femmes avec une aménorrhée primaire ($n = 43$) et les femmes pour lesquelles nous n'avions pas d'information sur l'utilisation de CO ($n = 9\,459$). Notre population d'étude était ainsi constituée de 334 483 femmes.

III.3.1.3 Analyses statistiques

Les analyses évaluant l'influence de la prise de traitements hormonaux sur le risque de mélanome dans la cohorte EPIC ont été réalisées en utilisant des modèles de régression à risques proportionnels de Cox, utilisant l'âge en échelle de temps. Comme décrit précédemment (cf. II.3.3.2), les modèles étaient tout d'abord simplement stratifiés sur le centre et l'âge au recrutement (Modèle 1), puis ajustés sur un ensemble de facteurs disponibles dans chaque centre (Modèle 2) : niveau d'éducation, facteurs reproductifs et menstruels, facteurs anthropométriques et statut tabagique.

Des analyses de sensibilité ont été effectuées en ajoutant successivement des ajustements sur des facteurs de confusion potentiels à partir du Modèle 2. Le Modèle 3 prend en compte le nombre d'heures d'activité physique en extérieur pendant l'été, utilisé comme approximation de l'exposition récréationnelle aux UV. Le Modèle 4 considère en plus le statut marital. Enfin, le Modèle 5 reprend les covariables du Modèle 2 avec un ajustement supplémentaire sur le statut ménopausique combiné à la prise de THM ; et le Modèle 6 inclut la totalité des covariables précédemment mentionnées. Les covariables n'étant pas disponibles dans tous les centres, la population d'étude pour les analyses de sensibilité était restreinte à 209 461 femmes, après exclusion des participantes de Norvège, Danemark, Espagne, Grèce et Suède.

Nous avons également testé les interactions potentielles entre la prise de traitement hormonaux et le niveau d'éducation, le statut marital, la taille et le nombre d'heures d'activité physique en extérieur pendant l'été, sur le risque de mélanome.

Par ailleurs, dans l'éventualité d'un biais de causalité inverse, nous avons effectué des analyses de sensibilité en excluant les cas de mélanome diagnostiqués lors de la première année de suivi ($n = 108$).

Les analyses ont été reproduites séparément au sein des groupes issus de chaque pays, en utilisant des modèles toujours stratifiés sur le centre et l'âge au recrutement.

Enfin, tout comme dans l'étude de la population E3N, nous avons analysé la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome selon le type histologique et la localisation de la tumeur avec des modèles à risques compétitifs et l'approche causes-spécifiques.

III.3.2 Résultats

Pour cette étude EPIC, 1 696 cas de mélanomes (dont 136 *in situ*) ont été diagnostiqués parmi les 334 483 femmes incluses. L'incidence du mélanome était la plus forte en Suède et aux Pays-Bas, avec respectivement 48 et 46 cas pour 100 000 personne-années ; et la plus faible en Grèce avec 8 cas pour 100 000 personnes-années.

Parmi les mélanomes dont les caractéristiques histologiques étaient disponibles, la plupart étaient à extension superficielle (SSM, 73 %). La localisation la plus fréquente des tumeurs était les membres inférieurs (42 %).

III.3.2.1 Analyses descriptives

III.3.2.1.1 Caractéristiques des participantes

Les caractéristiques des participantes étaient variables selon les pays (**Tableau 9**). Le niveau d'éducation était relativement faible en Italie, en Espagne et en Grèce, alors qu'en France et au Royaume-Uni, près d'un tiers avaient un niveau d'éducation supérieur. Si la majorité des femmes étaient en couple dans l'ensemble des pays, la proportion de femmes séparées ou divorcées dépassait 10 % en Allemagne et en Suède. L'âge à la ménarche était homogène bien que pour les Suédoises, cet âge semble plus tardif. La proportion de femmes nullipares était plus élevée au Royaume-Uni (30 %) que dans les autres pays. Environ la moitié des femmes étaient préménopausées au Royaume-Uni et en Espagne, alors que la majorité étaient ménopausées ou dans une période de péri-ménopause dans les autres pays. Les femmes étaient particulièrement grandes en Norvège, plus de la moitié appartenant au dernier quartile de la cohorte en termes de taille. Par ailleurs, comparés aux autres pays, les centres espagnols comptaient une proportion importante de participantes en surpoids. Enfin, la majorité des participantes étaient non-fumeuses, et leur proportion était particulièrement élevée en Espagne et en Grèce.

III.3.2.1.2 Description de la prise de contraceptifs oraux

La plupart des femmes ont déclaré avoir utilisé des CO, excepté en Italie, Espagne et Grèce où l'utilisation de ces traitements était nettement moins répandue. Parmi les utilisatrices, l'âge moyen de la première prise était de 25,5 ans et la durée moyenne de prise de 6,4 ans (**Tableau 10**).

Tableau 9 - Caractéristiques générales des participantes, par pays, cohorte EPIC (n = 334 483)

	Tous pays (%) n = 334 483	France (%) n = 68 612	Italie (%) n = 31 072	Espagne (%) n = 25 321	Royaume- Uni (%) n = 54 491	Pays-Bas (%) n = 27 409	Grèce (%) n = 15 531	Allemagne (%) n = 27 877	Suède (%) n = 20 494	Danemark (%) n = 29 010	Norvège (%) n = 34 666
Recrutement											
Âge moyen au recrutement (SD)	51,1 (9,7)	52,7 (6,6)	50,6 (8,1)	48,3 (8,4)	47,9 (14,3)	51,0 (11,6)	53,3 (12,5)	49,1 (9,0)	55,6 (8,1)	56,7 (4,4)	48,1 (4,3)
Période de recrutement	1991-2000	1993-1997	1992-1998	1992-1996	1993-2000	1993-1997	1993-1999	1994-1998	1991-1996	1993-1997	1998
Durée moyenne de suivi (SD)	13,9 (3,8)	12,9 (3,4)	14,3 (3,0)	16,1 (2,9)	15,1 (3,6)	14,3 (3,4)	11,1 (3,5)	10,4 (3,0)	16,9 (4,9)	15,0 (3,9)	13,3 (2,5)
Cas de mélanome incidents	1 696	381	96	67	295	181	13	86	167	204	206
Niveau d'éducation											
Nul/primaire	28,94	11,39	52,46	78,76	11,14	17,93	66,79	23,34	37,94	31,27	23,20
École technique ou professionnelle	21,68	-	10,98	5,45	26,81	32,96	3,20	41,82	29,24	46,57	35,82
Niveau secondaire	23,19	48,98	23,10	5,52	13,10	30,66	14,56	8,00	9,85	11,82	28,57
Niveau supérieur (incl. diplôme d'université)	22,46	35,59	13,30	9,49	32,11	18,14	15,21	26,79	22,57	10,19	12,41
Manquant	3,72	4,04	0,15	0,77	16,84	0,31	0,24	0,05	0,40	0,14	-
Statut marital											
Célibataire	9,00	16,57	6,29	-	15,00	13,96	4,18	9,27	7,55	-	-
En couple	63,43	79,57	81,66	-	68,95	71,06	80,66	73,20	67,88	-	81,60
Divorcée ou séparée	4,79	-	4,89	-	9,34	8,15	2,98	12,49	15,80	-	-
Veuve	3,67	-	6,32	-	6,43	6,64	12,10	5,03	8,39	-	-
Manquant	19,11	3,86	0,85	100,00	0,28	0,19	0,07	0,01	0,38	100,00	18,40
Âge à la ménarche (ans)											
≤ 12	36,01	41,62	50,11	40,02	39,05	32,01	35,02	34,09	23,69	22,48	28,32
13-14	47,02	46,62	41,73	45,59	44,84	46,12	46,03	48,73	52,31	47,77	53,02
≥ 15	15,77	11,18	8,14	14,28	13,79	20,48	18,38	17,15	22,72	26,23	17,07
Manquant	1,20	0,58	0,02	0,10	2,32	1,39	0,57	0,04	1,27	3,53	1,59
Durée des cycles menstruels (jours)											
< 30	27,12	10,38	28,88	46,63	43,09	20,09	44,89	39,61	11,25	11,94	28,91

	Royaume-										
	Tous pays (%)	France (%)	Italie (%)	Espagne (%)	Uni (%)	Pays-Bas (%)	Grèce (%)	Allemagne (%)	Suède (%)	Danemark (%)	Norvège (%)
	n = 334 483	n = 68 612	n = 31 072	n = 25 321	n = 54 491	n = 27 409	n = 15 531	n = 27 877	n = 20 494	n = 29 010	n = 34 666
30-33	22,16	26,64	24,12	24,67	16,38	12,52	22,19	22,34	26,20	17,48	27,75
34-36	18,12	18,50	21,98	15,58	13,30	17,62	16,43	15,41	27,48	25,42	15,03
≥ 37	16,40	18,25	22,48	10,65	12,95	16,36	13,40	14,63	20,06	27,81	7,97
Manquant	16,21	26,23	2,53	2,46	14,28	33,41	3,09	8,00	15,00	17,35	20,35
Nombre de grossesses à terme											
Aucune	14,43	8,93	13,17	10,51	30,00	20,30	10,12	14,38	11,06	11,58	6,50
1	14,89	15,38	22,05	9,90	13,55	4,86	11,00	25,56	17,65	15,51	12,18
2	39,26	41,36	43,87	36,40	32,53	22,12	48,54	43,15	38,87	45,38	45,01
≥ 3	26,27	27,02	20,90	42,34	21,51	23,48	30,08	16,67	23,67	27,26	34,31
Statut ménopausique											
Préménopause	34,01	26,09	39,18	53,47	49,27	32,45	36,40	46,16	7,89	7,25	35,06
Péri-ménopause	44,19	43,39	41,75	31,98	37,86	47,02	51,48	37,74	65,40	72,72	30,11
Postménopause, naturelle	18,84	27,78	15,18	9,58	9,96	17,56	6,86	13,05	26,71	15,37	34,43
Postménopause, artificielle	2,96	2,74	3,88	4,96	2,90	2,97	5,25	3,05		4,66	0,40
Utilisation d'hormones exogènes											
CO	58,43	60,90	41,04	42,17	66,95	73,05	9,54	81,12	51,74	58,26	63,80
THM ¹	45,72	59,34	25,34	19,00	40,43	26,34	-	60,10	-	49,55	68,75
Prise CO/THM¹											
Non/Non	34,49	27,79	58,64	65,47	42,51	32,93	-	18,58	-	25,22	16,63
Oui/Non	19,79	12,87	16,02	15,53	17,07	40,73	-	21,33	-	25,24	14,62
Non/Oui	19,61	29,55	15,74	12,73	15,53	8,1	-	15,93	-	20,29	27,08
Oui/Oui	26,11	29,78	9,6	6,26	24,89	18,24	-	44,17	-	29,26	41,67
Taille (cm)											
< 157	24,82	24,66	45,64	57,90	19,90	12,77	57,50	18,91	14,93	13,79	4,73
157 - 160	21,92	26,54	25,01	23,32	22,62	18,22	20,95	22,18	20,55	20,80	12,73
161 - 165	27,25	29,44	20,15	14,26	29,03	30,19	15,07	30,93	32,73	31,71	29,16
≥ 166	26,02	19,36	9,20	4,51	28,45	38,81	6,48	27,98	31,79	33,71	53,38

	Tous pays (%) n = 334 483	France (%) n = 68 612	Italie (%) n = 31 072	Espagne (%) n = 25 321	Royaume- Uni (%) n = 54 491	Pays-Bas (%) n = 27 409	Grèce (%) n = 15 531	Allemagne (%) n = 27 877	Suède (%) n = 20 494	Danemark (%) n = 29 010	Norvège (%) n = 34 666
IMC (kg/m²)											
< 18,5	2,02	3,79	1,18	0,13	2,97	1,65	0,35	1,18	1,99	1,25	1,50
18,5-24	56,12	73,85	48,68	27,18	63,00	53,62	25,97	51,57	54,14	50,36	63,19
25-29	29,03	18,03	35,57	42,00	24,95	32,93	37,27	31,26	31,74	34,35	27,25
≥ 30	12,83	4,32	14,57	30,70	9,08	11,80	36,41	16,00	12,14	14,03	8,06
Tabagisme à l'inclusion											
Non fumeuse	55,70	66,60	53,66	71,30	60,43	40,87	73,07	55,90	50,36	43,73	34,09
Ancienne fumeuse	22,70	19,09	20,13	9,86	27,96	31,36	5,40	25,56	24,66	24,61	29,08
Fumeuse actuelle	19,48	8,67	26,20	18,79	10,95	27,71	17,07	18,37	24,69	31,44	31,15
Manquant	2,12	5,64	0,01	0,05	0,66	0,06	4,46	0,18	0,30	0,21	5,68
Activité physique en extérieur pendant l'été (heures/semaine)											
< 10	37,12	46,48	60,76	61,02	27,01	21,33	45,47	28,00	46,96	44,45	-
≥ 10	43,57	44,53	28,85	38,98	55,15	65,23	54,53	71,09	21,74	54,01	-
Manquant	19,31	9,00	10,39	-	17,84	13,44	-	0,90	31,30	1,54	100

¹Parmi les femmes ménopausées (incluant les ménopauses naturelles et artificielles).

Tableau 10 - Description de la prise de CO à l'inclusion parmi les utilisatrices, cohorte EPIC (n = 195 437)

	Royaume-										
	Tous pays	France	Italie	Espagne	Uni	Pays-Bas	Allemagne	Danemark	Norvège	Grèce	Suède
	n = 195 437	n = 41 788	n = 12 751	n = 10 679	n = 36 481	n = 20 021	n = 22 615	n = 16 900	n = 22 116	n=1 482	n=10 604
Âge moyen à la première prise (SD)	25,5 (6,8)	28,6 (6,6)	28,4 (6,8)	-	22,1 (5,8)	25,7 (7,4)	-	27,7 (5,7)	22,5 (4,1)	26,6 (6,0)	26,4 (7,3)
Durée moyenne de prise (SD)	6,4 (5,0)	6,5 (4,9)	3,9 (3,9)	3,7 (3,4)	6,5 (4,5)	7,6 (5,1)	9,5 (5,1)	7,2 (5,3)	4,6 (4,1)	2,5 (2,6)	7,6 (5,3)
Durée de prise (%)											
≤ 5 ans	45,55	38,50	74,71	76,10	44,35	20,44	28,37	45,85	69,28	86,37	40,02
> 5 ans	40,16	35,85	22,60	23,28	44,82	28,18	71,01	48,48	30,72	10,93	46,46
Manquante	14,29	25,64	2,69	0,62	10,82	51,38	0,62	5,67	0,00	2,70	13,51
Âge à la première prise (%)											
≤ 20 ans	19,96	3,81	11,02	-	49,24	27,87	-	7,80	37,89	15,18	24,09
21-23 ans	14,07	12,59	13,57	-	18,35	15,09	-	15,34	27,34	17,61	17,96
24-29 ans	22,16	28,24	32,22	-	16,87	26,80	-	39,83	26,81	37,58	25,21
≥ 30 ans	19,17	27,15	40,05	-	11,85	28,18	-	35,26	6,53	27,53	30,56
Manquant	24,64	28,21	3,14	100,00	3,70	2,07	100,00	1,77	1,53	2,09	2,19

III.3.2.2 Analyses statistiques

III.3.2.2.1 Analyses principales

Dans le Modèle 2, il y avait une modeste association positive entre la prise de CO et le risque de mélanome (HR = 1,12 ; IC = 1,00 - 1,26) (**Tableau 11**). La durée d'utilisation de CO était associée positivement au risque de mélanome (≤ 5 ans : HR = 1,11 ; IC = 0,97 - 1,26 ; > 5 ans : HR = 1,20 ; IC = 1,04 - 1,37 vs. aucune prise) avec une tendance linéaire ($P_{\text{tendance}} = 0,01$). Parmi les utilisatrices, l'âge à la première prise n'était pas associé au risque de mélanome.

Tableau 11 - Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de CO et le risque de mélanome, cohorte EPIC (n = 334 483)

	Cas	Modèle 1 HR (IC 95 %) ¹	Modèle 2 HR (IC 95 %) ²
Prise de CO			
Non	658	Ref	Ref
Oui	1 038	1,12 (1,01 - 1,26)*	1,12 (1,00 - 1,26)*
Durée de prise³			
Continue (par année)		1,02 (1,01 - 1,03)*	1,02 (1,00 - 1,03)*
Aucune prise	658	Ref	Ref
≤ 5 ans	458	1,12 (0,98 - 1,28)	1,11 (0,97 - 1,26)
> 5 ans	448	1,21 (1,06 - 1,39)*	1,20 (1,04 - 1,37)*
<i>P-tendance</i>		< 0,01*	0,01*
Âge à la première utilisation³			
Continu (par année)		1,01 (1,00 - 1,03)	1,01 (0,99 - 1,02)
≤ 20 ans	172	Ref	Ref
21-23 ans	158	1,14 (0,90 - 1,44)	1,12 (0,87 - 1,43)
24-29 ans	279	1,22 (0,96 - 1,54)	1,20 (0,94 - 1,53)
≥ 30 ans	253	1,26 (0,72 - 1,41)	1,24 (0,90 - 1,64)
<i>P-tendance</i>		0,15	0,19

* Résultat significatif au seuil de $\leq 0,05$

¹ Modèle 1 : modèle stratifié sur le centre et l'âge au recrutement.

² Modèle 2 : modèle 1 avec ajout d'ajustements sur le niveau d'éducation, l'âge à la ménarche, la durée des cycles menstruels, le nombre de grossesses à terme, le statut ménopausique, la taille, l'IMC et le tabagisme.

³ La somme ne reflète pas nécessairement les totaux à cause des données manquantes : il y avait 27 933 (14,3 %) valeurs manquantes pour la durée de prise et 48 147 (24,6 %) pour l'âge à la première prise.

III.3.2.2.2 Analyses de sensibilité

Dans les analyses de sensibilité sur échantillon restreint (n = 209 461 femmes), les associations entre la prise de CO et le risque de mélanome restaient stables entre les différents modèles d'ajustement, bien que la significativité statistique se perdit avec les ajustements (**Tableau 12**). Les résultats n'étaient pas non plus substantiellement modifiés après exclusion des cas diagnostiqués dans la première année de suivi (HR = 1,12 ; IC = 0,99 - 1,26).

Tableau 12 - Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses de sensibilité sur l'association entre la prise de CO et le risque de mélanome, cohorte EPIC (n = 209 461)

	Cas	Modèle 1 HR (IC 95 %) ^{1,2}	Modèle 2 HR (IC 95 %) ^{1,3}	Modèle 3 HR (IC 95 %) ^{1,4}	Modèle 4 HR (IC 95 %) ^{1,5}	Modèle 5 HR (IC 95 %) ^{1,6}	Modèle 6 HR (IC 95 %) ^{1,7}
Prise de CO							
Non	371	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Oui	668	1,12 (0,96 - 1,29)	1,12 (0,96 - 1,31)	1,12 (0,96 - 1,31)	1,11 (0,95 - 1,30)	1,11 (0,95 - 1,30)	1,10 (0,94 - 1,29)
Durée de prise⁸							
Continue (par année)		1,02 (1,00 - 1,03)*	1,02 (1,00 - 1,03)*	1,02 (1,00 - 1,03)*	1,02 (1,00 - 1,03)*	1,02 (1,00 - 1,03)*	1,02 (1,00 - 1,03)*
Aucune prise	371	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
≤ 5 ans	257	1,13 (0,95 - 1,34)	1,12 (0,94 - 1,35)	1,12 (0,94 - 1,34)	1,11 (0,93 - 1,33)	1,11 (0,93 - 1,33)	1,10 (0,92 - 1,32)
> 5 ans	287	1,21 (1,01 - 1,45)*	1,20 (1,00 - 1,45)*	1,20 (1,00 - 1,44)*	1,19 (0,99 - 1,42)	1,19 (0,99 - 1,43)	1,17 (0,98 - 1,41)
<i>P-tendance</i>		0,04*	0,06	0,07	0,09	0,08	0,11
Âge à la première utilisation⁸							
Continu (par année)		1,00 (0,98 - 1,02)	1,00 (0,98 - 1,02)	1,00 (0,98 - 1,02)	1,00 (0,98 - 1,02)	1,00 (0,98 - 1,02)	1,00 (0,98 - 1,02)
≤ 20 ans	117	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
21-23 ans	93	1,12 (0,82 - 1,52)	1,11 (0,80 - 1,53)	1,11 (0,80 - 1,54)	1,11 (0,80 - 1,54)	1,11 (0,80 - 1,53)	1,11 (0,80 - 1,54)
24-29 ans	158	1,11 (0,81 - 1,53)	1,08 (0,78 - 1,51)	1,09 (0,78 - 1,52)	1,09 (0,78 - 1,53)	1,08 (0,78 - 1,51)	1,10 (0,78 - 1,53)
≥ 30 ans	156	1,10 (0,77 - 1,56)	1,07 (0,74 - 1,55)	1,07 (0,74 - 1,56)	1,08 (0,75 - 1,57)	1,07 (0,74 - 1,55)	1,08 (0,75 - 1,57)
<i>P-tendance</i>		0,84	0,96	0,94	0,92	0,96	0,92

* Résultat significatif au seuil de $\leq 0,05$

¹ Les participantes issues de la Norvège (n = 34 666), du Danemark (n = 29 010), de l'Espagne (n = 25 321), de la Grèce (n = 15 531) et de la Suède (n = 20 494) ont été exclues des analyses.

² Modèle 1 : modèle stratifié sur le centre et l'âge au recrutement.

³ Modèle 2 : modèle 1 avec ajout d'ajustements sur le niveau d'éducation, l'âge à la ménarche, la durée des cycles menstruels, le nombre de grossesses à terme, le statut ménopausique, la taille, l'IMC et le tabagisme.

⁴ Modèle 3 : modèle 2 avec ajout d'un ajustement sur le nombre d'heures d'activité physique en extérieur pendant l'été.

⁵ Modèle 4 : modèle 3 avec ajout d'un ajustement sur le statut marital.

⁶ Modèle 5 : modèle 2 avec ajout d'un ajustement sur le statut ménopausique combiné à la prise de THM.

⁷ Modèle 6 : modèle 4 avec ajout d'un ajustement sur le statut ménopausique combiné à la prise de THM.

⁸ La somme ne reflète pas nécessairement les totaux à cause des données manquantes : cf. **Tableau 10**

III.3.2.2.3 Analyse par pays

Aucune hétérogénéité n'a été détectée entre les pays concernant la relation entre la prise de CO et le risque de mélanome ($P_{\text{homogénéité}} = 0,42$, d'après le Modèle 2) (**Tableau 13**).

Tableau 13 – Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance à 95 % (IC) pour l'association entre la prise de CO et le risque de mélanome, cohorte EPIC (n = 334 483)

	Cas exposés aux CO	Modèle 2 HR (IC 95 %) ¹
France	238	1,11 (0,87 - 1,41)
Italie	44	1,09 (0,69 - 1,72)
Espagne	30	1,26 (0,72 - 2,21)
Royaume-Uni	181	1,02 (0,75 - 1,37)
Pays-Bas	132	1,31 (0,87 - 1,97)
Allemagne	73	1,53 (0,80 - 2,91)
Danemark	120	1,05 (0,79 - 1,42)
Norvège	122	0,90 (0,67 - 1,20)
Grèce	2	2,64 (0,49 - 14,27)
Suède	96	1,60 (1,11 - 2,30)*
Méta-analyse ²	1 038	1,13 (1,00 - 1,26)*
<i>P homogénéité</i>		<i>0,42</i>

* Résultat significatif au seuil de $\leq 0,05$

¹ Modèle 2 : modèle stratifié sur le centre et l'âge au recrutement avec ajout d'ajustements sur le niveau d'éducation, l'âge à la ménarche, la durée des cycles menstruels, le nombre de grossesses à terme, le statut ménopausique, la taille, l'IMC et le tabagisme.

² Estimé avec la méthode de DerSimonian & Laird.

III.3.2.2.4 Analyses d'interaction

Nous n'avons pas trouvé d'interaction entre la prise de CO et le niveau d'éducation, le statut marital, la taille, l'IMC, le statut ménopausique avec ou non prise de THM, ou l'activité physique pendant l'été par rapport au risque de mélanome (**Annexe 6**).

III.3.2.2.5 Analyses par site et type de tumeur

Dans les analyses par site et type de tumeur, la prise de CO était plus fortement associée aux mélanomes acro-lentigineux (ALM : HR = 3,24 ; IC = 1,24 - 8,48) avec une hétérogénéité significative entre les types histologiques ($P_{\text{homogénéité}} = 0,05$) (**Tableau 14**). L'association entre la prise de CO et le risque de mélanome semblait par ailleurs plus forte pour les tumeurs des membres inférieurs, mais aucune hétérogénéité n'a été détectée entre les localisations des tumeurs ($P_{\text{homogénéité}} = 0,98$).

Tableau 14 – Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour l'association entre la prise de CO et le mélanome, selon le type histologique et la localisation de la tumeur, cohorte EPIC (n = 334 483)

	Cas exposées aux CO	Modèle 2 n = 334 483 HR (IC 95 %) ¹
Localisation anatomique		
Tête et cou	105	1,07 (0,76 - 1,51)
Tronc	239	1,09 (0,86 - 1,39)
Membres supérieurs	225	1,15 (0,90 - 1,48)
Membres inférieurs	428	1,18 (0,98 - 1,41)
<i>P homogénéité</i>		0,98
Type histologique²		
SSM	571	1,10 (0,94 - 1,29)
NM	58	0,72 (0,48 - 1,08)
LMM	76	1,21 (0,80 - 1,84)
ALM	16	3,24 (1,24 - 8,48)*
Autre	19	0,83 (0,41 - 1,71)
<i>P homogénéité</i>		0,05*

* Significatif au seuil de P value ≤ 0,05

¹ Modèle 2 : modèle stratifié sur le centre et l'âge au recrutement avec ajout d'ajustements sur le niveau d'éducation, l'âge à la ménarche, la durée des cycles menstruels, le nombre de grossesses à terme, le statut ménopausique, la taille, l'IMC et le tabagisme. Les cas dont le site était manquant (n = 74) et dont le type histologique était manquant (n = 470) ont été exclus respectivement des analyses par site et par type de tumeur.

² SSM : mélanome à extension superficielle ou *superficial spreading melanoma* ; NM : mélanome nodulaire ou *nodular melanoma* ; LMM : mélanome sur lentigo malin ou *lentigo maligna melanoma* ; ALM : mélanome acro-lentigineux ou *acro-lentiginous melanoma*.

III.3.2.3 Résumé des résultats

Au sein du consortium de cohortes EPIC, nous avons trouvé une association modeste mais positive entre la prise de CO et le risque de mélanome, sans hétérogénéité entre les pays et linéaire avec la durée de prise.

III.4 Discussion

III.4.1 Prise de CO et mélanome : nos résultats et la littérature

Les résultats que nous avons obtenus au sein des deux études de cohorte prospective sont en accord. Dans l'étude E3N, les femmes utilisant des CO sur de longues durées ou fortement dosés en œstrogènes avaient un risque légèrement accru de mélanome par rapport aux non-utilisatrices. Dans l'étude EPIC, la prise de CO était associée à une modeste augmentation du risque de mélanome.

Ces résultats sont en contradiction avec les conclusions de la plupart des études et de la méta-analyse la plus récente sur le sujet qui ne suggère pas d'influence de la prise de CO sur le risque de mélanome (221) (**Annexe 1**). Plusieurs explications peuvent être à l'origine de ces différences.

Tout d'abord, la plupart des études passées reposaient sur un petit nombre de cas et on pourrait penser que leur puissance était insuffisante pour mettre en évidence une association modeste (cf. III.1.4.1). Néanmoins, la puissance ne peut à elle seule expliquer l'absence d'association observée dans la plupart des études. En effet, des résultats récemment publiés d'une grande étude de cohorte prospective aux États-Unis incluant 1 061 cas de mélanome n'ont pas non plus montré de lien entre la prise de CO et le risque de mélanome (223).

Les femmes incluses dans nos études semblent être plus âgées que dans la plupart des études menées jusqu'à présent. La méta-analyse de Gandini *et al.* (221) en 2011 incluait des femmes ayant un âge moyen de 41 ans, donc plus jeunes que les participantes des études E3N et EPIC ayant à l'inclusion en moyenne 51,1 et 61,5 ans, respectivement. Cependant, cet argument n'explique pas non plus à lui seul les différences entre les résultats obtenus et la littérature, car la cohorte américaine portait également sur des femmes relativement âgées (62,2 ans à l'inclusion) et n'a pas mis en évidence d'association.

Une dernière explication serait que l'association observée entre la prise de CO et le risque de mélanome ne serait pas directement lié à une influence des hormones mais qu'il reflèterait des effets de confusions. En effet les facteurs de risque du mélanome, dont l'exposition récréationnelle aux UV, ne sont pas pris en compte de manière adéquate dans la majorité des recherches sur l'influence des hormones (cf. III.1.4.1).

III.4.2 Discussion des hypothèses

Pour savoir si la relation observée entre la prise de CO et le risque de mélanome est liée à une influence des hormones ou à un ensemble de biais, il est intéressant de discuter la cohérence biologique de cette relation, de la mettre en regard avec l'hypothèse des mécanismes divergents, et d'envisager les biais potentiels.

III.4.2.1 Hypothèse de l'influence hormonale

Les relations observées entre l'exposition aux CO et les cancers hormono-dépendants connus (cf. I.5.5) donnent des indications quant aux associations que l'on devrait retrouver en cas d'une influence hormonale sur le risque de mélanome : une augmentation du risque avec la durée de prise de CO et la dose, s'atténuant après la cessation de prise.

III.4.2.1.1 Durée

Au sein de l'étude E3N, la durée d'utilisation de CO était associée à un risque accru de mélanome, particulièrement après 15 ans d'utilisation de CO, et dans EPIC, le risque de mélanome augmentait de manière linéaire avec les durées de prise de CO. Parmi les études de la littérature ayant considéré la durée de prise de CO, une étude de cohorte (240) et trois études cas-témoins ont mis en évidence des

associations positives avec le risque de mélanome (242,247,248), mais la plupart n'ont trouvé aucune association (239,241,243,244,246,249–257,269,270,276,291,334). Nous ne pouvons donc pas conclure à une relation positive claire entre la durée de prise de CO et le risque de mélanome.

III.4.2.1.2 Dose

Dans l'étude EPIC, nous ne disposons pas d'information sur le type de CO et *a fortiori* sur leurs dosages. En revanche, dans l'étude E3N, l'information disponible sur l'exposition aux CO était très détaillée. Nous avons eu l'opportunité d'étudier les différents types d'hormones utilisées. La plupart des femmes ayant pris plusieurs CO au cours de leur vie, il était difficile de s'intéresser à la prise exclusive de chaque traitement. Néanmoins, l'analyse de chaque type de CO simultanément ajustée sur les autres types a montré une association positive entre les préparations fortement dosées en œstrogènes et le risque de mélanome. Ce résultat est cohérent avec l'association positive déjà mise en évidence dans une étude cas-témoin entre des CO contenant des doses journalières élevées et le risque de mélanome (242). Cependant, nos résultats ne soutiennent pas l'hypothèse d'une relation dose-effet car nous n'avons pas observé de tendance linéaire entre les doses croissantes en œstrogènes.

L'association trouvée avec les CO fortement dosées en œstrogènes pourrait en fait être le reflet d'une meilleure puissance et/ou d'un effet de génération dans la cohorte E3N. Les CO fortement dosés en œstrogène étaient les types de CO les plus fréquemment utilisés dans la cohorte, ce qui offre une meilleure puissance pour observer une association que pour les associations avec les dosages plus faibles. Par ailleurs, les anciennes générations de la cohorte ont probablement été plus exposées que les plus jeunes aux premières formulations de CO sur le marché, fortement dosées en œstrogènes. Cependant, dans notre population d'étude, le type de CO était manquant pour une grande proportion des participantes des anciennes générations (46 % pour les femmes nées avant 1930), et cette hypothèse n'a pu être vérifiée.

III.4.2.1.3 Délai depuis l'arrêt

Dans l'étude EPIC, l'âge de fin de prise de CO n'a pas été recueilli. Ce paramètre a néanmoins pu être exploré au sein des participantes de l'étude E3N. Aucune association n'a été observée entre le délai depuis l'arrêt de prise de CO et le risque de mélanome parmi les utilisatrices de CO dans E3N. Dans la littérature, les études ayant examiné le délai depuis la cessation du traitement n'ont généralement pas trouvé d'association (221,240,241,243,245,252,253,269). En revanche, certaines études observent une association inverse pour des délais de plus de 4 ou 5 ans depuis la dernière prise de CO, sans pour autant que la relation ne soit linéaire (244,262,276). Dans le cas des cancers hormono-dépendants, le délai depuis l'arrêt des CO est plutôt inversement associé au risque de développer une tumeur (196).

L'ensemble des résultats des études E3N et EPIC, ainsi que les observations issues de la littérature, ne permettent pas de trancher en faveur d'une influence des hormones contenues dans les contraceptifs oraux sur le risque de mélanome.

III.4.2.2 *Hypothèse des mécanismes divergents*

Aucune hétérogénéité n'a été trouvée dans les relations entre la prise de CO et le risque de mélanome selon les caractéristiques des tumeurs dans l'étude E3N. Néanmoins, la prise de CO semblait positivement associée à tous types de mélanome hormis les NM et à toutes localisations hormis le tronc. Par ailleurs, le sur-risque associé à la prise de CO était particulièrement élevé pour les ALM bien que l'estimation ne repose que sur 19 cas. Dans l'étude EPIC, la relation observée entre la prise de CO et le risque d'ALM était positive et plus forte que pour les autres types de tumeur.

L'étiologie de l'ALM est très peu connue mais ce type de tumeur survient généralement chez des individus ayant un âge avancé et moins de naevi atypiques ou de coups de soleil que les patients avec un SSM (336). À notre connaissance, ce type de tumeur n'a jamais été exploré en relation avec l'exposition hormonale. Cependant, il faut noter que les ALM sont rares et que nos résultats, reposant sur 28 cas dans EPIC et 19 cas dans E3N peuvent être dus au hasard. Par ailleurs, nous ne disposons pas d'information sur l'origine ethnique des participantes, or ce facteur pourrait avoir un effet confondant sur le résultat car les ALM sont beaucoup plus fréquents au sein des populations non caucasiennes (cf. I.3.1.1.3).

De manière générale, nous n'avons pas mis en évidence de différence substantielle de la relation entre la prise de CO et le mélanome selon les types et les sites de tumeurs. Nos résultats ne reflètent donc pas l'hypothèse des mécanismes divergents, selon laquelle les SSM et les NM seraient plutôt associés à une « voie des naevi » et les LMM à une « voie de l'exposition solaire » (cf. I.4.3).

III.4.2.3 *Profil particulier des utilisatrices*

La relation observée entre la prise de CO et le risque de mélanome pourrait résulter d'un ensemble de biais liés au profil potentiellement particulier des utilisatrices de CO.

III.4.2.3.1 Profil socio-économique

Il est possible que les utilisatrices de CO soient plus proches du système médical et auto-examinent leur peau plus fréquemment. Elles auraient dans ce cas plus de chances d'être diagnostiquées et/ou d'avoir leurs lésions cutanées retirées. Dans les analyses de l'étude E3N, nous avons utilisé les frottis comme approximation du suivi gynécologique, mais nous n'avons pas observé de modification des résultats après ajustement sur ce paramètre. Par ailleurs, l'utilisation de CO était plus fréquente chez les femmes plus éduquées mais l'ajustement sur le niveau d'éducation ne modifiait pas non plus les résultats observés. On peut noter que les femmes de la cohorte E3N ont un profil socio-économique particulier car la majorité sont enseignantes. Cependant, répéter les analyses au sein de la population beaucoup plus diverse du consortium de cohortes EPIC n'a pas plus fait apparaître de modification des résultats après prise en compte du niveau d'éducation.

Si nous n'avons pas mis en évidence d'effet clair du statut socio-économique sur la relation entre la prise de CO et le risque de mélanome, nous pouvons tout de même noter que les utilisatrices de CO avaient un profil particulier. Généralement plus jeunes, plus riches et plus éduquées que les non-utilisatrices, le profil des utilisatrices de CO dans nos populations correspond à celui des femmes prenant la pilule il y a quelques décennies. En effet, l'accès à la pilule est resté pendant longtemps cantonné aux femmes de niveau socio-économique élevé (337). C'est seulement dans les années 2000 que la pilule s'est vraiment répandue dans toute la population indépendamment de la classe sociale, les inégalités sociales se décalant sur le type de pilule utilisé (325). Aujourd'hui, les inégalités semblent plutôt concerner la méthode de contraception : les cadres sont davantage suivies par des gynécologues que les ouvrières, alors que ces derniers prescrivent plus de stérilet et moins de CO que les généralistes. En revanche, on peut noter en parallèle que le déclin de la prise de CO observé aujourd'hui chez les jeunes est moins marqué chez les plus diplômées (325,337).

III.4.2.3.2 Exposition intentionnelle aux UV

Dans l'étude EPIC nous ne disposons pas d'information sur l'exposition solaire. La mesure du nombre d'heures d'activité physique en extérieur pendant l'été a été utilisée comme approximation de l'exposition solaire récréationnelle, et sa prise en compte dans les analyses de sensibilité n'affectait pas les résultats.

Dans l'étude E3N, nous disposons de l'exposition solaire résidentielle pour l'ensemble de la cohorte, et d'informations détaillées sur les expositions résidentielles et récréationnelles dans la sous-population de

l'étude E3N-SunExp. La relation entre la prise de CO et le risque de mélanome n'était pas substantiellement modifiée après ajustement sur les expositions aux UV et nous n'avons pas observé d'interaction entre l'exposition aux UV et la prise de CO. Il est cependant difficile d'interpréter ces résultats car l'association entre la prise de CO et le risque de mélanome n'était pas statistiquement significative dans l'étude E3N-SunExp.

En revanche, dans la sous-population E3N-sunExp, les utilisatrices de CO avaient plus de chance de déclarer une utilisation de cabines UV, suggérant un profil d'exposition particulier aux UV, bien que les autres facteurs d'exposition aux UV ne soient pas associés à l'utilisation de CO dans les modèles ajustés sur le phénotype pigmentaire.

Le rôle des UV dans la relation entre la prise de CO et le risque de mélanome a très peu été examiné dans la littérature. Dans une étude prospective portant sur des infirmières préménopausées, l'association positive observée entre la prise actuelle de CO et le risque de mélanome semblait plus forte chez les femmes déclarant des coups de soleil et une peau sensible à l'exposition solaire pendant l'enfance ($P_{\text{interaction}}=0,07$) (240). Par ailleurs, on note dans la méta-analyse de Gandini et al. que les estimations sont légèrement plus faibles après ajustement sur le phénotype pigmentaire et l'exposition solaire (221).

Toutes ces observations soulignent l'importance de considérer les biais de confusion potentiellement introduits par les comportements d'exposition aux UV dans l'examen de la relation entre la prise de CO et le risque de mélanome. Il est par ailleurs nécessaire d'explorer de manière plus approfondie le profil d'exposition aux UV des femmes utilisant des CO.

III.4.3 Forces et limites

III.4.3.1 E3N

L'étude E3N a plusieurs forces, notamment sa taille car c'est une des plus grandes études prospectives actuellement ayant exploré l'association entre la prise de CO et le risque de mélanome. Par ailleurs la quantité conséquente d'informations disponibles nous a permis de prendre en compte les facteurs de risque principaux du mélanome, les différents types et sites de tumeurs, ainsi que l'exposition aux multiples CO proposés sur le marché français. De plus, grâce à l'enquête E3N-SunExp nous avons pu explorer le rôle potentiel de l'exposition aux UV, comme facteur de confusion ou de modificateur d'effet, dans la relation observée entre la prise de CO et le mélanome. Cela nous a également permis d'explorer le profil des utilisatrices de CO vis-à-vis de l'exposition aux UV, ce qui n'avait jamais été investigué.

Cependant, plusieurs limites doivent être discutées dans l'interprétation de nos résultats. La principale est l'âge relativement élevé des participantes de la cohorte E3N lors de l'inclusion dans l'étude (40-65 ans) : le long délai entre l'exposition aux CO et notre capacité à observer des cas incidents de mélanome implique que seuls les effets à long terme des CO ont pu être étudiés et non leurs potentiels effets à court-terme. Ceci est une limite importante sachant que les hormones sexuelles ont récemment été suspectées d'avoir une influence sur le risque de mélanome précoce (338). Par ailleurs, le recueil de la prise de CO par auto-déclaration s'accompagne d'un biais de mémoire potentiel et certainement d'une perte de précision quant à l'exposition, d'autant plus que le recul par rapport à la période d'exposition est potentiellement conséquent. Une autre limite est le statut socio-économique relativement élevé des femmes de la cohorte, avec une grande proportion d'enseignantes. Cette limite est plus modérée et constitue au contraire un avantage en termes de fiabilité des données auto-rapportées (292). Enfin, bien que l'étude E3N-SunExp ait permis de considérer dans nos modèles l'exposition aux UV, cette dernière n'a probablement pas été complètement prise en compte, car la collecte de l'exposition aux UV était rétrospective, et n'a pas été

estimée par des questionnaires aussi précis que les questionnaires validés existant actuellement (92). Par ailleurs, nous ne disposons pas d'information équivalente au sein de l'ensemble de la population E3N.

III.4.3.2 EPIC

L'étude EPIC est également une des plus grandes études prospectives ayant à ce jour exploré l'association entre la prise de CO et le risque de mélanome. Cette étude a l'avantage de couvrir des populations variées issues de 10 pays européens. Par ailleurs, les informations détaillées sur les caractéristiques des tumeurs nous ont permis d'explorer cet aspect rarement étudié dans la littérature.

Par rapport à l'étude E3N, une limite majeure de l'étude EPIC était le manque d'information sur les facteurs de risque du mélanome, tels que l'exposition solaire, le phénotype pigmentaire et les antécédents familiaux de cancers de la peau, soumettant nos résultats à des biais de confusion potentiels. Le nombre d'heures d'activité physique en extérieur pendant l'été a été utilisé comme approximation de l'exposition solaire, mais le risque d'une confusion résiduelle par les UV est élevé.

Une autre limitation par rapport à l'étude E3N est l'estimation à l'inclusion de l'exposition aux CO, sans prise en compte des variations d'utilisation au cours du temps. Par ailleurs, les informations disponibles sur les CO n'étaient pas très détaillées et nous n'avons pas pu étudier la diversité des préparations existantes. Enfin, de même que dans l'étude E3N, la tranche d'âge de recrutement dans l'étude EPIC n'autorisait que l'étude des effets à long terme des CO au cours de la vie et non leurs effets à court-terme.

III.5 Conclusion

Au sein des études E3N et EPIC nous avons observé des associations positives et modestes entre la prise de CO et le risque de mélanome. Les résultats ne soutiennent pas l'hypothèse d'une forte influence des hormones sur le risque de mélanome mais montrent la nécessité de rechercher des biais de confusion sous-jacents, particulièrement par l'examen des comportements d'exposition aux UV des utilisatrices de CO.

Chapitre IV TRAITEMENT DE L'INFERTILITÉ

Un autre objectif de cette thèse était d'explorer l'influence des traitements médicamenteux de l'infertilité sur le risque de mélanome. Tout comme les CO, les traitements de l'infertilité sont pris par des femmes en âge de procréer et ils influent sur les niveaux endogènes d'hormones sexuelles. Nous avons étudié la prise de traitement de l'infertilité au sein de la cohorte E3N. Les analyses n'ont pas pu être étendues à la population de l'étude EPIC car l'information sur la prise de ces médicaments n'y était pas recueillie.

IV.1 Contexte

IV.1.1 Définir l'infertilité

Équivalent au nombre d'enfants chez les démographes, à la capacité à concevoir chez les cliniciens, la fertilité se définit de manière multiple selon les disciplines (339). Un trouble de la fertilité, dit infertilité, correspond à un handicap fonctionnel selon l'OMS (340).

L'infertilité ne doit pas être confondue avec la stérilité. Alors que la stérilité est une impossibilité définitive de concevoir un enfant, l'infertilité est l'incapacité pour un couple de concevoir après un an de rapports réguliers non protégés (184).

La prévalence des couples infertiles est élevée et variable selon les populations : un couple sur sept est infertile dans les pays occidentaux et ils sont plus nombreux dans les pays en voie de développement, la prévalence pouvant atteindre 30 % dans certains pays d'Asie, d'Afrique Sub-saharienne et du Nord, du Moyen Orient, d'Europe centrale et orientale (184).

IV.1.2 Les causes de l'infertilité

Le principal facteur influençant la fertilité d'une femme est son âge. Il est estimé que la fertilité d'une femme commence à décliner à partir de 25-30 ans, (341), à cause de la diminution de sa réserve ovarienne d'ovocytes, de la dégradation de la qualité de ses ovocytes et de troubles de l'ovulation plus fréquents (184).

L'infertilité peut ensuite être induite par de nombreux facteurs, spécifiques ou non à la femme :

- Hypogonadisme hypogonado-trophique : la stimulation des gonades par la LH et la FSH est insuffisante. Cette condition est liée soit à un déficit de sécrétion de GnRH, soit à une hypophyse endommagée.
- Hyperprolactinémie : la prolactine inhibe la sécrétion de FSH et de LH, bloquant toute ovulation.
- Troubles de la fonction ciliaire : sans les mouvements ciliaires, le transport de l'œuf dans les trompes de Fallope vers la cavité utérine n'est pas assuré.
- Fibrose kystique : cette pathologie génétique entraîne un épaissement de la glaire cervicale, bloquant le passage du sperme.
- Infection : une infection, notamment par *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria Gonorrhoea*, peut entraîner une maladie inflammatoire pelvienne et/ou l'obstruction des trompes.
- Maladies systémiques : des pathologies telles qu'une septicémie ou des maladies rénales graves peuvent empêcher l'implantation de l'embryon. Par ailleurs, le diabète, la maladie cœliaque, les carences en vitamine D, certaines pathologies auto-immunes et l'hypothyroïdisme ont également été associés à de moindres capacités à concevoir.

- Certains aspects du mode de vie sont associés à une réduction de la fertilité : une faible fréquence de rapports sexuels, une restriction calorique et un excès d'activité physique, le stress et la fatigue, l'obésité, le tabagisme et la consommation de cannabis.
- Insuffisance ovarienne prématurée : lorsque les cycles menstruels s'arrêtent avant l'âge de 40 ans (environ 1 % des femmes).
- Syndrome des ovaires poly-kystiques : ce syndrome est présent chez 5 à 10 % des femmes. Il se caractérise par au moins deux des critères suivants : accumulation des follicules qui ne parviennent pas à maturité dans les ovaires, ovulations moins fréquentes voire absentes, et hyperandrogénisme.
- Endométriose : la prévalence de l'endométriose n'est pas clairement établie dans la population, mais il est estimé que 10 % des femmes environ en souffrent (342). Toutes les femmes atteintes d'endométriose ne sont pas infertiles, mais les troubles de la fertilité sont très fréquents parmi elles, touchant 20 à 50 % de ces femmes. Plusieurs mécanismes semblent expliquer ces troubles, notamment la déformation anatomique liée aux adhérences et aux fibroses et des altérations hormonales ou immunitaires.
- Fibromes utérins : leur rôle dans l'infertilité est encore débattu. Cependant, la déformation de la cavité utérine et de l'endomètre pourrait affecter la fertilité.
- Polypes utérins : ils diminuent les succès d'implantation embryonnaire et augmentent les risques de fausse couche.

IV.1.3 Traitements de l'infertilité

Les traitements de l'infertilité ont mis du temps à émerger dans la sphère médicale. Les premiers centres spécialisés sur la question dans les années 1920-1950 avaient du mal à asseoir leur légitimité. Un des freins a été la lente acceptation de confier au personnel médical ce rôle pendant longtemps cantonné à la sphère familiale et à ses recettes traditionnelles. Par ailleurs, cette discipline allait à l'encontre de préceptes religieux, la fécondation artificielle étant officiellement condamnée par le Vatican dès 1897. Dans l'entre-deux-guerres, les préoccupations grandissantes concernant l'infertilité se sont portées sur les maladies sexuellement transmissibles. Le discours généré, principalement centré sur la prévention et les comportements à risques, n'était de ce fait toujours pas profitable aux couples infertiles (343).

Depuis les années 1960, des traitements médicamenteux sont prescrits en cas d'infertilité pour stimuler l'ovulation. Ces traitements sont aujourd'hui utilisés seuls ou en préparation d'une fécondation *in vitro* (FIV) (187).

Le recours aux assistances médicales pour la procréation est en augmentation (185,339,344,345). En France, il a été estimé que 14,1 % des femmes consultent un médecin pour infertilité (185), et une étude conduite dans deux régions rurales françaises a montré que 45 % des femmes ayant recours au conseil médical pour infertilité ont reçu un traitement de cette dernière (186).

IV.1.4 Traitement de l'infertilité et mélanome

IV.1.4.1 Hypothèse

Les traitements médicamenteux de l'infertilité peuvent entraîner des montées de sécrétion endogène en œstrogènes, exposant les utilisatrices à des niveaux supra-physiologiques d'hormones. Selon l'hypothèse d'une influence hormonale sur le risque de mélanome, nous nous sommes demandé si le risque de mélanome était accru chez les utilisatrices de traitements de l'infertilité.

IV.1.4.2 *État de l'art et limites*

Plusieurs études ont examiné la relation entre l'infertilité ou les traitements de l'infertilité et le risque de mélanome (**Annexe 7**). Une étude a mis en évidence un risque de mélanome significativement augmenté de 57 % chez les femmes consultant pour infertilité par rapport à la population générale (274). D'autres études de cohorte rétrospective observent des résultats similaires bien que non significatifs, avec des taux d'incidence multipliés par 1,8 à 2,1 chez les femmes traitées ou consultant pour infertilité par rapport aux femmes de la population générale (187,272,273). Cependant, la majorité des études ne retrouve pas cette relation (256,275–283). Par ailleurs, parmi les femmes infertiles, la prise de traitements de l'infertilité n'a pas été associée au risque de mélanome (273,284,285).

Certaines études ont distingué les types de traitement de l'infertilité. La prise de citrate de clomifène était positivement associée au risque de mélanome dans deux études (HR = 1,95 - 3,39) (187,288), mais d'autres études n'ont observé aucune association (273,274,283,284) voire notent une association inverse (289). Par ailleurs, hormis des associations inverses observées dans une étude en Australie (289), aucune relation n'a été mise en évidence entre la prise de gonadotrophines et le risque de mélanome (273,274,281–284,288).

Une revue de la littérature publiée en 2018, reposant sur 11 études de registres, suggère une absence d'association entre la prise de ces médicaments et le risque de mélanome de manière générale, mais un risque accru chez les femmes pares (286). En effet, dans deux études, les relations positives observées avec les traitements de l'infertilité étaient restreintes aux femmes pares infertiles et ne se retrouvaient pas parmi les femmes nullipares (284,285). De même, l'étude ayant retrouvé l'association la plus forte, avec un risque doublé chez les utilisatrices d'un traitement de l'infertilité par rapport à la population générale, et triplé lorsqu'il s'agissait du citrate de clomifène, était menée au sein d'une population de femmes pares (187). Néanmoins, une étude plus récente n'a retrouvé aucune association avec la prise de ces traitements, que ce soit chez les femmes pares ou nullipares (283).

La relation entre les traitements de l'infertilité et le risque de mélanome n'est donc toujours pas clairement déterminée. Par ailleurs, les études sur le sujet comportent de nombreuses limites, puisqu'elles sont de design rétrospectif et reposent pour la plupart sur moins d'une centaine (187,274,281–283,288), voire moins d'une vingtaine de cas de mélanomes chez les femmes infertiles (272,273,275,277–280,289). De plus, rares sont les études ayant considéré les facteurs de risque du mélanome : le phénotype des participantes a été estimé dans seulement trois études, à partir de l'origine ethnique (285,288) ou d'un questionnaire sur la sensibilité de la peau au soleil et la quantité de naevi (289) ; et l'exposition aux UV n'a jamais été prise en compte.

IV.1.4.3 *Objectifs*

Face à l'inconsistance des résultats observés sur les traitements de l'infertilité et le risque de mélanome et aux limites de la littérature sur le sujet, le travail de ce chapitre visait à analyser pour la première fois en France, dans la cohorte prospective E3N, les associations entre ces traitements et le risque de mélanome.

IV.2 Matériel et méthodes

IV.2.1 Données utilisées

Nous avons utilisé pour ces analyses les données de la cohorte E3N décrites dans le chapitre Matériels et méthodes (cf. II.1.1).

Lors des deux premiers questionnaires, envoyés en 1990 et 1992, il était demandé aux femmes si elles avaient déjà été traitées pour infertilité. Dans l'affirmative, elles étaient invitées à décrire le ou les type(s) de traitement : médicamenteux, fécondation *in vitro* (FIV), chirurgie ou autre. Pour les traitements médicamenteux, les participantes pouvaient indiquer la marque de six médicaments : Clomid[®] (citrates de clomifène), Ondogyne[®] (cyclofénil), Inductor[®] et Neopergonal[®] (*Human Menopausal Gonadotropin* (HMG)), Humegon[®] (ménotrophine, une préparation purifiée de gonadotrophine) et enfin GCE[®] (gonadotrophine chorionique). Si le médicament utilisé ne correspondait pas à ces six marques, un champ « autre » pouvait être coché.

En 1995, un questionnaire a été envoyé spécifiquement aux femmes ayant mentionné l'utilisation d'un traitement médicamenteux pour infertilité. Ce questionnaire demandait les dates de début et de fin de prise pour chaque médicament, à partir desquelles la durée globale de traitement a été calculée. Ce questionnaire spécifique a été complété par 4 629 femmes. En cas d'incohérence avec les noms des traitements déclarés lors des deux premiers questionnaires, le questionnaire de 1995 était considéré comme la source la plus fiable.

Nous avons regroupé les médicaments de l'infertilité en deux catégories, distinguant les substances agissant au niveau de l'hypothalamus (citrates de clomifène et cyclofénil, tous les deux des *Selective Estrogen Receptor Modulators* (SERMs)), celles agissant directement sur les ovaires (gonadotrophines : HMG, ménotrophine, gonadotrophine chorionique) et les médicaments de type autre ou inconnu.

IV.2.2 Population d'étude

À partir de la population de l'étude E3N (n = 98 995 femmes), nous avons exclu les femmes ayant reporté un antécédent de cancer hors basocellulaire au questionnaire d'inclusion (n = 4 844) ou perdues de vues depuis ce questionnaire (n = 3 219). Nous avons également exclu les femmes n'ayant jamais eu de rapport sexuel (n = 1 596), celles pour qui il était impossible de déterminer si les traitements de l'infertilité étaient destinés à la femme ou à son partenaire (n = 296) et celles traitées pour infertilité sans jamais avoir reçu de médication (n = 2 387). Nous avons ainsi retenu 86 653 femmes pour les analyses sur les traitements médicamenteux de l'infertilité.

Les femmes de la cohorte E3N étaient suivies à compter de leur réponse au questionnaire d'inclusion jusqu'à la date la plus précoce entre un diagnostic de mélanome ou de tout autre cancer (hors basocellulaire), la date du dernier questionnaire complété et la date de fin de l'étude fixée à juin 2008 (envoi du neuvième questionnaire).

Pour les analyses de sensibilité prenant en considération les comportements d'exposition aux UV, nous avons utilisé la sous-population E3N-SunExp, après exclusion des femmes sans rapport sexuel ou pour lesquelles le traitement de l'infertilité n'était pas défini ou qui avaient été traitées sans utiliser des médicaments contre l'infertilité, soit un échantillon final de 350 cas de mélanomes et 812 témoins appariés.

Par ailleurs, les relations entre l'exposition aux UV et l'utilisation de traitements de l'infertilité ont été explorées parmi 4 008 témoins de l'enquête E3N-SunExp, après exclusion d'une femme pour qui le

destinataire du traitement de l'infertilité dans le couple n'était pas défini, et des femmes qui avaient été traitées sans utiliser des médicaments contre l'infertilité (n = 201).

IV.2.3 Analyses statistiques

La stratégie d'analyse suivie dans cette étude est décrite dans la partie Matériels et méthodes (cf. II.3.3.1). Nous avons estimé des rapports de risques instantanés ou *hazard ratio* (HR) et leurs intervalles de confiance à 95 % avec des modèles de régression de Cox. Les modèles étaient dans un premier temps ajustés uniquement sur l'âge, stratifiés sur l'année de naissance (par tranches de cinq ans) et ajustés sur les traitements non médicamenteux contre l'infertilité (chirurgie ou autre). Ils étaient ensuite ajustés additionnellement sur les facteurs de risque principaux du mélanome : phénotype pigmentaire, UV résidentiels à la naissance et à l'inclusion et antécédents familiaux de cancers de la peau. Dans des modèles complémentaires, nous avons réalisé des ajustements supplémentaires sur la taille, l'IMC, l'utilisation de traitements hormonaux, de facteurs reproductifs et menstruels, le suivi gynécologique, le nombre d'années d'éducation, le salaire, la profession, le statut marital, des antécédents de maladies gynécologiques bénignes et de tabagisme.

Le statut ménopausique combiné à la prise ou non de THM, la prise de contraceptifs oraux et de progestatifs seuls en préménopause, les antécédents de maladies gynécologiques bénignes et d'exams de suivi gynécologique étaient considérés dépendants du temps.

Chaque type de traitement médicamenteux de l'infertilité était considéré en catégories non-exclusives et mutuellement ajustées dans les modèles car la plupart des femmes traitées pour infertilité avaient pris plusieurs types de traitements.

La relation entre les traitements de l'infertilité et le risque de mélanome a été examinée selon la localisation et le type histologique de tumeur avec des modèles à risques compétitifs, en utilisant la méthode causes-spécifiques (cf. II.3.2.1.8). Les tumeurs pour lesquelles la localisation n'était pas disponible (n = 54) ont été exclues des analyses par site. De même, les cas sans information sur le type histologique (n = 37) ont été exclus des analyses par type. L'homogénéité entre les HR estimés pour chaque site et pour chaque type de mélanome a ensuite été testée avec des tests Q.

Nous avons également étudié les potentielles modifications d'effet par le phénotype pigmentaire, le statut socio-économique (salaire, profession, années d'éducation et statut marital), la prise de traitements hormonaux au cours de la vie et les antécédents de maladies gynécologiques bénignes avec des tests d'interaction.

La plupart des médicaments de l'infertilité sont apparus sur le marché à la fin des années 1960, alors que notre population d'étude était âgée de 20 à 45 ans. La disponibilité de ces médicaments au moment de la vie reproductive des participantes a donc été variable. Pour vérifier que cela n'affectait pas nos résultats, nous avons estimé les HR au sein de chaque génération de naissance (< 1935, 1935-1939, 1940-1945 et > 1945).

Au sein de la population issue de l'enquête E3N-SunExp, des régressions logistiques conditionnelles considérant les triplets de cas et contrôles appariés ont été réalisées pour tester la relation entre prise de traitement de l'infertilité et risque de mélanome ajustée sur l'exposition aux UV. Nous avons également étudié les interactions potentielles entre ces facteurs par rapport au risque de mélanome.

Par ailleurs, pour examiner les associations entre les comportements d'exposition aux UV et la prise de traitements de l'infertilité, nous avons utilisé chez les témoins de l'enquête E3N-SunExp des modèles de

régression logistique non conditionnelle, ajustés sur l'âge de réponse à l'enquête et l'année de naissance. Nous avons également étudié les interactions avec le phénotype pigmentaire.

Les femmes ayant des données manquantes sur leur exposition aux traitements de l'infertilité étaient exclues des analyses lorsque l'information manquante correspondait au facteur d'intérêt. La proportion de données manquantes pour chaque facteur est indiquée dans les tableaux de résultats.

IV.3 Résultats

IV.3.1 Analyses descriptives

Parmi les 86 653 femmes incluses, 611 cas incidents de mélanome ont été détectés sur 1 179 169 femmes-années de suivi, correspondant à un suivi médian de 15,1 années.

IV.3.1.1 *Caractéristiques générales de la population selon l'utilisation de traitements de l'infertilité*

Par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé de traitements de l'infertilité, les utilisatrices étaient plus jeunes, avaient une éducation plus longue et avaient plus de chance d'appartenir au quartile le plus élevé de la cohorte en termes de salaire (**Tableau 15**). Elles étaient également plus fréquemment en couple, nullipares ou avec un âge tardif au premier accouchement et elles avaient plus souvent pris des traitements hormonaux au cours de leur vie (contraceptifs oraux, progestatifs seuls en préménopause ou THM). Les utilisatrices de traitements de l'infertilité indiquaient par ailleurs plus fréquemment des tailles élevées et une consommation de tabac. Enfin, elles faisaient plus souvent état d'antécédents d'exams gynécologiques et de maladies gynécologiques bénignes (pathologies mammaires, endométriose, kystes ovariens, fibromes ou polypes utérins).

Tableau 15 - Caractéristiques des participantes de la cohorte E3N selon l'utilisation ou non de traitements de l'infertilité (n = 86 653)

	Utilisation d'un traitement de l'infertilité	
	Non n = 82 937 %	Oui n = 3 716 %
Année de naissance		
< 1930	7,6	1,9
1930-1934	12,9	4,5
1935-1939	19,0	9,9
1940-1945	24,4	22,4
> 1945	36,1	61,3
Niveau d'éducation		
< 12 ans	13,4	7,1
12 – 14 ans	52,9	44,2
≥ 15 ans	33,7	48,7
Salaire (Fr/an)		
< 111 k	10,9	9,5
111 - 115 k	25,5	22,0
116 - 157 k	18,3	15,4
≥ 158 k	25,1	35,9
Manquant	20,2	17,2
Statut marital¹		
En couple	76,1	83,0
Célibataire	6,8	2,7
Séparée	9,9	9,8
Veuve	7,2	4,4
Âge à la ménarche		

	Utilisation d'un traitement de l'infertilité	
	Non n = 82 937 %	Oui n = 3 716 %
< 13 ans	47,3	48,4
13 – 15 ans	43,3	42,8
> 15 ans	9,4	8,8
Durée des cycles menstruels		
≤ 24 jours	4,0	3,2
25-31 jours	57,2	53,0
≥ 32 jours	3,3	5,6
Irrégulière	6,1	9,6
Manquant	29,3	28,6
Parité		
Nullipare	9,6	21,4
Pare	90,4	78,6 ⁷
Âge au premier accouchement²		
< 30 ans	87,9	62,1
≥ 30 ans	10,9	36,6
Manquant	1,2	1,3
Statut ménopausique¹		
Préménopausée	7,6	11,8
Ménopausée	92,4	88,2
Prise de contraceptifs oraux¹		
Non	38,9	33,3
Oui	61,1	66,7
Prise de traitement hormonal de la ménopause^{1,3}		
Non	32,1	28,6
Oui	64,6	68,9
Manquant	3,3	2,5
Prise de progestatifs seuls en préménopause¹		
Non	59,2	41,6
Oui	36,3	54,7
Manquant	4,5	3,7
Antécédents de mammographies¹		
Non	4,7	2,3
Oui	95,3	96,7
Antécédents de frottis¹		
Non	2,1	0,5
Oui	97,9	99,5
Antécédents de maladies bénignes du sein¹		
	33,6	41,4
Antécédents de maladies bénignes de l'utérus et de l'ovaire¹		
Endometriose	3,8	9,5
Kyste ovarien	12,4	18,9
Fibrome utérin	22,3	25,1
Polype utérin	14,1	16,9

	Utilisation d'un traitement de l'infertilité	
	Non n = 82 937 %	Oui n = 3 716 %
Taille (cm)		
< 158	23,8	21,5
158 - 160	22,1	20,1
161 - 164	23,3	23,5
≥ 165	30,8	34,9
Indice de masse corporelle (kg/m²)		
< 18,5	3,1	4,1
18,5-22,4	38,8	43,1
22,5-24	27,7	26,4
25-29	23,7	20,5
≥ 30	6,7	5,9
Tabagisme		
Oui	45,6	50,8
Non	54,4	49,2
Couleur de la peau		
Laitéuse/albinos	1,2	1,6
Claire	58,1	60,4
Mate	39,1	36,4
Brune	1,5	1,5
Noire	0,1	0,1
Couleur des cheveux		
Roux	1,6	1,8
Blond	10,1	9,7
Châtain	60,4	60,3
Brun	23,1	23,0
Noir	4,8	5,2
Nombre de nævi		
Beaucoup	10,4	15,1
Quelques-uns	43,4	45,4
Peu	36,3	32,6
Aucun	9,9	6,9
Nombre de taches de rousseur		
Beaucoup	5,1	5,7
Quelques-unes	28,7	30,8
Peu	24,1	24,1
Aucune	42,1	39,4
Sensibilité de la peau au soleil		
Elevée	27,9	31,5
Moyenne	49,0	49,3
Faible	23,1	19,2
Antécédents familiaux de cancers de la peau⁴		
Non	99,0	99,0

	Utilisation d'un traitement de l'infertilité	
	Non n = 82 937 %	Oui n = 3 716 %
Dose UV résidentielle à l'inclusion (kJ/m²)		
Oui	1,0	1,0
< 2,4	21,6	20,6
2,4	27,3	33,1
2,5 - 2,6	25,7	24,9
≥ 2,7	25,4	21,4
Dose UV résidentielle à la naissance (kJ/m²)		
< 2,4	21,6	20,3
2,4	23,7	27,0
2,5 - 2,6	22,0	21,0
≥ 2,7	24,4	22,8
Manquant	8,3	8,9

Tous les paramètres présentés correspondent à l'état à l'inclusion, sauf mention contraire dans les notes de bas de page.

¹ À la fin du suivi.

² Chez les femmes pares. Parmi les femmes pares ayant utilisé des traitements de l'infertilité : 35,5 % ont donné naissance avant la prise de traitements de l'infertilité et 40,7 % après. Pour 23,8 % d'entre elles, la chronologie était inconnue.

³ Chez les femmes ménopausées.

³ Reportés en 2000 lors du sixième questionnaire.

IV.3.1.2 Description de la prise de traitements de l'infertilité

Chez les utilisatrices de traitements de l'infertilité dans la cohorte E3N, la durée cumulée de prise était en moyenne de 13,6 mois (**Tableau 16**). L'âge de début de prise était en moyenne de 30,1 ans.

Une majorité des utilisatrices a déclaré avoir pris du citrate de clomifène (63 %). Dans la plupart des cas, les femmes ont utilisé plusieurs types de traitements, à la fois SERM et gonadotrophines (38 %).

Tableau 16 - Description de la prise de traitements de l'infertilité dans la cohorte E3N (n = 3 716)

Type de médicament utilisé ¹	Utilisation de traitements de l'infertilité n(%)
	n = 3 716
SERM (citrate de clomifène et cyclofénil)	69,7
Clomid	630
Ondogyne	17,5
Pergotime	0,5
Gonadotrophines	57,6
Inductor	5,8
Humegon	20,9
Neo-pergonal	10,4
GCE	49,9

HMG non spécifié	0,4
Metrodine	0,4
Fertiline	0,1
Autre /inconnu	15,1
Durée d'utilisation (mois), moyenne (SD)²	13,6 (19,5)
Âge de première prise (années), moyenne (SD)³	30,1 (4,8)

¹ La somme ne reflète pas les totaux car l'utilisation de plusieurs traitements de l'infertilité est fréquente. À titre d'exemple, 32 % des utilisatrices dans la population d'étude ont pris à la fois des SERM et des gonadotrophines.

² n = 789 valeurs manquantes chez les utilisatrices.

³ n = 907 valeurs manquantes chez les utilisatrices.

IV.3.2 Traitements de l'infertilité et risque de mélanome

IV.3.2.1 Analyses principales

L'utilisation de traitements de l'infertilité n'était pas associée au risque de mélanome (HR = 1,15 ; IC = 0,75 - 1,74) (**Tableau 17**). Ce résultat était similaire chez les femmes pares (HR = 1,08 ; CI = 0,67 - 1,73) et au sein de chaque génération ($P_{\text{homogénéité}} = 0,95$). Parmi les utilisatrices, la durée de prise et l'âge de première prise n'avaient pas d'influence sur le risque de mélanome.

Tableau 17 - Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de traitements de l'infertilité et le risque de mélanome, cohorte E3N (n = 86 653)

	Cas n = 611	HR (IC 95 %) ¹	HR (IC 95 %) ²
Prise de traitements de l'infertilité			
Non	586	Ref	Ref
Oui	25	1,25 (0,82 - 1,89)	1,15 (0,75 - 1,74)
Type de médicament utilisé			
Aucun	586	Ref	Ref
SERMs	16	1,08 (0,58 - 2,01)	1,01 (0,54 - 1,86)
Gonadotrophines	14	1,22 (0,63 - 2,37)	1,21 (0,63 - 2,33)
Autre/inconnu	3	0,81 (0,26 - 2,53)	0,72 (0,23 - 2,27)
Durée de prise, parmi les utilisatrices, mois			
Continue (par mois)		1,01 (0,99 - 1,03)	1,01 (0,99 - 1,03)
< 3	4	Ref	Ref
3 - 5	6	1,82 (0,51 - 6,51)	1,95 (0,53 - 7,19)
6 - 14	6	1,21 (0,34 - 4,32)	1,35 (0,36 - 5,00)
≥ 15	9	1,09 (0,27 - 4,40)	1,13 (0,27 - 4,75)
<i>P-tendance</i>		0,94	0,99
Âge à la première prise, parmi les utilisatrices, années			
Continue (par année)		1,03 (0,94 - 1,12)	1,02 (0,93 - 1,12)
< 26,6	5	Ref	Ref
26,6 - 29,2	5	1,04 (0,36 - 3,05)	1,05 (0,34 - 3,20)
29,3 - 33,2	3	0,55 (0,15 - 2,02)	0,41 (0,10 - 1,71)
≥ 33,3	7	1,52 (0,57 - 4,05)	1,29 (0,48 - 3,47)
<i>P-tendance</i>		0,74	0,98

¹ Modèle ajusté sur l'âge et sur les interventions non médicamenteuses contre l'infertilité (chirurgie et autre), et stratifié sur l'année de naissance.

² Modèle avec ajustements supplémentaires sur l'exposition aux UV résidentiels à la naissance et à l'inclusion, le phénotype pigmentaire et les antécédents familiaux de cancers de la peau.

IV.3.2.2 *Analyses de sensibilité*

Les résultats étaient similaires lorsque des ajustements étaient ajoutés séparément sur la parité, l'âge au premier accouchement, l'âge à la ménarche, la durée des cycles menstruels, l'utilisation de traitements hormonaux, le suivi gynécologique, les antécédents de maladies gynécologiques bénignes, la taille, l'IMC, le niveau d'éducation, le salaire, la profession, le statut marital et le tabagisme (**Annexe 8**).

IV.3.2.3 *Analyses d'interaction*

Nous n'avons pas trouvé de modification de la relation entre la prise de traitements de l'infertilité et le risque de mélanome par le phénotype pigmentaire, l'utilisation de traitements hormonaux au cours de la vie, les antécédents de maladies gynécologiques bénignes ou le statut socio-économique (**Annexe 9**).

Par ailleurs, aucune hétérogénéité n'était observée lorsque les analyses étaient séparées selon la génération de naissance des participantes ($P_{\text{homogénéité}} = 0,95$).

IV.3.2.4 *Analyses par site et type de tumeur*

Dans les analyses selon le type histologique et la localisation de la tumeur, la prise de traitements de l'infertilité n'était associée à aucun site ou type de mélanome (**Tableau 18**).

Tableau 18 - Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de traitements de l'infertilité et le risque de mélanome, selon la localisation et le type histologique des tumeurs, cohorte E3N (n = 86 653)

	Cas	Utilisation de traitements de l'infertilité vs. non utilisation HR (IC 95 %) ¹
Site anatomique²		
Tronc	101	1,67 (0,72 - 3,83)
Membres supérieurs	106	1,41 (0,57 - 3,48)
Membres inférieurs	276	1,08 (0,57 - 2,04)
Tête et cou	74	0,45 (0,06 - 3,27)
<i>P homogénéité entre les sites</i>		0,63
Type histologique³		
Mélanome à extension superficielle ou nodulaire	392	1,15 (0,70 - 1,91)
Mélanome sur lentigo malin	59	0,68 (0,09 - 4,98)
Mélanome acro-lentigineux ou autre	123	1,30 (0,53 - 3,20)
<i>P homogénéité entre les types</i>		0,85

¹ Modèle ajusté sur l'âge, stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur les traitements non médicamenteux contre l'infertilité (chirurgie et autre), l'exposition résidentielle aux UV à la naissance et à l'inclusion, le phénotype pigmentaire et les antécédents familiaux de cancers de la peau.

² Exclusion de 54 cas sans information sur le site anatomique.

³ Exclusion de 37 cas sans information sur le type histologique.

IV.3.2.5 *Analyse de sensibilité dans E3N-SunExp*

Au sein de la population E3N-SunExp, les ajustements sur l'exposition aux UV résidentielle ou récréationnelle n'ont pas modifié la relation entre la prise de traitements de l'infertilité et le risque de mélanome (**Annexe 10**). Nous n'avons pas non plus trouvé d'interaction entre l'exposition aux UV et l'utilisation de ces traitements par rapport au risque de mélanome.

IV.3.3 **Exposition aux UV et utilisation de traitements de l'infertilité**

En examinant les comportements d'exposition aux UV et l'utilisation de traitements de l'infertilité parmi les témoins de l'enquête E3N-SunExp, nous avons observé que les femmes traitées pour infertilité avaient plus de chance d'avoir utilisé des cabines UV (OR = 1,50 ; IC = 1,01 - 2,22) (**Annexe 11**). Les utilisatrices de traitements de l'infertilité rapportaient par ailleurs plus fréquemment quelques coups de soleil, à différents âges (pour 2-3 coups de soleil vs. aucun, à 15-25 ans : OR = 1,83 IC = 1,20 - 2,80 ; à > 25 ans : OR = 1,48, IC = 1,00 - 2,20), sans toutefois que la relation soit linéaire avec le nombre de coups de soleil. Par ailleurs, la prise de traitements de l'infertilité n'était pas associée à d'autres facteurs d'exposition aux UV et aucune interaction n'a été trouvée entre les comportements d'exposition aux UV et le phénotype pigmentaire par rapport à la prise d'un traitement de l'infertilité.

IV.3.4 **Résumé des résultats**

Dans cette grande cohorte prospective, nous n'avons pas trouvé d'association entre la prise de traitements de l'infertilité et le risque de mélanome, ni de modification d'effet par l'exposition aux UV. Cependant, les utilisatrices de traitements de l'infertilité déclaraient plus fréquemment avoir été exposées à des cabines UV.

IV.4 Discussion

IV.4.1 Discussion des résultats

L'absence de relation observée dans la cohorte E3N entre la prise de traitements de l'infertilité et le risque de mélanome est cohérente avec la plupart des études sur le sujet (275,276,273,277,278,256,284,279,280,285,281–283,286).

Une relation positive avait été suggérée chez les femmes pares (286). Nous n'avons pas observé cette association, et un résultat similaire a été observé par une autre étude, plus récente (283). Par ailleurs, les grossesses chez les femmes infertiles sont plus souvent tardives, et le risque plus élevé chez les utilisatrices pares observé dans des études précédentes pourrait refléter une association positive entre l'âge au premier accouchement et le risque de mélanome, comme cela a été montré pour le cancer du sein (286).

Lorsque nous avons considéré les différents types de traitements, nous n'avons pas observé d'association avec les SERM ni les gonadotrophines. Ces observations, concordantes avec les conclusions de la littérature sur le sujet (286), suggèrent qu'il n'y a pas d'implication directe des hormones ou des traitements de l'infertilité dans le développement du mélanome.

De plus, la prise de traitements de l'infertilité n'était associée à aucun site ou type de mélanome en particulier. L'hétérogénéité des tumeurs n'avait jamais été considérée dans les études précédentes sur le sujet et nos résultats invitent à être confirmés par de futures études. Néanmoins, ils constituent une observation supplémentaire en défaveur du rôle des traitements de l'infertilité dans le processus de développement du mélanome.

Les études ayant observé des associations positives entre la prise de traitements de l'infertilité et le risque de mélanome n'ont pas pris en compte les facteurs de risque du mélanome, tout comme la plupart des études sur le sujet (cf. IV.1.4.2). Les résultats positifs rapportés dans ces études pourraient donc être liés à des effets de confusion, notamment par l'exposition aux UV. Cet effet de confusion potentiel n'avait encore jamais été exploré dans les études examinant la prise de traitements de l'infertilité et le risque de mélanome. L'enquête cas-témoin nichée E3N-SunExp nous a permis d'accéder à des données détaillées sur l'exposition aux UV des participantes, à la fois résidentielle et récréationnelle. Nous n'avons pas trouvé d'association entre l'exposition aux UV et la prise de traitements de l'infertilité, mais les utilisatrices de ces traitements rapportaient plus fréquemment l'utilisation de cabines UV. Il n'est donc pas exclu que les comportements d'expositions aux UV jouent un rôle de confusion dans la relation entre la prise des traitements de l'infertilité et le risque de mélanome, et il est nécessaire de clarifier cette question dans des recherches futures pour comprendre les associations positives observées avec les traitements dans certaines études.

Par ailleurs, de même que pour les utilisatrices de CO, nous pourrions émettre l'hypothèse que les utilisatrices de traitements de l'infertilité sont des femmes plus proches du système de soins ou qui effectuent des auto-examens de leur peau plus fréquemment. Elles auraient alors plus de chance de se faire diagnostiquer un mélanome et/ou de se faire retirer précocement leurs éventuelles lésions cutanées. Dans nos analyses, nous avons utilisé les antécédents de frottis et de mammographies comme approximation du suivi médical des femmes, mais nous n'avons pas observé d'effet sur la relation entre l'utilisation de traitements de l'infertilité et le risque de mélanome.

IV.4.2 Forces et limites

Cette étude réalisée dans la cohorte E3N a plusieurs atouts, notamment sa taille car c'est actuellement la plus grande étude prospective s'intéressant à l'association entre les médicaments de l'infertilité et le risque de mélanome, et la seule à avoir considéré les facteurs de risque du mélanome. Par ailleurs, nous avons pu prendre en compte l'exposition récréationnelle aux UV dans la sous-population E3N-SunExp et explorer le profil des utilisatrices de traitements de l'infertilité, ce qui n'avait jamais été fait auparavant.

Notre étude comporte également plusieurs limites. La principale est le manque d'informations sur l'infertilité définie comme la volonté de concevoir sans succès pendant au moins 12 mois. Dans nos analyses, les utilisatrices de traitements de l'infertilité étaient comparées aux femmes non traitées. Cependant, parmi ces femmes se trouvaient certainement des femmes infertiles n'étant pas traitées car non conscientes de leur infertilité ou refusant un traitement. Si l'infertilité ou ses causes sous-jacentes étaient associées au risque de mélanome, l'infertilité pourrait avoir un effet confusant sur la relation entre l'utilisation de traitements de l'infertilité et le risque de mélanome. Les études ayant considéré les causes de l'infertilité présentent cependant des résultats non concluants. Des études ont mis en évidence un lien entre les diagnostics d'anovulation et un risque accru de mélanome (286). Le déficit en progestérone et l'oligoaménorrhée chez les femmes traitées ou consultant pour infertilité semblaient également être associées au risque de mélanome (272,275). Néanmoins, dans une autre étude, les femmes ayant eu une FIV suite à l'infertilité de leur partenaire avaient un risque trois fois plus élevé que les femmes intrinsèquement infertiles (289).

Enfin, comme mentionné précédemment pour les contraceptifs oraux (cf. III.4.3.1), seuls les effets à long terme des traitements de l'infertilité peuvent être étudiés dans la population E3N, dont l'âge était relativement élevé à l'inclusion.

IV.4.3 Conclusion

Nos résultats suggèrent une absence d'association entre la prise de traitements de l'infertilité et le risque de mélanome. Néanmoins, nos observations soulignent un profil d'exposition aux UV particulier chez les utilisatrices de ces médicaments, et invitent à un examen plus approfondi du potentiel effet confondant de l'exposition aux UV sur ces relations.

Chapitre V PROGESTATIFS SEULS

Parmi les traitements hormonaux, certains ne contiennent que des progestatifs. Ces traitements sont très largement prescrits en France pour des indications gynécologiques. Ils sont également de plus en plus utilisés dans le monde comme contraceptifs.

L'objectif suivant de cette thèse est d'explorer l'influence de la prise de progestatifs seuls lors de la préménopause sur le risque de mélanome, en les distinguant des contraceptifs oraux précédemment étudiés (cf. III.2).

Nous avons mené cette étude au sein de la cohorte E3N. De même que pour les traitements de l'infertilité, nous n'avons pas pu étendre les analyses à la population EPIC car l'information sur ces traitements n'y était pas recueillie.

V.1 Contexte

V.1.1 Usage des progestatifs

V.1.1.1 Indications variées

En dehors de leur utilisation comme contraceptifs, les progestatifs seuls sont prescrits pour de nombreuses indications gynécologiques liées à un déséquilibre œstro-progestatif chez les femmes préménopausées : troubles de la péri-ménopause (irrégularités menstruelles, bouffées de chaleur, prise de poids, troubles génito-urinaires et troubles psychiques), mastodynies, syndrome prémenstruel. Les progestatifs peuvent également être prescrits en cas de pathologies de l'endomètre (hyperplasie endométriale, polypes, fibromes, endométriose), de blocage de l'ovulation, de mastopathies (nodules mammaires), de dystrophies ovariennes ou encore pour éviter des avortements spontanés (188–190,346).

V.1.1.2 Utilisation en France et dans le monde

Il est difficile d'estimer la prévalence de l'exposition aux progestatifs seuls dans le monde. En comptant l'usage massif de ces traitements en tant que contraceptifs (179), et pour des usages thérapeutiques variés, on peut néanmoins affirmer qu'ils sont très répandus.

En France, où 4,3 millions de femmes sont âgées de 40 à 49 ans, près de 300 000 prescriptions de progestatifs ont été délivrées au premier semestre 2004 (189). L'engouement français pour les progestatifs semble lié aux travaux pionniers d'une équipe prestigieuse de recherche à l'hôpital de Necker sur ces traitements (191,347,348). Aujourd'hui, les progestatifs sont largement utilisés en France en dehors de l'usage contraceptif, et une grande diversité de ces stéroïdes est proposée.

V.1.2 Progestatifs et mélanome

V.1.2.1 Hypothèses

V.1.2.1.1 Rôle potentiel dans la cancérogénèse

Les progestatifs en association avec les œstrogènes ont été classés cancérogènes pour l'homme par le CIRC en 2007 (196). Si beaucoup d'études examinent l'effet de la prise de traitements contenant de l'œstrogène, l'étude des progestatifs seuls est plus limitée. Néanmoins, des associations positives ont été observées entre le risque de cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs et les progestatifs pris seuls en préménopause pour un usage contraceptif ou non contraceptif (349,350). Le rôle des progestatifs dans la

prolifération des cellules cancéreuses semble cependant complexe et dépendant du type de progestatif, de la continuité de l'exposition et des voies métaboliques mises en jeu (351).

Il a par ailleurs été suggéré que la progestérone à faible concentration stimule la prolifération cellulaire des mélanomes (352) et qu'elle favorise la progression du mélanome en atténuant la réponse immunitaire à la tumeur (353).

V.1.2.1.2 Hypothèse de photo-toxicité

Comme mentionné dans le chapitre introductif (cf. I.6.3.2), certains stéroïdes sont suspectés de présenter des effets photo-sensibilisants. Des cas de photo-toxicité ont en effet été liés à la prise de contraceptifs combinés (234–237), dont un cas incriminant particulièrement deux progestatifs (lévonorgestrel et diacétate d'éthinodiol) (235). L'effet potentiellement photo-sensibilisant des hormones sexuelles de synthèse pourrait susciter des lésions cutanées et favoriser le développement de mélanomes.

V.1.2.2 *État de l'art*

Souvent combinés dans les traitements hormonaux, les rôles distincts des œstrogènes et des progestatifs dans la carcinogénèse du mélanome ne sont pas clairs. Une étude prospective récente a montré une association positive entre les THM et le risque de mélanome lorsqu'ils étaient constitués d'œstrogènes seuls, mais pas lorsqu'ils étaient combinés avec de l'acétate de noréthistérone, un progestatif (263). Cependant, les progestatifs constituent une famille chimique large et on ne peut pas exclure leur potentielle influence sur la cancérogénèse.

La prise de traitements hormonaux contenant des progestatifs, tels que les CO ou les THM, a été associée à un risque accru de mélanome dans certaines études, sans que la relation ne soit avérée (242,259,263,264,354,355) (cf. Chapitre III et Chapitre VI). Cependant, aucune étude n'a encore jamais exploré le rôle potentiel des progestatifs seuls sur le risque de mélanome.

V.1.2.3 *Objectifs*

Face aux soupçons entourant les progestatifs quant à leur influence sur le risque de mélanome et l'absence d'étude sur la relation entre la prise de progestatifs seuls et le risque de mélanome, nous souhaitons analyser cette relation chez les femmes de la cohorte E3N. Cette étude a pris en compte l'exposition solaire et les caractéristiques des tumeurs afin de tester l'hypothèse d'un effet phototoxique des progestatifs et l'hétérogénéité des tumeurs (356). Le profil des utilisatrices des traitements a également été étudié en relation avec les comportements d'exposition aux UV dans la sous-population de l'enquête E3N-SunExp.

V.2 Matériel et méthodes

V.2.1 Données utilisées

Les données utilisées pour cette étude sont celles recueillies auprès des femmes E3N, décrites dans le chapitre Matériels et méthodes (cf. II.1).

La prise de progestatifs seuls a été recueillie de manière détaillée à partir du second questionnaire (Q2, 1992) puis mise à jour à chaque questionnaire. Les femmes étaient invitées à donner pour chaque épisode de traitement, le nom du traitement, l'âge de début de l'utilisation et la durée d'utilisation (en mois). Avec ces informations, l'historique d'exposition aux progestatifs seuls a pu être reconstitué jusqu'en 2008. Ont été analysés les traitements initiés avant la ménopause. Lorsque la prise d'un œstrogène était simultanément déclarée, le traitement était classé comme CO. Les progestatifs micro-dosés, très peu utilisés dans la population E3N, étaient également classés comme CO.

Les progestatifs ont été classés en distinguant la progestérone, la dydrogestérone, les dérivés de pregnane (acétate de chlormadinone, acétate de cyprotérone, acétate de médroxyprogestérone, acétate de mégestrol et médrogestone), les dérivés de norpregnane (promégestone, démégestone et acétate de nomégestrol), les dérivés de la testostérone (acétate de noréthistérone, éthinodiol, lynestrenol et méthyl-estrenolone) et les progestatifs de type autre ou inconnus (incluant les progestatifs injectables). Comme pour les autres traitements étudiés dans ce projet doctoral, une utilisation était considérée comme récente si la prise datait de moins d'un an.

V.2.2 Population d'étude

Nous avons exclu de la population E3N les femmes n'ayant pas retourné le questionnaire de 1992 (n = 12 831), celles perdues de vue depuis 1992 (n = 1 852), les femmes ayant déclaré un antécédent personnel de cancer hors basocellulaire à l'inclusion (n = 4 730) et celles avec une aménorrhée primaire (n = 24). L'échantillon final pour les analyses était ainsi constitué de 79 558 femmes.

Le suivi de ces femmes a commencé à la date de réponse au questionnaire de 1992, ce dernier détaillant pour la première fois l'exposition des femmes aux progestatifs seuls. Les participantes contribuaient ensuite en personnes-années jusqu'à la date la plus précoce entre la date de diagnostic d'un mélanome ou de tout autre cancer hors basocellulaire, la date du dernier questionnaire complété ou la date de fin d'un suivi complet (juin 2008).

Les analyses de sensibilité ajustant sur l'exposition aux UV ont été réalisées dans la sous-population de l'étude E3N-SunExp, avec inclusion uniquement des cas de mélanome (n = 366) et de leurs témoins appariés (n = 853). Par ailleurs, des analyses complémentaires sur les relations entre exposition aux UV et prise de CO ont été réalisées sur les femmes incluses comme témoins dans l'étude E3N-SunExp (n = 4 210 femmes indemnes de tout cancer).

V.2.3 Analyses statistiques

La stratégie d'analyse suivie dans cette étude est décrite dans la partie Matériels et méthodes (cf. II.3.3.1) : les modèles étaient simplement stratifiés sur l'année de naissance (Modèle 1), puis ajustés sur les facteurs de risque principaux du mélanome (UV résidentiels, phénotype pigmentaire et antécédents familiaux de cancer de la peau) (Modèle 2). Les résultats présentés sont ceux du Modèle 2.

L'utilisation de progestatifs seuls a été considérée comme dépendante du temps, et une catégorie manquante a été intégrée à la modélisation lorsqu'un questionnaire était manquant, sauf si la femme était ménopausée, auquel cas la valeur était imputée à la dernière observation.

Comme le profil et les indications des utilisatrices précoces de progestatifs (avant 40 ans) peuvent différer de ceux des femmes ayant des prescriptions plus rapprochées de la ménopause, nous avons réalisé des analyses de sensibilité en excluant les femmes ayant pris un progestatif seul avant l'âge de 40 ans. Nous avons également répété les analyses après exclusion des femmes pour lesquelles la prise de progestatifs seuls se poursuivait après la ménopause.

Pour les analyses selon les caractéristiques de la tumeur, nous avons utilisé des modèles à risques compétitifs (cf. II.3.2.1.8), excluant d'une part les cas de mélanome sans information sur la localisation anatomique (n = 45) pour les analyses par site et d'autre part les cas sans information sur le type histologique (n = 29) pour les analyses par type.

Au sein de la population E3N-SunExp, des modèles de régression logistique conditionnelle étaient utilisés, pour étudier l'association entre la prise de progestatifs et le risque de mélanome après ajustement sur les mesures d'exposition aux UV, ou l'association entre les comportements d'exposition aux UV et l'utilisation de progestatifs.

V.3 Résultats

V.3.1 Analyses descriptives

Parmi les 79 558 femmes incluses dans l'analyse, 540 cas de mélanomes ont été diagnostiqués sur un suivi médian de 13,4 ans, soit 969 511 personnes-années.

V.3.1.1 Caractéristiques générales de la population selon l'utilisation de progestatifs en préménopause

Par rapport aux femmes n'ayant pas utilisé de progestatifs seuls en préménopause, les utilisatrices étaient plus jeunes, avaient un statut socio-économique et un niveau d'éducation plus élevés, et avaient plus de chance d'être en couple (**Tableau 19**). Elles étaient plus fréquemment ménopausées de manière naturelle, et reportaient plus souvent des antécédents de maladies gynécologiques bénignes, de suivi gynécologique et la prise d'autres traitements hormonaux. Elles avaient également plus souvent un IMC normal (18,5-22,4 kg/m²), plus de chance d'être fumeuses ou d'avoir fumé par le passé et déclaraient un nombre plus élevé de nævi et une peau plus sensible au soleil.

Tableau 19 - Caractéristiques des participantes de la cohorte E3N selon l'utilisation ou non de progestatifs seuls en préménopause à la fin du suivi (n = 79 558)

	Utilisation de progestatifs seuls en préménopause	
	Non n = 47 521 n (%)	Oui n = 32 037 n (%)
Année de naissance		
< 1930	5 505 (11,6)	502 (1,6)
1930-1934	8 423 (17,7)	1 674 (5,2)
1935-1939	10 160 (21,4)	4 748 (14,8)
1940-1945	9 655 (20,3)	9 439 (29,5)
> 1945	13 778 (29,0)	15 674 (48,9)
Niveau d'éducation		
< 12 ans	7 033 (14,8)	2 890 (9,0)
12 – 14 ans	25 269 (53,2)	16 492 (51,5)
≥ 15 ans	15 219 (32,0)	12 655 (39,5)
Salaire (Fr/an)		
< 111 k	6 040 (12,7)	3 460 (10,8)
111 - 115 k	13 032 (27,4)	9 223 (28,8)
116 - 157 k	10 026 (21,1)	6 008 (18,8)
≥ 158 k	12 735 (26,8)	10 099 (31,5)
Manquant	5 688 (12,0)	3 247 (10,1)
Statut marital¹		
En couple	34 819 (73,3)	24 913 (77,8)
Célibataire	3 925 (8,3)	2 108 (6,6)
Séparée	4 586 (9,7)	3 419 (10,7)
Veuve	4 191 (8,8)	1 597 (5,0)
Âge à la ménarche		
< 13 ans	22 203 (46,7)	15 368 (48,0)
13 – 14 ans	20 540 (43,2)	14 077 (43,9)
≥ 15 ans	4 778 (10,1)	2 592 (8,1)

		Utilisation de progestatifs seuls en préménopause	
		Non n = 47 521 n (%)	Oui n = 32 037 n (%)
Durée des cycles menstruels			
	≤ 24 jours	2 269 (4,8)	1 237 (3,9)
	25-31 jours	28 813 (60,6)	21 238 (66,3)
	≥ 32 jours	1 560 (3,3)	1 463 (4,6)
	Irrégulière	3 412 (7,2)	2 160 (6,7)
	Manquant	11 467 (24,1)	5 939 (18,5)
Parité			
	Nullipare	5 671 (11,9)	3 540 (11,0)
	< 3 enfants	27 117 (57,1)	20 038 (62,5)
	≥ 3 enfants	14 733 (31,0)	8 459 (26,5)
Âge au premier accouchement²			
	< 30 ans	36 351 (86,9)	24 927 (87,5)
	≥ 30 ans	5 007 (11,9)	3 411 (11,9)
	Manquant	492 (1,2)	159 (0,6)
Statut ménopausique¹			
	Préménopausée	3 015 (6,3)	2 240 (7,0)
	Post-ménopausée	44 506 (93,7)	29 797 (93,0)
	<i>Ménopause naturelle³</i>	38 598 (86,7)	27 102 (91,0)
	<i>Ménopause artificielle³</i>	4 503 (10,1)	1 679 (5,6)
	<i>Ménopause de type inconnu³</i>	1 405 (3,2)	1 016 (3,4)
Antécédents de maladies bénignes de l'utérus et de l'ovaire¹			
	Endométriose	1 590 (3,3)	2 018 (6,3)
	Kyste ovarien	5 933 (12,5)	5 339 (16,7)
	Fibrome utérin	10 036 (21,1)	9 652 (30,1)
	Polype utérin	6 194 (13,0)	6 257 (19,5)
Antécédents de maladies bénignes du sein¹			
	Non	34 178 (71,9)	17 534 (54,7)
	Oui	13 343 (28,1)	14 503 (45,3)
Antécédents de frottis¹			
	Non	1 415 (3,0)	91 (0,3)
	Oui	46 106 (97,0)	31 946 (99,7)
Antécédents de mammographies¹			
	Non	2 432 (5,1)	259 (0,8)
	Oui	45 089 (94,9)	31 778 (99,2)
Prise de contraceptifs oraux¹			
	Non	22 122 (46,6)	9 122 (28,5)
	Oui	25 399 (53,4)	22 915 (71,5)
Prise de traitement hormonal de la ménopause^{1,3}			
	Non	17 228 (38,7)	7 153 (24,0)
	Oui	27 278 (61,3)	22 644 (76,0)
Prise de traitement de l'infertilité¹			
	Non	46 140 (97,1)	30 103 (94,0)
	Oui	1 381 (2,9)	1 934 (6,0)

		Utilisation de progestatifs seuls en préménopause	
		Non n = 47 521 n (%)	Oui n = 32 037 n (%)
Taille (cm)			
	< 158	11 995 (25,2)	6 944 (21,7)
	158 - 160	10 555 (22,2)	6 964 (21,7)
	161 - 164	10 768 (22,7)	7 692 (24,0)
	≥ 165	14 203 (29,9)	10 437 (32,6)
Indice de masse corporelle (kg/m²)¹			
	< 18,5	1 555 (3,3)	963 (3,0)
	18,5-22,4	17 193 (36,2)	13 293 (41,5)
	22,5-24	13 119 (27,6)	9 085 (28,4)
	25-29	12 066 (25,4)	6 943 (21,7)
	≥ 30	3 588 (7,6)	1 753 (5,5)
Tabagisme			
	Oui	21 199 (44,6)	15 496 (48,4)
	Non	26 303 (55,4)	16 535 (51,6)
Couleur de la peau			
	Laitéuse/albinos	521 (1,1)	394 (1,2)
	Claire	27 231 (57,3)	19 116 (59,7)
	Mate	18 975 (39,9)	12 090 (37,7)
	Brune	760 (1,6)	419 (1,3)
	Noire	34 (0,1)	18 (0,1)
Couleur des cheveux			
	Roux	788 (1,7)	538 (1,7)
	Blond	4 800 (10,1)	3 193 (9,9)
	Châtain	28 716 (60,4)	19 188 (59,9)
	Brun	10 891 (22,9)	7 588 (23,7)
	Noir	2 326 (4,9)	1 530 (4,8)
Nombre de nævi			
	Beaucoup	4 418 (9,3)	4 126 (12,9)
	Quelques-uns	19 652 (41,4)	14 806 (46,2)
	Peu	18 058 (38,0)	10 743 (33,5)
	Aucun	5 393 (11,3)	2 362 (7,4)
Nombre de taches de rousseur			
	Beaucoup	2 372 (5,0)	1 730 (5,4)
	Quelques-unes	13 396 (28,2)	9 584 (29,9)
	Peu	11 352 (23,9)	7 846 (24,5)
	Aucune	20 401 (42,9)	12 877 (40,2)
Sensibilité de la peau au soleil			
	Elevée	12 965 (27,2)	9 496 (29,7)
	Moyenne	22 934 (48,3)	16 096 (50,2)
	Faible	11 622 (24,5)	6 445 (20,1)
Antécédents familiaux de cancers de la peau⁴			
	Non	47 094 (99,1)	31 632 (98,7)
	Oui	427 (0,9)	405 (1,3)

	Utilisation de progestatifs seuls en préménopause	
	Non n = 47 521 n (%)	Oui n = 32 037 n (%)
Dose UV résidentielle à l'inclusion (kJ/m²)		
< 2,4	10 268 (21,6)	6 900 (21,6)
2,4	12 499 (26,3)	9 418 (29,4)
2,5 - 2,6	12 443 (26,2)	8 082 (25,2)
≥ 2,7	12 311 (25,9)	7 637 (23,8)
Dose UV résidentielle à la naissance (kJ/m²)		
< 2,4	10 361 (21,8)	6 922 (21,6)
2,4	11 287 (23,8)	7 917 (24,7)
2,5 - 2,6	10 384 (21,9)	7 077 (22,1)
≥ 2,7	11 653 (24,5)	7 718 (24,1)
Manquant	3 836 (8,0)	2 403 (7,5)

Tous les paramètres présentés correspondent à l'état à l'inclusion, sauf mention contraire dans les notes de bas de page.

¹ À la fin du suivi.

² Parmi les femmes pères (n = 70 347).

³ Parmi les femmes ménopausées (n = 74 303).

⁴ Déclarés en 2000.

V.3.1.2 Description de la prise de progestatifs seuls en préménopause

La durée de prise de progestatifs en préménopause était en moyenne de 3,4 ans dans la cohorte (**Tableau 20**). Les utilisatrices commençaient en moyenne ce traitement à 43,1 ans. À la fin du suivi de l'étude, la majorité des utilisations déclarées étaient passées (87,9 %), ce qui est cohérent avec l'âge de fin de prise de traitement moyen de 48,8 ans. La plupart des utilisatrices ont déclaré avoir pris des dérivés de norpregnane (58,8 %).

Tableau 20 - Description de la prise de progestatifs en préménopause parmi les utilisatrices, cohorte E3N (n = 32 037)

	Utilisation de progestatifs en préménopause n = 32 037	
	n	%
Durée d'utilisation, années, moyenne (SD) ¹	3,4 (3,5)	
Âge de début de prise, années, moyenne (SD) ¹	43,1 (7,1)	
Âge de fin de prise, années, moyenne (SD) ¹	48,8 (5,6)	
Délai depuis la première prise, années, moyenne (SD) ¹	15,3 (8,4)	
Délai depuis l'arrêt années, moyenne (SD) ¹	9,4 (7,1)	
Délai entre première prise et ménopause années, moyenne (SD) ^{1,2}	8,0 (6,9)	
Statut de prise		
Récente	2 716	8,5
Passée	28 157	87,9
Statut inconnu	1 164	3,6

	Utilisation de progestatifs en préménopause n = 32 037	
	n	%
Type de progestatif (catégories non-exclusives)		
Progestérone	2 744	8,6
Dydrogestérone	7 598	23,7
Dérivés de pregnane	6 503	20,3
Dérivés de norpregnane	18 849	58,8
Dérivés de testostérone	8 342	26,0
Autre/inconnu (inclut les injectables)	2 729	8,5
Type de progestatif (catégories exclusives)		
Progestérone	867	2,7
Dydrogestérone	2 979	9,3
Dérivés de pregnane	2 228	7,0
Dérivés de norpregnane	10 019	31,3
Dérivés de testostérone	3 432	10,7
Autre/inconnu (inclut les injectables)	1 104	3,4
Multiple parmi les catégories ci-dessus	11 408	35,6

¹ Il y avait n = 3 078 valeurs manquantes pour la durée d'utilisation ; n = 1 474 valeurs manquantes pour l'âge de début de prise ; n = 1 601 valeurs manquantes pour l'âge de fin de prise ; n = 2 682 valeurs manquantes pour le délai depuis la première prise ; n = 2 775 valeurs manquantes pour le délai depuis l'arrêt ; et n = 179 valeurs manquantes pour le délai entre la première prise et la ménopause.

² Parmi les femmes ménopausées (n = 29 797).

V.3.2 Progestatifs en préménopause et risque de mélanome

V.3.2.1 Analyses principales

L'utilisation de progestatifs seuls en préménopause était associée à une légère augmentation du risque de mélanome dans les modèles ajustés sur l'âge (HR = 1,23 ; IC = 1,02 - 1,47), mais la relation était réduite après ajustement sur les facteurs de risque du mélanome (HR = 1,15 ; IC = 0,95 - 1,39) (**Tableau 21**). Par ailleurs, il n'y avait pas d'hétérogénéité entre les prises récentes ou passées ($P_{\text{homogénéité}} = 0,98$).

En distinguant les types de progestatifs, l'utilisation de dérivés de norpregnane et de testostérone étaient associée au risque de mélanome dans les modèles ajustés sur l'âge, mais l'association n'était plus statistiquement significative après ajustements (HR = 1,23 ; IC = 1,00 - 1,53 pour les dérivés de norpregnane ; HR = 1,25 ; IC = 0,98 - 1,61 pour les dérivés de la testostérone). On peut noter que les femmes déclarant l'utilisation de dérivés de norpregnane ont souvent utilisé d'autres progestatifs, et que la prise exclusive de dérivés norpregnane n'était pas associée au risque de mélanome (HR = 1,09 ; IC = 0,82 - 1,45) mais que l'utilisation de progestatifs multiples l'était (HR = 1,33 ; IC = 1,04 - 1,70). Dans l'ensemble, il n'y avait pas d'hétérogénéité entre les types de progestatifs utilisés ($P_{\text{homogénéité}} = 0,22$).

Parmi les utilisatrices de progestatifs seuls en préménopause, nous n'avons pas trouvé d'association avec la durée d'utilisation, les âges ou délais depuis la première prise et depuis la dernière prise, non plus qu'entre le temps écoulé entre le début du traitement et la ménopause.

Tableau 21 - Rapport de risques instantanés de mélanome (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de progestatifs en préménopause et le risque de mélanome, cohorte E3N (n = 79 558)

	Cas ¹ n = 540	HR (IC 95 %) ²	HR (IC 95 %) ³
Utilisation de progestatifs en préménopause			
Non	317	Ref	Ref
Oui	223	1,23 (1,02 - 1,47)*	1,15 (0,95 - 1,39)
Prise passée	177	1,20 (0,99 - 1,47)	1,13 (0,93 - 1,38)
Prise récente	36	1,20 (0,82 - 1,75)	1,13 (0,78 - 1,66)
Type de progestatif utilisé (exclusivement)			
Progestérone	3	0,65 (0,21 - 2,04)	0,62 (0,20 - 1,93)
Dydrogestérone	15	0,91 (0,54 - 1,53)	0,88 (0,52 - 1,48)
Dérivés de pregnane	12	1,01 (0,56 - 1,80)	0,93 (0,52 - 1,66)
Dérivés de norpregnane	64	1,16 (0,88 - 1,54)	1,09 (0,82 - 1,45)
Dérivés de testostérone	34	1,46 (1,02 - 2,09)*	1,38 (0,97 - 1,97)
Autres/inconnu (incluant les injectables)	4	0,55 (0,20 - 1,47)	0,53 (0,20 - 1,42)
Prise de plusieurs des catégories ci-dessus	91	1,43 (1,12 - 1,83)*	1,33 (1,04 - 1,70)*
Type de progestatif utilisé (non exclusivement)			
Progestérone	16	0,95 (0,57 - 1,56)	0,93 (0,56 - 1,54)
Dydrogestérone	48	1,00 (0,73 - 1,35)	0,98 (0,72 - 1,33)
Dérivés pregnane	39	0,96 (0,68 - 1,34)	0,93 (0,66 - 1,30)
Dérivés norpregnane	138	1,28 (1,03 - 1,59)*	1,23 (1,00 - 1,53)*
Dérivés testostérone	77	1,32 (1,03 - 1,70)*	1,25 (0,98 - 1,61)
Autres/inconnu (incluant les injectables)	22	1,12 (0,73 - 1,72)	1,10 (0,71 - 1,69)
Parmi les utilisatrices de progestatifs en préménopause			
Durée de prise			
Continu (par année)		1,00 (0,96 - 1,04)	1,00 (0,96 - 1,04)
< 0,8 ans	53	Ref	Ref
0,8-2,1 ans	43	0,76 (0,51 - 1,14)	0,75 (0,50 - 1,12)
2,2 - 4,7 ans	51	1,01 (0,69 - 1,49)	1,01 (0,68 - 1,49)
≥ 4,8 ans	49	0,92 (0,62 - 1,36)	0,88 (0,60 - 1,31)
<i>P-tendance</i>		0,95	0,92
Âge à la première prise			
Continu (par année)		1,00 (0,98 - 1,02)	1,00 (0,98 - 1,02)
< 40 ans	43	Ref	Ref
40-44,9 ans	62	1,20 (0,81 - 1,77)	1,21 (0,82 - 1,79)
45-47,9 ans	51	1,09 (0,72 - 1,63)	1,12 (0,75 - 1,69)
≥ 48 ans	52	0,93 (0,61 - 1,40)	0,95 (0,63 - 1,44)
<i>P-tendance</i>		0,60	0,71
Âge de fin de prise			
Continu (par année)		1,02 (0,99 - 1,05)	1,02 (0,99 - 1,05)
< 46,8 ans	56	Ref	Ref

	Cas ¹ n = 540	HR (IC 95 %) ²	HR (IC 95 %) ³
46,8-49,8 ans	58	1,10 (0,75 - 1,61)	1,08 (0,73 - 1,58)
49,9-52,1 ans	46	0,81 (0,54 - 1,23)	0,81 (0,53 - 1,22)
≥ 52,2 ans	52	1,00 (0,96 - 1,04)	1,13 (0,75 - 1,71)
<i>P-tendance</i>		0,30	0,31
Délai depuis la première utilisation			
Continu (par année)		1,01 (0,99 - 1,03)	1,00 (0,98 - 1,02)
< 9,4 ans	59	Ref	Ref
9,4-13,6 ans	44	1,28 (0,85 - 1,94)	1,26 (0,83 - 1,91)
13,7-19,8 ans	51	1,48 (0,97 - 2,26)	1,44 (0,94 - 2,19)
≥ 19,9 ans	45	1,28 (0,81 - 2,03)	1,23 (0,78 - 1,95)
<i>P-tendance</i>		0,23	0,30
Délai depuis l'arrêt			
Continu (par année)		0,99 (0,96 - 1,02)	0,99 (0,96 - 1,02)
< 5 ans	82	Ref	Ref
5-8,3 ans	38	0,76 (0,50 - 1,16)	0,75 (0,49 - 1,14)
8,4-12,3 ans	44	0,88 (0,56 - 1,39)	0,88 (0,56 - 1,38)
≥ 12,4 ans	39	0,66 (0,40 - 1,10)	0,65 (0,39 - 1,09)
<i>P-tendance</i>		0,20	0,20
Temps écoulé entre la première utilisation et la ménopause⁴			
Continu (par année)		1,00 (0,98 - 1,02)	1,00 (0,97 - 1,02)
< 3 ans	35	Ref	Ref
3-5,9 ans	41	1,07 (0,70 - 1,62)	1,02 (0,67 - 1,56)
6-10,9 ans	55	1,46 (0,98 - 2,16)	1,41 (0,95 - 2,09)
≥ 11 ans	38	1,02 (0,99 - 1,05)	1,03 (0,67 - 1,59)
<i>P-tendance</i>		0,21	0,31

* Résultat significatif au seuil de $\leq 0,05$.

¹ La somme ne reflète pas les totaux à cause des valeurs manquantes (reportées dans le **Tableau 20**).

² Modèle ajusté sur l'âge et stratifié sur l'année de naissance.

³ Modèle avec ajustements supplémentaires sur l'exposition aux UV résidentiels à la naissance et à l'inclusion, le phénotype pigmentaire et les antécédents familiaux de cancers de la peau.

⁴ Parmi les femmes ménopausées.

V.3.2.2 Analyses de sensibilité

Les résultats étaient similaires lorsque les modèles étaient additionnellement ajustés sur la taille, l'IMC, la parité, l'âge au premier accouchement, le statut ménopausique combiné à la prise d'autres traitements hormonaux, l'âge à la ménarche, la durée des cycles menstruels, le suivi gynécologique, les pathologies gynécologiques bénignes, le revenu, la profession, le niveau d'éducation, le statut marital, ou le tabagisme à l'inclusion (**Annexe 12**).

Par ailleurs, les résultats restaient stables après exclusion des femmes ayant utilisé un progestatif seul avant l'âge de 40 ans (HR = 1,15 ; IC = 0,94 - 1,41 pour la prise d'un progestatif seul en préménopause vs. aucune prise), ou après exclusion des femmes dont la prise de progestatif seul débordait après la ménopause (HR = 1,15 ; IC = 0,95 - 1,38).

V.3.2.3 *Analyses d'interaction*

Quand les HR étaient estimés au sein de chaque génération (née < 1930, 1930-1934, 1935-1939, 1940-1945 et > 1945), l'association entre la prise de progestatif et le risque de mélanome semblait plus forte chez les femmes nées entre 1930 et 1934 (HR = 2,02 ; IC = 1,15 - 3,55), mais aucune hétérogénéité n'a été détectée entre les générations ($P_{\text{homogénéité}} = 0,25$).

Nous n'avons pas trouvé d'interaction entre la prise de progestatifs et le phénotype pigmentaire, les facteurs socio-économiques, l'utilisation d'autres traitements hormonaux, le phénotype pigmentaire, ou la taille en relation avec le risque de mélanome (**Annexe 13**).

Nous avons en revanche observé une interaction statistiquement significative entre la prise de progestatif en préménopause et un antécédent de fibrome utérin dans la relation au risque de mélanome ($P_{\text{interaction}} = 0,02$), la relation étant positive chez les femmes avec antécédent (HR = 1,67 ; IC = 1,18 - 2,36) et non chez les femmes sans (HR = 0,93 ; IC = 0,74 - 1,17). Aucune interaction n'a été observée avec les antécédents d'autres pathologies gynécologiques bénignes.

V.3.2.4 *Analyses par site et type de tumeur*

Dans les analyses à risques compétitifs tenant compte des différentes localisations et types histologiques de mélanome, aucune hétérogénéité n'a été détectée entre les différentes localisations ($P_{\text{homogénéité}} = 0,44$) ni entre les différents types histologiques ($P_{\text{homogénéité}} = 0,52$) (**Tableau 22**).

Tableau 22 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de progestatifs seuls en préménopause et le risque de mélanome, selon la localisation et le type histologique de la tumeur, cohorte E3N (n = 79 558)

	Cas	Utilisation de progestatifs en préménopause vs. non utilisation HR (IC 95 %) ¹	<i>P</i> homogénéité
Localisation de la tumeur			
Tête et cou	60	1,50 (0,85 - 2,63)	0,44
Tronc	86	1,55 (0,99 - 2,44)	
Membres supérieurs	106	0,98 (0,65 - 1,48)	
Membres inférieurs	243	1,20 (0,92 - 1,58)	
Type histologique²			
SSM	335	1,13 (0,90 - 1,43)	0,52
NM	13	2,82 (0,83 - 9,61)	
LMM	51	1,66 (0,89 - 3,07)	
ALM	19	1,03 (0,36 - 2,97)	
Autre	93	1,17 (0,75 - 1,80)	

* Résultat significatif au seuil de $\leq 0,05$

¹ Modèle ajusté sur l'âge et stratifié sur l'année de naissance avec ajustements additionnels sur les UV résidentiels à la naissance et à l'inclusion, le phénotype pigmentaire et les antécédents familiaux de cancers de la peau.

² SSM : mélanome à extension superficielle ou *superficial spreading melanoma*; NM : mélanome nodulaire ou *nodular melanoma*; LMM : mélanome sur lentigo malin ou *lentigo maligna melanoma*; ALM : mélanome acrolentigineux ou *acro-lentiginous melanoma*.

V.3.2.5 *Analyses de sensibilité dans E3N-SunExp*

Dans la sous-population E3N-SunExp, nous n'avons pas observé d'association entre l'utilisation de progestatifs en préménopause et le risque de mélanome (**Annexe 14**). Les ajustements sur l'exposition résidentielle et récréationnelle aux UV ne modifiaient pas ce résultat. Par ailleurs, nous n'avons pas trouvé de modifications dans la relation entre la prise de progestatifs et le risque de mélanome par l'exposition aux UV.

V.3.3 **Exposition aux UV et utilisation de progestatifs en préménopause**

En analysant les potentielles associations entre les comportements d'exposition aux UV et la prise de progestatifs parmi les témoins de la population E3N-SunExp, nous avons trouvé que les utilisatrices de progestatifs avaient des niveaux d'exposition solaire résidentielle plus faibles que les non utilisatrices (OR = 0,84 ; IC = 0,74 - 0,95 pour le troisième vs. le premier tercile, $P_{\text{tendance}} < 0,01$), mais elles avaient plus de chance d'avoir utilisé de la crème solaire à l'âge adulte ($P_{\text{tendance}} = 0,04$) (**Annexe 15**). Cependant, nous n'avons pas trouvé d'association avec le niveau d'exposition solaire récréationnelle, le nombre de coups de soleil, ou l'utilisation de cabines UV.

V.4 Discussion

V.4.1 Bilan des résultats

Dans cette grande étude de cohorte, nous avons trouvé une association positive modeste et non statistiquement significative entre la prise de progestatifs seuls en préménopause et le risque de mélanome. Par rapport aux non-utilisatrices, les femmes ayant pris plusieurs types de progestatifs en préménopause avaient un risque accru de mélanome, mais il n'y avait pas d'hétérogénéité entre les types. Parmi les utilisatrices, il n'y avait pas d'association avec la durée de prise, les âges ou les délais depuis la première et depuis la dernière prise ou le délai entre la première prise et la ménopause.

Les utilisatrices avaient des niveaux d'exposition résidentielle aux UV plus bas et déclaraient plus souvent l'utilisation de crème solaire. Cependant, nous n'avons pas observé d'effet de confusion par l'exposition solaire dans la relation entre la prise de progestatifs et le risque de mélanome.

V.4.2 Discussion des résultats

Cette étude est la première à ce jour à s'être intéressée à la relation entre l'utilisation de progestatifs seuls en préménopause et le risque de mélanome. L'association semble positive mais elle est non statistiquement significative et requiert une interprétation prudente. Si le mélanome était une tumeur hormono-dépendante, on pourrait s'attendre à des relations similaires à celles observées pour le cancer du sein (349,350) : une association positive avec l'utilisation de progestatifs, d'autant plus forte que la durée est croissante, mais atténuée après l'arrêt du traitement. Dans notre étude, nous n'avons pas observé d'association avec le délai depuis l'arrêt, ni avec la durée de prise. Nos résultats n'accréditent donc pas une influence des progestatifs sur le risque de mélanome.

Une interaction statistiquement significative a été observée entre les antécédents de fibrome utérin et l'utilisation de progestatifs. Nous pourrions penser qu'un fibrome utérin crée un environnement hormonal particulier pouvant potentialiser l'influence de la prise de progestatifs sur le développement d'un mélanome. Cependant, aucune interaction n'a été retrouvée avec les antécédents d'autres pathologies hormono-dépendantes, et vu le nombre de tests réalisés il est possible que l'interaction observée soit fortuite.

L'utilisation de plusieurs types de progestatifs était associée à un risque accru de mélanome. Si ce résultat est confirmé, il pourrait s'expliquer par un profil de santé particulier des femmes ayant eu recours à plusieurs progestatifs au cours de leur vie. L'ajustement sur les antécédents personnels de maladies gynécologiques bénignes, qui sont les principales indications justifiant la prescription de progestatifs, ne modifiait cependant pas nos résultats. Nous avons également répété les analyses en excluant les femmes dont la prise de progestatif était intervenue avant leurs 40 ans, pour lesquelles l'indication pourrait différer des utilisatrices proches de la ménopause, mais les résultats obtenus ne différaient pas des premiers. Nous n'avons donc pas pu mettre en évidence une influence de l'état de santé des utilisatrices de progestatifs dans la relation au mélanome. Cependant, nous ne disposons pas de données précises sur l'indication pour laquelle les progestatifs étaient prescrits, et nous ne pouvons donc pas exclure une confusion résiduelle dans notre étude de l'état de santé de utilisatrices.

Par ailleurs, les utilisatrices de progestatifs sont potentiellement des utilisatrices plus régulières du système de santé, ayant dans ce cas plus de chance d'être diagnostiquées ou de voir leurs lésions cutanées retirées. Dans ce sens, l'interaction observée entre la prise de progestatifs et un antécédent de fibrome utérin pourrait suggérer un meilleur suivi et plus de chances de diagnostic chez les femmes ayant eu un fibrome et utilisant des progestatifs. Néanmoins, cette relation ne se maintenait pas lorsque les antécédents étaient

estimés en 1992 et non dépendants du temps, et nous n'avons observé aucune interaction avec d'autres pathologies gynécologiques. De plus, nos résultats étaient similaires après ajustement sur l'historique de mammographies et frottis, ce qui ne suggère pas une forte influence du suivi médical sur la relation entre la prise de progestatifs et le risque de mélanome.

L'étude cas-témoin nichée nous a permis de prendre en compte des données détaillées sur l'exposition aux UV, à la fois résidentielle et récréationnelle. Les utilisatrices de progestatifs semblaient moins exposées aux UV sur leur lieu de résidence et plus enclines à l'utilisation de crème solaire, bien que nos résultats ne mettent pas en évidence d'effet de confusion par l'exposition aux UV.

La relation entre la prise de progestatif et le risque de mélanome n'était pas renforcée chez les femmes plus exposées aux UV, ce qui ne soutient pas l'hypothèse d'un effet phototoxique des progestatifs. Cependant, cette hypothèse nécessite un examen plus poussé, car notre analyse souffrait d'une faible puissance et d'un design non adapté pour mesurer les potentiels effets à court-terme de la prise de progestatifs.

V.4.3 Forces et limites

Cette étude est la première à avoir examiné le lien entre la prise de progestatif seul en préménopause et le risque de mélanome. Comme mentionné précédemment (cf. III.4.3.1), l'étude a plusieurs atouts, notamment sa taille, la disponibilité de détails sur les caractéristiques des tumeurs, mais aussi sur la prise de progestatifs tout au long de la vie avec des informations sur le type de progestatif, la durée et les âges d'utilisation ; et la possibilité de considérer l'exposition aux UV dans l'examen de l'association entre les progestatifs seuls et le risque de mélanome avec l'enquête E3N-SunExp. Le profil d'exposition aux UV des utilisatrices de progestatifs a également pu être exploré dans E3N-SunExp, ce qui n'avait jamais été examiné.

Cependant, nous manquons d'informations concernant le dosage des progestatifs utilisés et le nombre de jours d'utilisation du traitement par mois. Par ailleurs, l'auto-déclaration de l'exposition aux progestatifs est probablement imparfaite et pourrait avoir affecté nos résultats en sous-estimant les potentielles associations avec le risque de mélanome. En effet, selon les dates de prise indiquées par certaines femmes, la prise de progestatifs seuls aurait parfois été poursuivie au-delà de la survenue de la ménopause. Sachant que l'âge à la ménopause est fiable (297), nous pouvons incriminer un mauvais report des dates de prise ou la poursuite du traitement au-delà des indications standard. On peut néanmoins noter que les associations ne différaient pas substantiellement après exclusion des femmes ayant pris des progestatifs seuls au-delà de la survenue de leur ménopause.

Enfin, les femmes de la cohorte ont un statut socio-économique relativement élevé, avec une grande proportion d'enseignantes. Nous avons cependant déjà discuté de cette limite qui présente par ailleurs des avantages en termes de fiabilité des données auto-rapportées (292).

V.4.4 Conclusion

Nous avons observé une association positive et non statistiquement significative entre l'utilisation de progestatifs seuls en préménopause et le risque de mélanome, mais nos résultats ne suggèrent pas une influence forte des progestatifs sur ce cancer ni un effet phototoxique des progestatifs. Nous n'avons pas non plus mis en évidence d'effet de confusion par l'exposition aux UV, mais les utilisatrices de progestatifs étaient légèrement moins exposées au soleil en semaine, et avaient plus de chance d'utiliser de la crème solaire, ce qui suggère des comportements particuliers vis-à-vis de l'exposition aux UV. Cette étude est la

première à avoir examiné ces relations, et des recherches approfondies sont nécessaires pour confirmer nos résultats.

Chapitre VI TRAITEMENTS HORMONAUX DE LA MÉNOPAUSE

De même que les CO, les THM sont massivement utilisés dans les pays occidentaux, chez des femmes globalement en bonne santé. Le quatrième objectif de cette thèse était d'explorer la relation entre l'exposition aux THM et le risque de mélanome au sein de la cohorte E3N et du consortium de cohortes EPIC.

VI.1 Contexte

VI.1.1 Utilisation des THM

VI.1.1.1 *Naissance d'un traitement de masse*

Au XIXe siècle, les ovaires étaient assimilés à l'organe responsable de la féminité et du bien-être des femmes. La ménopause étant associée à une pathologie physique et mentale, les cliniciens ont cherché à traiter cette « carence en œstrogènes ». La ménopause s'est progressivement médicalisée et l'idée d'un traitement hormonal de la ménopause était déjà populaire, avant même que des préparations hormonales actives n'existent (357). Au début du XXe siècle, l'un des remèdes pour soigner les troubles de la ménopause consistait en une ingestion d'ovaires frais d'animaux de ferme puis d'extraits ovariens, de placenta ou encore d'urine (194). Les options de traitements pour les femmes ménopausées changèrent considérablement avec les progrès de la biochimie et la croissance de l'industrie pharmaceutique. À la fin des années 1930, les extraits d'organes ont été remplacés par des hormones sexuelles purifiées actives (358).

Les premiers traitements hormonaux actifs introduits dans les années 1940 étaient prescrits principalement pour les cas de ménopause précoce. La diffusion des THM s'est accélérée lorsque les prescriptions ont été élargies à des motifs de prévention dans les années 1960. Les THM étaient promus, notamment par le docteur Robert Wilson aux États-Unis, pour lutter contre la « déféminisation » à la ménopause et conserver sa jeunesse (357). La perception des THM était contradictoire (194). D'une part, la prescription de THM signifiait une reconnaissance des symptômes climactériques alors que ces derniers avaient longtemps été décrits comme des conséquences psychosomatiques. D'autre part, des mouvements féministes, principalement aux États-Unis, se révoltaient contre la perception de la ménopause comme une maladie à traiter et contre les risques potentiels des THM pour la santé des utilisatrices. La question rebondit en 1975 avec la mise en évidence d'associations entre les THM (alors limités à la prise d'œstrogènes) et le risque de cancer de l'endomètre (194,357). Si cette découverte a eu des répercussions sur les prescriptions, on montra ensuite qu'un progestatif administré en doses adéquates permettait de protéger contre ce sur-risque (359,360). Par ailleurs, les motifs controversés de préservation de la jeunesse et de la féminité ont été remplacés par des indications plus médicales du THM, prescrit désormais davantage pour la prévention de l'ostéoporose et de maladies cardiovasculaires. Les prescriptions des THM ont donc repris de plus belle dans les années 1980 et près de la moitié des femmes ménopausées dans les pays occidentaux avaient suivi un traitement hormonal dans les années 1990 (194).

VI.1.1.2 *Le tournant des années 2000*

Les grands essais cliniques randomisés de la *Women's health initiative* (WHI) aux États-Unis ont profondément marqué l'utilisation des THM. Publiés au début des années 2000 et largement médiatisés, les résultats de cette étude indiquaient une augmentation des risques d'accidents artériels, thromboemboliques veineux, allant à l'encontre du discours de certains experts qui affirmaient des effets protecteurs des THM face aux pathologies cardiovasculaires (322). Par ailleurs, les résultats montraient un

risque accru du cancer du sein chez les utilisatrices de THM. En 2003, des résultats similaires sont observés en Europe avec une étude de cohorte britannique, la *Million Women Study* (MWS) (322).

Les agences ont rapidement répercuté ces résultats dans leurs recommandations aux médecins. L'*European Medicine Agency* a ainsi restreint les indications de la THM. En France, la réaction a été plus lente : pour de nombreux experts français, les résultats de la WHI ne pouvaient pas être généralisés à la situation française car les participantes avaient été traitées par des substances peu utilisées en France, avaient un âge relativement avancé et un poids moyen plus élevé que celui des femmes françaises (322). Néanmoins, l'Agence française pour la sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps, ancienne ANSM) a publié en janvier 2003 un avis limitant la durée de prise de THM à cinq ans maximum, avec la dose minimale efficace, et uniquement chez les femmes ayant une qualité de vie diminuée par les bouffées de chaleur et symptômes gynécologiques de la ménopause.

L'année 2002 a marqué une rupture instituant une période de diminution importante d'utilisation des THM (194). En France, un tiers des femmes de 50 à 60 ans consommait des THM sur la période 2000-2002, soit environ 2,7 millions d'utilisatrices par an (361) et cette prévalence a chuté de 28 % entre 2003 et 2004 (362). Dans la cohorte de femmes E3N, on constate d'ailleurs une diminution brutale de 62 % des remboursements de THM toutes classes d'âge confondues (363). Aux États-Unis, alors que 42 % des femmes âgées de 50 à 74 ans utilisaient un THM en 2001, le nombre de prescriptions a baissé de près de 40 % entre 2002 et 2003 (364). Cette baisse est observée également dans les pays où l'utilisation du THM était moins répandue. Alors que moins de 10 % des femmes de 50 à 64 ans utilisaient des THM aux Pays-Bas en 2001, les prescriptions ont chuté dans ce pays de plus de 50 % entre 2001 et 2004 (365). Par ailleurs, les prescriptions de THM se sont davantage tournées vers une administration transdermale et en association avec de la progestérone (347,363,366). Enfin, les motifs de prescriptions des THM ont également évolué. Les THM sont désormais moins utilisés pour la prévention de l'ostéoporose et davantage prescrits en cas de bouffées de chaleur conséquentes, bien qu'un tiers des femmes commençant un THM le font pour des indications autres que les bouffées de chaleur (367,368).

VI.1.1.3 *Aujourd'hui, quelles utilisations ?*

VI.1.1.3.1 Diversité des traitements

Les THM sont multiples et varient grandement en termes de préparations hormonales, de doses, de voies d'administration et de modalités de traitement.

Les œstrogènes les plus utilisés dans les THM sont l'œstradiol, les œstrogènes conjugués équins (CEE), l'estriol, et dans une faible proportion, l'éthinylestradiol. Ils peuvent être administrés par voie orale, transdermique sous forme de patch, percutanée sous forme de gel, nasale, vaginale, ou intramusculaire. En cas de sécheresse vaginale, les traitements locaux composés d'œstrogènes à faible potentiel suffisent (369).

La progestérone et une grande variété de progestatifs de synthèse sont adjointes à l'œstrogène dans les THM destinés aux femmes non-hystérectomisées. Les progestatifs sont généralement administrés par voie orale, mais il existe également des associations œstro-progestatives administrables sous forme de patchs. La tibolone constitue un THM à part, administré seul dans la mesure où il s'agit d'un progestatif qui a une activité à la fois œstrogénique et androgénique (370).

On distingue plusieurs modalités de prise pour les THM œstro-progestatifs. Avec les traitements séquentiels le progestatif est pris en fin de mois pendant 10 à 14 jours et l'œstrogène est pris pendant 21 à 25 jours par mois ou en continu. Ces traitements restaurent artificiellement les règles. En revanche, les

traitements combinés où œstrogène et progestatif sont prescrits ensemble, sur 25 jours par mois ou sans interruption, ne s'accompagnent pas de règles.

VI.1.1.3.2 Disparités géographiques

Si la prévalence d'utilisation des THM fluctue selon les pays, on retrouve également une grande variation des types de THM utilisés. Aux États-Unis, les traitements utilisés sont relativement homogènes. Le traitement majoritairement utilisé au moment de l'apogée des prescriptions du THM en 2001 était une administration par voie orale d'œstrogènes conjugués équinés (CEE) associés à de l'acétate de médroxyprogestérone pour les femmes non-hystérectomisées (364). L'utilisation d'œstrogènes par voie transdermique est restée faible après la rupture de 2002, ne représentant que 10 % des prescriptions 2003 (364). En Europe, les prescriptions sont plus diverses. On trouve principalement de l'œstradiol par voie orale associé à un progestatif dérivé de la testostérone (acétate de noréthistérone, lévonorgestrel) en Europe du Nord, comme en Suède (371), au Danemark (372) et en Norvège (373). Au Royaume-Uni, les progestatifs utilisés sont de même souvent des dérivés de la testostérone, mais on trouve également de l'acétate de médroxyprogestérone et plus marginalement de la dydrogestérone (374). Les œstrogènes utilisés sont l'œstradiol ou les œstrogènes conjugués équinés, pris majoritairement par voie orale (374). En Europe centrale et du Sud, les dérivés de la testostérone sont moins utilisés et les types d'œstrogènes utilisés sont variés. Alors que les œstrogènes sont généralement administrés par voie orale en Europe, l'administration par voie cutanée domine dans le Sud de l'Europe (303).

Le développement des progestatifs et l'emploi répandu de la voie d'administration transdermale pour les œstrogènes est une spécificité française. L'engouement pour les progestatifs a été précédemment décrit (cf. V.1.1.2), et est illustré par le fait que l'on trouve en France des traitements contenant de la progestérone micronisée, très peu utilisée en dehors de ce pays. Par ailleurs, la voie transdermale a été jugée préférable à la voie orale vis-à-vis des risques d'incidents thrombotiques (347).

VI.1.1.3.3 Déterminants de la prise de THM

Les THM sont des traitements relatifs à la qualité de vie, assimilés à des traitements de confort et non à des traitements curatifs. La prise de ces traitements est donc particulièrement influencée par la perception de la ménopause et le contexte socio-économique. Une enquête menée en 2005 en Île-de-France auprès de 224 femmes a illustré ce point en montrant que les femmes de statut social et le niveau d'étude élevés connaissaient davantage l'existence du THM, abordaient plus spontanément le sujet avec leur médecin et avaient donc plus de chance d'utiliser ces traitements (375).

Néanmoins, les conséquences biologiques de la privation d'œstrogènes semblent se manifester indépendamment de l'influence culturelle puisque l'on retrouve les mêmes sévérités de symptômes climatériques dans des pays ayant des contextes culturels variés (376). Par ailleurs, bien que le statut social de la femme ait une influence sur la prise de THM, la décision finale est principalement prise par le médecin (367) et l'état de santé de la femme oriente la prescription ou non de THM et son type : les femmes non-hystérectomisées prennent des associations œstro-progestatives alors que les femmes hystérectomisées ne sont plus exposées au risque de cancer de l'endomètre et peuvent utiliser des œstrogènes seuls (377).

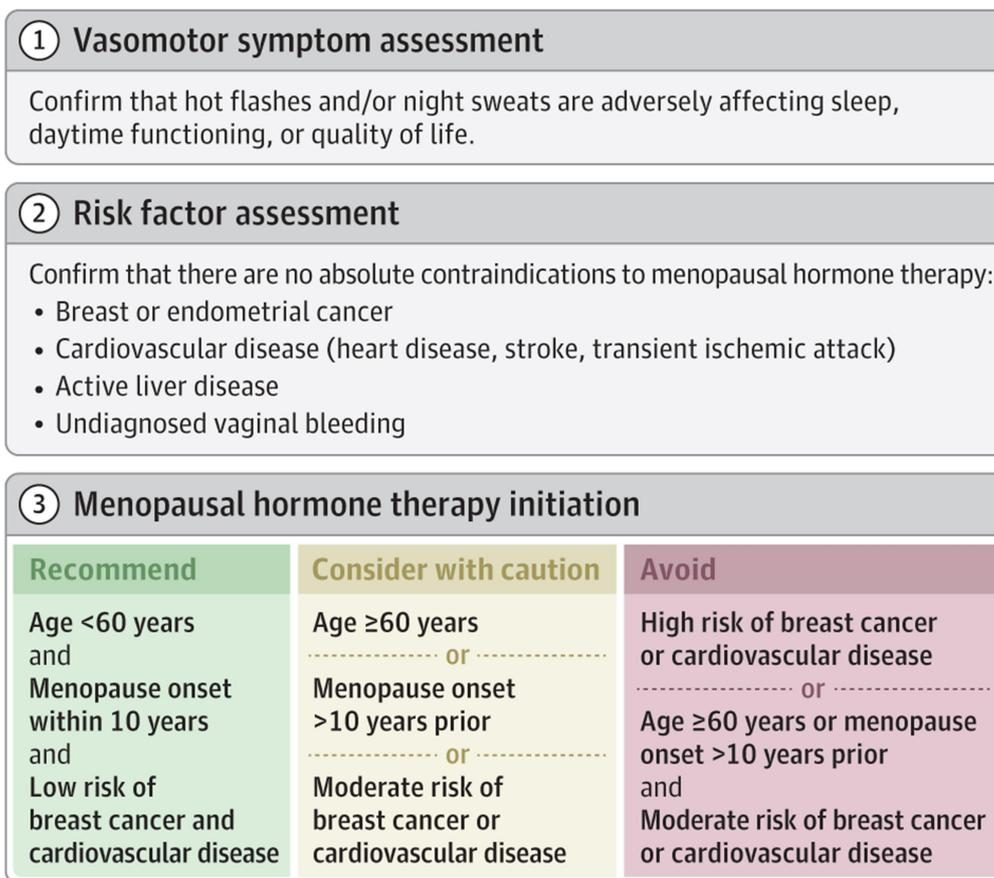


Figure 48. Eléments de décision pour initier ou continuer un THM

Source : Shifren et al. Menopausal Hormone Therapy, JAMA 2019 (377)

VI.1.2 Les risques et bénéfices des THM

VI.1.2.1 Bénéfices

L'efficacité des THM a été démontrée sur les bouffées de chaleur, les sueurs et la sécheresse vaginale (177). De nombreuses études montrent par ailleurs que les œstrogènes freinent la perte osseuse qui s'accélère après la ménopause (378–380) et diminuent le risque de fracture ostéoporotique (192,381). Cet effet de réduction du risque de fractures est particulièrement élevé chez les femmes de moins de 60 ans (368), mais disparaît après cessation du THM (382). Par ailleurs, la prise de THM semble réduire le risque de cancers colorectaux de l'ordre de 20 % (363), les œstrogènes favorisant l'induction de l'apoptose dans les lésions polypoïdes (368).

VI.1.2.2 Risques

Les essais cliniques de la WHI ont mis en évidence des risques accrus de pathologies cardiovasculaires chez les femmes exposées aux THM (366,383). Plus tard, des études ont montré que ce sur-risque était principalement lié à une prise d'œstrogènes par voie orale, la voie transdermique n'étant pas associée aux risques de thromboembolisme veineux ou d'accident vasculaire cérébral (348,363,368). Par ailleurs, le risque semble dépendre du type de progestatif utilisé, avec un risque plus élevé pour la progestérone micronisée que pour les progestatifs dérivés de pregnane (348).

Si la médiatisation des essais de la WHI en a parfois exagéré les résultats¹⁴, les femmes exposées aux THM ont bien un risque accru de cancer du sein (368). Des associations positives ont également été trouvées pour le cancer de l'endomètre et de l'ovaire (363). Le CIRC a d'ailleurs classé les THM œstroprogestatifs ou œstrogènes seuls comme cancérigènes certains pour l'homme (196,197).

Le sur-risque du cancer du sein serait lié à un effet de promotion des œstrogènes sur des tumeurs latentes. Il serait particulièrement important avec la prise d'œstrogènes en association avec des progestatifs de synthèse, en continu et sur de longues durées (348,363,368,383). En revanche le sur-risque de cancer du sein s'atténuerait avec l'âge et l'arrêt de prise du THM (348,363,368).

Le risque de cancer de l'endomètre est presque multiplié par huit après la prise d'un THM composé uniquement d'œstrogènes (383). La prise combinée d'un progestatif réduit ce sur-risque (363,368), d'autant plus que cette prise est continue (384). C'est pourquoi les œstrogènes seuls ne sont désormais prescrits qu'aux femmes hystérectomisées qui n'ont plus d'endomètre. On peut noter cependant que tous les progestatifs n'ont pas cet effet protecteur vis-à-vis de l'endomètre, et le sur-risque est maintenu notamment avec la progestérone micronisée et la tibolone (384).

Il est suggéré que le risque du cancer de l'ovaire augmente de l'ordre de 40 % suite à l'utilisation d'un THM, et que ce sur-risque s'atténue progressivement après l'arrêt du THM (363,383). Cependant, le niveau de preuves apportées sur la relation entre la prise de THM et le cancer de l'ovaire n'est pas suffisant et cette relation est encore débattue (368).

VI.1.2.3 *Une balance bénéfices-risques variable*

La balance bénéfices-risques de la prise des THM n'est pas univoque. Chez les femmes jeunes (50-60 ans) en bonne santé ayant initié un THM peu après leur ménopause, la balance bénéfices-risques de ces traitements serait positive, avec une grande efficacité contre les symptômes climatiques (383). En revanche, la balance ne serait pas favorable chez les femmes plus âgées (> 60 ans), pour une prise des années après la mise en place de leur ménopause (368). En effet, les femmes plus âgées ont plus de chance d'avoir développé de l'artériosclérose ou des facteurs de risques cardiovasculaires, et les THM seraient particulièrement dommageables dans les premières années d'utilisation chez ces profils à risque (368). Il a par ailleurs été suggéré que la fluctuation de la balance bénéfices-risques des THM avec l'âge serait liée à la perte ou la méthylation des récepteurs aux œstrogènes ER α au cours du vieillissement (368).

VI.1.3 THM et mélanome

VI.1.3.1 *État de l'art et limites*

La littérature montre des résultats contradictoires sur le lien entre la prise de THM et le risque de mélanome (**Annexe 16**). La méta-analyse de Gandini *et al.* portant sur 10 études observationnelles publiées entre 1983 et 2009 ne met pas en évidence d'association statistiquement significative (221), avec un risque relatif de 1,16 (IC 95 % = 0,93 - 1,44). Les études incluses étaient cependant hétérogènes ($P_{\text{homogénéité}} = 0,05$).

Depuis cette méta-analyse en 2011, les essais randomisés de la WHI avec 95 cas (385) et une autre étude prospective américaine comptant 1 061 cas (223) n'ont pas non plus montré d'association entre la prise de

¹⁴ Par exemple, certains médias ont décrit dans les années 2000 la mise en évidence d'un risque du cancer du sein multiplié par 24, alors que l'augmentation du risque observée dans la WHI était de 24 % (risque relatif de 1,24) (368).

THM et le risque de mélanome. En revanche, une étude rétrospective suédoise incluant 898 cas de mélanomes exposés aux THM a observé une augmentation significative de 19 % de l'incidence du mélanome chez les utilisatrices de THM par rapport aux non-utilisatrices (264). Une étude de cohorte prospective norvégienne, la plus conséquente sur le sujet à ce jour avec 1 476 cas, a montré une association positive du même ordre de grandeur pour la prise de THM. Cette association était particulièrement forte pour les THM composés d'œstrogènes seuls (risque relatif de 1,45 ; IC 95% = 1,21 - 1,73) (263).

Par ailleurs, les analyses concernant la durée d'utilisation de THM, l'âge de première prise ou le délai depuis l'arrêt montrent également des résultats contradictoires, ne permettant pas de conclure sur l'hypothèse d'une influence des THM sur le développement du mélanome.

La relation entre la prise de THM et le risque de mélanome est donc débattue depuis près de 40 ans. La plupart des études menées jusqu'à présent reposent cependant sur un design rétrospectif et elles incluent souvent un faible nombre de cas de mélanome. Sur les 18 études publiées, 10 sont de type cas-témoin incluant de 87 à 778 cas (242,247,248,251,253,255,257,259,269,270). Un essai randomisé (271), six études de cohorte prospective (223,263,265,266,268,334) et une étude de cohorte rétrospective (264) ont été publiés, comptant respectivement 57, 31, 60, 66, 159, 1 476, 1 061 et 898 cas. Par ailleurs, seules six études cas-témoin ont pris en compte à la fois l'exposition solaire récréationnelle et le phénotype pigmentaire des participantes, deux facteurs de risque majeurs du mélanome (248,253,255,257,259,270). Enfin, les caractéristiques des tumeurs étaient rarement considérées (223,253,259,263,269,271) de même que la localisation, un paramètre pourtant distinctif dans l'hypothèse des mécanismes divergents (cf. I.4.3).

Ainsi, tout comme la littérature sur le lien entre la prise de CO et le risque de mélanome, les résultats sont souvent limités par le design rétrospectif des études, le faible nombre de cas et le manque de prise en compte des facteurs de risque du mélanome dont l'exposition aux UV.

VI.1.3.2 *Objectif*

Notre travail visait à investiguer l'influence de la prise de THM sur le risque de mélanome chez les femmes, en explorant le rôle potentiel de l'exposition aux UV et les éventuelles divergences selon les caractéristiques des tumeurs. Comme pour les CO, nous avons analysé pour cet objectif à la fois les données de la cohorte E3N et du consortium européen de cohortes EPIC.

VI.2 THM et mélanome dans E3N

Nous avons exploré les relations entre la prise de THM et le risque de mélanome dans la cohorte E3N. En France, les formulations de THM proposées sont particulièrement variées et cela nous a permis d'explorer l'influence de différentes hormones. Par ailleurs, le rôle potentiel de l'exposition aux UV dans cette relation a été examiné dans une sous-population de la cohorte, grâce aux données de l'enquête E3N-SunExp.

VI.2.1 Matériel et méthodes

VI.2.1.1 Données utilisées

L'utilisation de THM a été recueillie pour la première fois lors du questionnaire envoyé en 1992 (cf. II.1.4.1). La date de début et la durée de chaque épisode de prise de traitements hormonaux tout au long de la vie y étaient demandées, ainsi que les noms des traitements pris. En dehors de cas particuliers¹⁵, nous avons pu déduire à partir des noms de traitements indiqués dans les auto-questionnaires, la voie d'administration des œstrogènes¹⁶, la molécule œstrogénique utilisée, la molécule progestative utilisée et le schéma d'administration des traitements combinés.

Les informations concernant la prise de THM étaient mises à jour dans tous les questionnaires par la suite. Nous avons utilisé toutes les informations renseignées avant la fin de suivi pour retracer un historique complet de l'utilisation de THM des participantes.

Nous avons classé les THM selon qu'ils étaient : 1) œstrogènes seuls (œstradiol, œstrogènes conjugués équins (CEE), ou œstrogène oral inconnu) ; 2) œstrogènes combinés à un progestatif ou un androgène ; 3) œstrogènes à faible potentiel (promestriene ou estriol) ; et 4) tibolone, autre et inconnu.

Nous avons également utilisé une classification plus détaillée parmi les THM combinés selon le type de progestatif : progestérone micronisée, dydrogestérone, dérivés de pregnane (acétate de chlormadinone, acétate de cyprotérone, acétate de médroxyprogestérone (MPA), médrogestone), dérivés de nopregnane (promégestone, demégestone, acétate de nomégestrol) et dérivés de la testostérone (acétate de noréthistérone, acétate d'éthinodiol, lynestrenol et hémihydrate d'œstradiol).

La voie d'administration des œstrogènes était orale, transcutanée ou autre/inconnue. L'utilisation des THM était considérée comme passée si le traitement avait cessé depuis plus d'un an et récente dans le cas contraire.

VI.2.1.2 Population d'étude

À partir de la population de l'étude E3N, nous avons exclu les femmes avec un antécédent de cancer (hors basocellulaire) à l'inclusion (n = 15 563), celles n'étant pas ménopausées en fin de suivi (n = 4 669, dont 28 femmes avec une aménorrhée primaire) et celles perdues de vues depuis le recrutement dans l'étude (n = 349). Nous avons également exclu les femmes qui n'ont pas répondu au questionnaire de 1992 alors

¹⁵ Estreva® contient de l'œstradiol et existe sous deux formes, en comprimés ou en gel. Par conséquent, il n'était pas possible de déterminer la voie d'administration de ce traitement que si la participante ne l'avait pas elle-même précisée. Par ailleurs, Climaston® est une association œstro-progestative destinée à être administrée selon un schéma continu séquentiel ou selon un schéma combiné continu.

¹⁶ La voie d'administration des progestatifs était toujours la voie orale sauf pour Femseptcombi®, administré de manière transdermale.

qu'elles étaient déjà ménopausées en 1990 (n = 2 891), car le questionnaire de 1992 recueillait les informations sur l'exposition aux THM tout au long de la vie, alors que les questionnaires suivants ne demandaient l'information que depuis le dernier questionnaire complété. La population finale pour les analyses était ainsi constituée de 75 523 femmes ménopausées.

Le suivi des participantes débutait au premier questionnaire répondu à partir de 1992 après leur ménopause. La fin de suivi correspondait ensuite à l'âge le plus précoce entre l'âge au diagnostic d'un mélanome ou de tout autre cancer, l'âge lors du dernier questionnaire complété ou l'âge à la fin du suivi complet (en juin 2008).

Des analyses de sensibilité ont été menées avec l'enquête cas-témoin nichée E3N-SunExp pour tester le rôle de l'exposition aux UV par rapport à la prise de THM. Des 5 783 femmes initiales de la population E3N-SunExp, nous n'avons considéré que les cas de mélanome et leurs témoins appariés (n = 1 219) et exclu les femmes non ménopausées (n = 9), laissant un échantillon final de 1 210 femmes pour l'analyse, dont 365 cas et 845 témoins.

Nous avons également analysé les relations entre l'exposition aux UV et l'usage de THM dans la population des témoins de l'enquête E3N-SunExp. Pour cette analyse, nous avons exclu tous les cas de cancers de la peau de la population initiale de l'enquête (n = 1 573) et les femmes non ménopausées (n = 32). L'échantillon final était constitué de 4 178 femmes, dont 74 % avaient déjà pris un THM dans leur vie.

VI.2.1.3 *Analyses statistiques*

La stratégie d'analyse suivie dans cette étude est décrite dans la partie Matériels et méthodes (cf. II.3.3.1) : les modèles étaient simplement stratifiés sur l'année de naissance (Modèle 1), puis ajustés sur les facteurs de risque principaux du mélanome (UV résidentiels, phénotype pigmentaire et antécédents familiaux de cancer de la peau) (Modèle 2). Les résultats présentés dans le texte sont ceux du Modèle 2.

Des analyses de sensibilité ont également été menées en ajoutant séparément au Modèle 2 des ajustements sur la prise d'autres traitements hormonaux, des facteurs anthropométriques, socio-économiques, reproductifs et menstruels et de suivi gynécologique.

L'utilisation de THM était considérée en dépendant du temps, et une catégorie « manquant » a été intégrée à la modélisation lorsqu'un questionnaire était manquant.

Pour les analyses selon les caractéristiques de la tumeur, nous avons utilisé des modèles à risques compétitifs (cf. II.3.2.1.8), excluant les cas de mélanome sans information sur la localisation anatomique (n = 40) pour les analyses par site et les cas sans information sur le type histologique (n = 29) pour les analyses par type.

L'exploration des associations entre l'exposition aux UV et la prise de THM chez les témoins de la population E3N-SunExp a été menée avec des modèles de régression logistique classique pour l'étude de la prise de THM, et polytomique pour l'étude de la prise des différents types de traitements (œstrogènes seuls, œstrogènes à faible potentiel, traitements combinés, traitements multiples, autre vs. aucune prise de THM).

VI.2.2 *Résultats*

VI.2.2.1 *Analyses descriptives*

Parmi les 75 523 femmes incluses, 444 cas incidents de mélanome ont été détectés sur 712 764 femmes-années de suivi, correspondant à un suivi médian de 10,4 années.

VI.2.2.1.1 Caractéristiques générales de la population

Les utilisatrices de THM étaient plus jeunes, plus éduquées et d'un niveau de revenu plus élevé que les non-utilisatrices (**Tableau 23**). Elles avaient également plus de chance d'être en couple, d'avoir des enfants, de déclarer des antécédents de maladies gynécologiques bénignes, des examens gynécologiques et l'utilisation d'autres traitements hormonaux au cours de leur vie (progestatifs seuls en préménopause, CO ou traitements de l'infertilité). Par ailleurs, elles avaient des IMC plus bas et indiquaient plus souvent une consommation de tabac.

Parmi les utilisatrices de THM, les femmes ayant pris des œstrogènes seuls étaient plus jeunes et avaient davantage un âge précoce à la ménarche, une ménopause survenue artificiellement et des antécédents de pathologies gynécologiques bénignes. Cependant, elles rapportaient moins d'examens de frottis que les utilisatrices d'autres types de THM. À l'opposé, les utilisatrices de THM combinés étaient souvent les plus éduquées et celles qui indiquaient les revenus les plus élevés de la cohorte. Ces dernières avaient également plus de chance de déclarer une consommation de tabac. Enfin, les utilisatrices d'œstrogènes à faible potentiel étaient quant à elles plus âgées, moins souvent en couple et plus souvent nullipares que les autres utilisatrices. Elles étaient également plus fréquemment utilisatrices d'autres traitements hormonaux tels que les CO et les progestatifs seuls.

Tableau 23 – Caractéristiques des participantes selon le statut de prise de THM tel qu'il était en fin de suivi, cohorte E3N (n = 71 344)

	Non-utilisatrices de THM (%) n = 19 398	Utilisatrices de THM (%) n = 51 946	Utilisatrices d'œstrogènes seuls (%) n = 3 536	Utilisatrices de THM combinés (%) n = 28 106	Utilisatrices d'œstrogènes à faible potentiel (%) n = 2 047	THM autres ou inconnus (%) n = 5 475	Multiple (%) n = 12 782
Année de naissance							
< 1930	16,0	4,8	6,5	1,8	25,5	3,5	8,1
1930-1934	18,3	11,6	8,6	7,8	33,8	6,1	19,2
1935-1939	15,9	21,5	14,8	20,8	21,5	8,5	30,7
1940-1945	16,5	29,3	26,5	32,8	10,5	26,7	26,6
> 1945	33,3	32,8	43,6	36,8	8,7	55,2	15,4
Niveau d'éducation							
< 12 ans	16,6	11,1	14,2	10,0	14,1	10,4	12,2
12 – 14 ans	52,2	53,4	55,0	52,3	57,5	51,8	55,4
≥ 15 ans	31,2	35,5	30,8	37,7	28,4	37,8	32,4
Salaire (Fr/an)							
< 111 k	12,7	10,5	11,7	10,2	10,0	11,1	10,6
111 - 115 k	25,8	27,3	26,4	27,2	27,8	26,2	28,1
116 - 157 k	19,9	19,7	19,9	18,9	23,6	18,4	21,3
≥ 158 k	24,7	28,1	25,2	29,0	25,5	28,7	27,1
Manquant	16,9	14,4	16,8	14,7	13,1	15,6	12,9
Statut marital¹							
En couple	62,9	71,8	71,3	73,0	65,2	72,7	69,9
Célibataire	9,1	5,5	5,6	5,4	7,8	5,4	5,6
Séparée	11,6	11,8	12,0	12,2	7,1	13,0	11,1
Veuve	16,4	10,9	11,1	9,4	19,8	8,9	13,4
Parité							
Nullipare	13,9	10,9	10,8	10,2	15,3	9,9	12,0
< 3 enfants	54,6	60,4	60,4	62,0	51,8	62,1	57,8
≥ 3 enfants	31,5	28,7	28,8	27,8	32,9	28,0	30,2
Âge à la ménarche							

	Non-utilisatrices de THM (%) n = 19 398	Utilisatrices de THM (%) n = 51 946	Utilisatrices d'œstrogènes seuls (%) n = 3 536	Utilisatrices de THM combinés (%) n = 28 106	Utilisatrices d'œstrogènes à faible potentiel (%) n = 2 047	THM autres ou inconnus (%) n = 5 475	Multiple (%) n = 12 782
< 13 ans	47,1	46,8	52,0	46,7	43,2	46,8	46,1
13 – 14 ans	42,7	44,0	39,7	44,3	45,0	44,4	44,3
≥ 15 ans	10,2	9,2	8,3	9,0	11,8	8,8	9,6
Durée des cycles menstruels							
≤ 24 jours	4,4	4,4	4,2	4,2	4,6	4,0	4,9
25-31 jours	57,1	61,3	57,2	61,9	60,3	60,4	61,5
≥ 32 jours	3,6	3,4	4,1	3,5	3,0	3,5	3,2
Irrégulière	7,0	6,8	7,8	6,3	8,7	5,6	7,9
Inconnue	27,9	24,1	26,7	24,1	23,4	26,5	22,5
Type de ménopause							
Naturelle	92,4	91,2	67,5	96,7	92,3	94,5	84,1
Artificielle	7,6	8,8	32,5	3,3	7,7	5,5	15,9
Antécédents de maladies gynécologiques bénignes¹							
Endométriose	3,1	5,3	12,2	3,6	4,8	3,5	7,8
Kyste ovarien	11,6	15,4	24,0	13,1	13,9	13,1	19,4
Fibrome utérin	21,6	26,6	63,7	19,1	24,0	18,1	36,9
Polype utérin	12,9	17,1	18,2	16,4	18,1	12,3	20,1
Maladie bénigne du sein	29,9	36,9	36,8	37,5	36,4	32,1	37,9
Antécédents de mammographies¹	92,3	99,5	98,7	99,8	98,4	98,6	99,7
Antécédents de frottis¹	95,2	99,3	97,4	99,7	98,8	99,2	99,1
Prise de progestatifs seuls en préménopause¹							
Non	72,4	56,3	61,4	51,1	68,7	59,9	62,6
Oui	27,6	43,7	38,6	48,9	31,3	40,1	37,4
Prise de contraceptifs oraux¹							
Non	53,3	36,0	39,6	31,8	65,7	26,0	43,8
Oui	46,7	64,0	60,4	68,2	34,3	74,0	56,2

Chapitre VI TRAITEMENTS HORMONAUX DE LA MÉNOPAUSE

	Non-utilisatrices de THM (%) n = 19 398	Utilisatrices de THM (%) n = 51 946	Utilisatrices d'œstrogènes seuls (%) n = 3 536	Utilisatrices de THM combinés (%) n = 28 106	Utilisatrices d'œstrogènes à faible potentiel (%) n = 2 047	THM autres ou inconnus (%) n = 5 475	Multiple (%) n = 12 782
Prise de traitement médicamenteux de l'infertilité¹							
Non	96,8	95,8	94,9	95,7	96,7	95,3	96,2
Oui	3,2	4,2	5,1	4,3	3,3	4,7	3,8
Indice de masse corporelle (kg/m²)¹							
< 18,5	3,7	2,9	2,4	2,8	3,3	3,3	3,0
18,5-22,4	32,7	39,9	35,9	41,4	37,2	42,9	37,1
22,5-24	25,7	29,0	26,7	28,8	28,3	27,9	30,8
25-29	27,6	22,9	26,6	22,2	24,9	20,9	24,0
≥ 30	10,4	5,2	8,4	4,8	6,2	5,0	5,1
Taille (cm)							
< 158	26,0	23,3	22,7	22,2	30,4	21,2	25,8
158 - 160	22,0	22,2	21,1	22,4	20,6	22,9	22,0
161 - 164	22,2	23,6	24,0	23,8	22,4	23,4	23,3
≥ 165	29,8	30,9	32,2	31,6	26,6	32,5	28,9
Tabagisme							
Oui	41,8	46,9	45,9	48,0	39,4	49,4	44,9
Non	58,2	53,1	54,0	52,0	60,6	50,6	55,1
Couleur de la peau							
Laitéuse	1,1	1,0	1,4	1,0	0,8	1,1	1,1
Claire	57,6	58,3	58,6	58,3	58,0	58,2	58,1
Mâte	39,5	39,2	38,5	39,3	39,3	39,2	39,3
Brune	1,7	1,4	1,3	1,4	1,9	1,4	1,4
Noire	0,1	0,1	0,2	0	0	0,1	0,1
Couleur des cheveux							
Roux	1,6	1,7	1,6	1,7	1,6	1,5	1,8
Blond	9,7	10,1	9,6	10,2	10,1	10,6	10,0

	Non-utilisatrices de THM (%) n = 19 398	Utilisatrices de THM (%) n = 51 946	Utilisatrices d'œstrogènes seuls (%) n = 3 536	Utilisatrices de THM combinés (%) n = 28 106	Utilisatrices d'œstrogènes à faible potentiel (%) n = 2 047	THM autres ou inconnus (%) n = 5 475	Multiple (%) n = 12 782
Châtain	59,9	60,5	60,2	60,5	58,9	60,0	60,9
Brun	23,7	23,0	23,7	23,0	24,9	22,7	22,6
Noir	5,1	4,7	4,9	4,6	4,5	5,2	4,7
Nombre de nævi							
Beaucoup	9,5	10,8	13,4	10,7	9,3	11,5	10,2
Quelques-uns	38,8	41,9	41,3	42,7	37,7	40,3	41,4
Peu	40,2	38,0	36,4	37,6	39,7	39,3	38,3
Aucun	11,5	9,3	8,9	9,0	13,3	8,9	10,1
Nombre de taches de rousseur							
Beaucoup	4,7	5,2	5,6	5,1	5,2	4,7	5,4
Quelques-unes	27,5	29,1	30,7	28,9	28,7	27,9	29,8
Peu	23,2	24,5	23,7	24,8	24,6	25,2	23,7
Aucune	44,6	41,2	40,0	41,2	41,5	42,2	41,1
Sensibilité de la peau au soleil							
Elevée	27,7	28,1	28,7	27,9	28,8	28,0	28,3
Moyenne	47,4	49,7	48,6	50,5	48,7	49,8	48,5
Faible	24,9	22,2	22,7	21,6	22,5	22,2	23,2
Antécédents familiaux de cancers de la peau²							
Non	99,1	98,9	99,0	98,8	99,0	98,9	98,9
Oui	0,9	1,1	1,0	1,2	1,0	1,1	1,1
Dose UV résidentielle à la naissance (kJ/m²)							
Quartile 1	21,1	21,7	21,2	21,8	19,7	22,7	21,5
Quartile 2	22,3	24,4	23,0	24,7	21,6	24,2	24,9
Quartile 3	22,2	22,1	24,5	21,8	23,5	21,4	22,0
Quartile 4	26,8	23,8	23,3	24,1	25,9	24,9	22,5
Manquant	7,6	8,0	8,0	7,6	9,3	6,8	9,1

Chapitre VI TRAITEMENTS HORMONAUX DE LA MÉNOPAUSE

	Non-utilisatrices de THM (%) n = 19 398	Utilisatrices de THM (%) n = 51 946	Utilisatrices d'œstrogènes seuls (%) n = 3 536	Utilisatrices de THM combinés (%) n = 28 106	Utilisatrices d'œstrogènes à faible potentiel (%) n = 2 047	THM autres ou inconnus (%) n = 5 475	Multiple (%) n = 12 782
Dose UV résidentielle à l'inclusion (kJ/m²)							
< 2,4	20,4	21,7	21,7	22,0	18,3	24,0	20,8
2,4	24,7	29,9	25,5	31,2	23,6	26,2	30,6
2,5 - 2,6	26,0	24,3	29,4	23,2	28,1	25,5	24,1
≥ 2,7	28,9	24,1	23,4	23,6	30,0	24,3	24,5

Cette table n'inclut pas n = 4 179 femmes pour lesquelles le statut de prise de THM était manquant en fin de suivi. Les valeurs décrites sont celles en début de suivi.

¹ À la fin du suivi

² Reporté en 2000.

VI.2.2.1.2 Description de l'utilisation de THM

En fin de suivi, les utilisations de THM étaient principalement des utilisations récentes (74,5 %) (**Tableau 24**). Parmi les utilisatrices, la durée médiane de prise de THM était de 5,3 ans. L'âge médian d'initiation du traitement dans la cohorte était de 52 ans, correspondant à moins d'un an après la ménopause. Une grande proportion d'utilisatrices avaient pris plusieurs types de THM au cours du suivi (41 %), et le type le plus utilisé de manière exclusive était des œstrogènes combinés à de la progestérone micronisée. La voie d'administration principale des œstrogènes était la voie transcutanée (62 %).

Tableau 24 – Description de la prise de THM parmi les utilisatrices, cohorte E3N (n = 51 946)

	Exposition aux THM ¹	
	n	%
Utilisation de THM		
Récente	38 686	74,5
Passée	13 192	25,4
Statut de prise inconnu	68	0,1
Durée de prise² années, moyenne (SD)	5,9 (4,3)	
Délaï depuis la première prise² années, moyenne (SD)	8,5 (5,6)	
Âge à la première prise¹ ans, moyenne (SD)	52,3 (4,4)	
Délaï entre la ménopause et l'initiation du traitement		
< 6 mois	23 406	45,1
6 mois – 2 ans	12 045	23,2
≥ 2 ans	15 106	29,1
Manquant	1 389	2,6
Type de THM (exclusif)		
Œstrogènes seuls	3 536	6,8
CEE	128	0,2
Estradiol	3 215	6,2
Œstrogène autre	70	0,1
Œstrogènes multiples	123	0,2
Traitements combinés	28 106	54,1
Progestérone	6 658	12,8
Dydrogestérone	3 989	7,7
Dérivés de pregnane	3 178	6,1
Chlormadinone acetate	1 639	3,2
Cyprotérone acetate	243	0,5
MPA	80	0,2
Medrogestone	1 062	2,0
Multiples dérivés de pregnane	154	0,3
Dérivés de norpregnane	6 391	12,3
Promégestone	2 764	5,3
Demégestone	72	0,1
Nomegestrol acetate	3 200	6,2
Multiples dérivés norpregnane	355	0,7
Dérivés de nortestostérone	129	0,2
Multiples traitements combinés	7 761	14,9
Œstrogènes à faible potentiel	2 047	3,9

Traitement autre/inconnu	5 475	10,5
Multiples types de traitement	12 782	24,6
Voie d'administration de l'œstrogène (exclusive)		
Orale	4 891	9,4
Transcutanée	32 093	61,8
Autre ou multiple	14 962	28,8

¹ État défini en fin de suivi.

² Il y avait n = 3 051 (5,9 %) données manquantes pour la durée de prise et n = 1 389 (2,7 %) données manquantes pour l'âge à la première utilisation et le délai depuis la première utilisation.

VI.2.2.2 *Prise de THM et risque de mélanome*

VI.2.2.2.1 Analyses principales

Par rapport aux non-utilisatrices, les utilisatrices de THM avaient un risque accru de mélanome, même après ajustement sur les facteurs de risque du mélanome (HR = 1,35 ; IC = 1,07 – 1,71) (**Tableau 25**). Cette association semblait plus forte pour les utilisations passées (HR = 1,55 ; IC = 1,17 - 2,07) que pour les utilisations récentes (HR = 1,26 ; IC = 0,98 - 1,61 ; $P_{\text{homogénéité}} = 0,11$). Les utilisations exclusives de traitements combinés (HR = 1,36 ; IC = 1,05 – 1,77) ou d'œstrogènes seuls (HR = 1,49 ; IC = 0,95 - 2,34) étaient associées de manière similaire au risque de mélanome et nous n'avons pas observé d'hétérogénéité entre les types de THM ($P_{\text{homogénéité}} = 0,13$ entre traitement combiné, œstrogènes seuls, œstrogènes à faible potentiel, multiples types de traitements et traitements autres/inconnus). Parmi les traitements combinés, l'association semblait plus forte avec les formulations contenant des dérivés de norpregnane (HR = 1,59 ; IC = 1,11 - 2,27), bien que les différences entre les traitements contenant des progestatifs ne soient pas statistiquement significatives ($P_{\text{homogénéité}} = 0,68$). En revanche, aucune hétérogénéité n'a été observée entre les différentes voies d'administration des œstrogènes ($P_{\text{homogénéité}} = 0,99$).

Chez les utilisatrices de THM, la durée de prise n'était pas associée au risque de mélanome (HR = 1,00 ; IC = 0,97 - 1,03 par année d'utilisation). Par ailleurs, nous n'avons pas trouvé d'association entre l'âge à la première prise de THM et le risque, mais les femmes ayant initié le traitement peu de temps après la survenue de leur ménopause avaient un risque de mélanome accru (< 6 mois : HR = 1,55 IC = 1,16 - 2,07 ; 6 mois – 2 ans : HR = 1,40 IC = 1,00 – 1,97 ; par rapport à ≥ 2 ans ; $P_{\text{tendance}} = 0,02$).

Tableau 25 – Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de THM et le risque de mélanome, cohorte E3N (n = 75 523)

	Cas ¹	HR (IC 95 %) ²	HR (IC 95 %) ³
Prise de THM			
Aucune	110	Ref	Ref
Oui	334	1,40 (1,11 - 1,76)*	1,35 (1,07 - 1,71)*
Passée	100	1,60 (1,20 - 2,14)*	1,55 (1,17 - 2,07)*
Récente	229	1,30 (1,02 - 1,67)*	1,26 (0,98 - 1,61)
Type de THM			
Aucune utilisation	110	Ref	Ref
Œstrogènes seuls	27	1,57 (1,00 - 2,45)*	1,49 (0,95 - 2,34)
Traitements combinés	169	1,38 (1,07 - 1,79)*	1,36 (1,05 - 1,77)*
Progestérone	33	1,18 (0,79 - 1,76)	1,16 (0,78 - 1,74)
Dydrogestérone	22	1,15 (0,71 - 1,84)	1,13 (0,70 - 1,82)

	Cas ¹	HR (IC 95 %) ²	HR (IC 95 %) ³
Dérivés de pregnane	17	1,34 (0,79 - 2,25)	1,32 (0,78 - 2,23)
Dérivés de norpregnane	49	1,62 (1,13 - 2,31)*	1,59 (1,11 - 2,27)*
Traitements combinés autres ou multiples	48	1,51 (1,06 - 2,15)*	1,48 (1,04 - 2,12)*
Œstrogènes à faible potentiel	10	0,85 (0,44 - 1,63)	0,79 (0,41 - 1,53)
Type autre/inconnu	41	1,87 (1,28 - 2,75)*	1,90 (1,30 - 2,78)*
Multiples types de THM	87	1,37 (1,02 - 1,85)*	1,29 (0,95 - 1,74)
Voie d'administration des œstrogènes			
Aucune utilisation	110	Ref	Ref
Orale	30	1,35 (0,88 - 2,06)	1,32 (0,86 - 2,01)
Transcutanée	213	1,40 (1,10 - 1,80)*	1,35 (1,06 - 1,74)*
Autre ou multiple	91	1,40 (1,05 - 1,87)*	1,36 (1,02 - 1,81)*
Parmi les utilisatrices de THM			
Durée de prise			
Continu (par année)		1,01 (0,98 - 1,04)	1,00 (0,97 - 1,03)
< 2,5 ans	86	Ref	Ref
2,5-5,2 ans	84	1,14 (0,83 - 1,56)	1,14 (0,83 - 1,56)
5,3-8,3 ans	66	1,08 (0,76 - 1,54)	1,07 (0,75 - 1,53)
≥ 8,4 ans	69	1,14 (0,79 - 1,65)	1,11 (0,77 - 1,61)
<i>P-tendance</i>		0,36	0,43
Âge à la première prise			
Continu (par année)		0,99 (0,96 - 1,01)	0,99 (0,96 - 1,02)
< 50 ans	80	Ref	Ref
50-51,9 ans	79	1,02 (0,74 - 1,42)	1,02 (0,73 - 1,41)
52-54,2 ans	76	0,95 (0,67 - 1,33)	0,96 (0,68 - 1,35)
≥ 54,3 ans	80	0,89 (0,62 - 1,27)	0,91 (0,64 - 1,30)
<i>P-tendance</i>		0,54	0,66
Délai entre la ménopause et l'initiation du THM			
Continu (par année)		0,97 (0,93 - 1,00)	0,97 (0,94 - 1,01)
< 6 mois	162	1,61 (1,20 - 2,15)*	1,55 (1,16 - 2,07)*
6 mois – 2 ans	74	1,42 (1,01 - 2,00)*	1,40 (1,00 - 1,97)*
≥ 2 ans	79	Ref	Ref
<i>P-tendance</i>		0,01*	0,02*
Délai depuis la première prise			
Continu (par année)		1,02 (0,99 - 1,05)	1,02 (0,99 - 1,04)
< 4,4 ans	91	Ref	Ref
4,4-7,5 ans	71	1,06 (0,75 - 1,49)	1,06 (0,75 - 1,50)
7,6-11,5 ans	79	1,30 (0,90 - 1,89)	1,30 (0,89 - 1,88)
≥ 11,6 ans	74	1,15 (0,75 - 1,76)	1,11 (0,72 - 1,69)
<i>P-tendance</i>		0,19	0,25

* Résultat significatif au seuil de $\leq 0,05$

¹ La somme ne reflète pas nécessairement les totaux à cause des données manquantes (cf. **Tableau 24**).

² Modèle ajusté sur l'âge et stratifié sur l'année de naissance.

³ Modèle ajusté sur l'âge, stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur la dose UV résidentielle à la naissance et à l'inclusion, le phénotype pigmentaire et les antécédents familiaux de cancers de la peau.

VI.2.2.2.2 Analyses de sensibilité

L'association entre la prise de THM et le risque de mélanome n'était pas modifiée dans les modèles avec des ajouts séparés d'ajustements sur l'utilisation d'autres traitements hormonaux, le type de ménopause, la parité, l'âge à la ménarche, la durée des cycles menstruels, le suivi gynécologique, la taille, l'IMC, le revenu, le statut marital, le niveau d'éducation ou le tabagisme (**Annexe 17**).

VI.2.2.2.3 Analyses d'interaction

Nous n'avons pas non plus observé d'interaction entre la prise de THM et le phénotype pigmentaire, l'utilisation d'autres traitements hormonaux, les antécédents personnels de pathologies gynécologiques bénignes, la taille, le niveau d'éducation, le revenu, le statut en couple ou la profession par rapport au risque de mélanome (**Annexe 18**).

VI.2.2.2.4 Analyses par site et type de tumeur

La prise de THM semblait plus fortement associée aux mélanomes sur lentigo malin (HR = 2,76, IC = 1,30 - 5,86) et aux mélanomes de la tête et du cou (HR = 2,57, IC = 1,16 - 5,68), bien qu'aucune hétérogénéité ne soit détectée entre les types de tumeur ($P_{\text{homogénéité}} = 0,19$) ou entre leurs localisations ($P_{\text{homogénéité}} = 0,69$) (**Tableau 26**).

Tableau 26 – Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de THM et le risque de mélanome, en fonction du type histologique de la tumeur et de sa localisation, cohorte E3N (n = 75 523)

	cas	Non-utilisatrices de THM	Utilisatrices de THM HR (IC 95 %) ¹
Localisation anatomique de la tumeur			
Tronc	67	Ref	1,47 (0,79 - 2,75)
Tête et cou	52	Ref	2,07 (1,01 - 4,26)*
Membres supérieurs	89	Ref	1,21 (0,72 - 2,04)
Membres inférieurs	196	Ref	1,36 (0,96 - 1,92)
<i>P homogénéité entre les sites</i>			0,69
Type histologique de la tumeur²			
SSM	265	Ref	1,42 (1,04 - 1,93)*
NM	11	Ref	0,56 (0,15 - 2,11)
LMM	48	Ref	2,57 (1,16 - 5,86)*
ALM	19	Ref	1,91 (0,59 - 6,16)
Other	72	Ref	0,96 (0,56 - 1,66)
<i>P homogénéité entre les types</i>			0,19

* Résultats significatifs au seuil de $\leq 0,05$

¹ Les modèles à risques compétitifs étaient stratifiés sur l'année de naissance et ajustés sur l'exposition résidentielle aux UV, le phénotype pigmentaire et les antécédents familiaux de cancers de la peau. Nous avons exclu n = 29 cas de mélanome dont le type histologique était manquant pour les analyses par type et n = 40 cas de mélanome dont la localisation anatomique était manquante pour les analyses par site.

² SSM : mélanome à extension superficielle ou *superficial spreading melanoma* ; NM : mélanome nodulaire ou *nodular melanoma* ; LMM : mélanome sur lentigo malin ou *lentigo maligna melanoma* ; ALM : mélanome acro-lentigineux ou *acro-lentiginous melanoma*.

VI.2.2.2.5 Analyses de sensibilité dans E3N-SunExp

Les associations entre la prise de THM et le risque de mélanome dans E3N-SunExp n'étaient pas substantiellement modifiées après ajustement sur l'exposition résidentielle ou récréationnelle aux UV (**Annexe 19**). Cependant, nous avons observé une interaction entre le nombre d'heures d'exposition récréationnelle aux UV et la prise de THM par rapport au risque de mélanome dans les modèles ajustés ($P_{\text{interaction}} = 0,05$), l'association étant nulle parmi les femmes du tercile intermédiaire d'exposition récréationnelle (tercile 1 : OR = 2,14 IC = 0,99 - 4,63, tercile 2 : OR = 1,03 IC = 0,50 - 2,14, tercile 3 : OR = 1,37 IC = 0,67 - 2,82).

VI.2.2.3 Exposition aux UV et prise de THM

En explorant les relations entre l'exposition aux UV et la prise de THM chez les témoins de l'enquête E3N-SunExp, nous avons observé une association positive entre l'utilisation de crème solaire à l'âge adulte et la prise de THM (crème IP 8 : OR = 1,15 IC = 0,99 - 1,35; IP 8-15 : OR = 1,11 IC = 0,96 - 1,27 ; IP 15-30 : OR = 1,20 IC = 1,06 - 1,36 ; IP > 30 : OR = 1,14 IC = 1,01 - 1,28 vs. pas de crème solaire; $P_{\text{tendance}} = 0,03$) (**Annexe 20**). Cependant, les autres paramètres d'exposition aux UV n'étaient pas associés à la prise de THM. Les résultats par type d'hormone utilisée suggéraient que les femmes utilisant des cabines UV avaient plus de chance d'avoir pris des THM combinés exclusivement. Cette association ne se retrouvait pas avec la prise d'œstrogènes seuls ($P_{\text{homogénéité}} = 0,03$ entre la prise d'œstrogènes seuls ou combinés).

VI.2.2.4 *Résumé des résultats*

Au sein de la cohorte prospective E3N, la prise de THM était positivement associée au risque de mélanome, sans différence entre les types de traitement. Parmi les utilisatrices de THM, la durée de prise n'était pas associée au risque de mélanome, mais les femmes ayant initié leur traitement moins de six mois après leur ménopause avaient un risque accru.

Les associations observées entre la prise de THM et le risque de mélanome étaient similaires après ajustement sur l'exposition des femmes aux UV, bien que les utilisatrices de THM aient déclaré plus fréquemment avoir l'usage de crème solaire.

VI.3 THM et mélanome dans EPIC

VI.3.1 Matériel et méthodes

VI.3.1.1 *Données utilisées*

Les données utilisées dans cette étude ont été recueillies par questionnaire par chacun des centres EPIC. Elles incluaient la prise ou non de THM, l'actualité de la prise, l'âge à la première utilisation, la durée d'utilisation et le nom du traitement utilisé lors de l'inclusion. À partir des noms de traitement, le type d'hormone, la voie d'administration de l'œstrogène et le régime de prise des traitements combinés (séquentiel lorsque le progestatif était pris 10-14 jours par mois ou continu) ont pu être déduits.

VI.3.1.2 *Population d'étude*

Seules les participantes sans antécédent de cancer lors du recrutement ont été incluses (n = 491 992). Par ailleurs, seules les femmes ménopausées au recrutement, sans aménorrhée primaire ont été incluses (n = 160 025). Les femmes ménopausées de Suède (n = 14 146) et de Grèce (n = 8 838) n'ont pas été incluses car les informations recueillies sur les THM n'étaient pas complètes. Nous avons également exclu 2 283 femmes pour lesquelles nous n'avions pas d'information sur la prise de THM ou de CO. L'échantillon d'analyse final était ainsi constitué de 134 758 femmes ménopausées.

VI.3.1.3 *Analyses statistiques*

Les analyses évaluant l'influence de la prise de traitements hormonaux sur le risque de mélanome dans la cohorte EPIC ont été réalisées en utilisant des modèles de régression à risques proportionnels de Cox, utilisant l'âge en échelle de temps. Comme décrit précédemment (cf. II.3.3.2), les modèles étaient tout d'abord simplement stratifiés sur le centre et l'âge au recrutement (Modèle 1) puis ajustés sur un ensemble de facteurs disponibles dans chaque centre (Modèle 2) : le niveau d'éducation, des facteurs reproductifs et menstruels, l'utilisation de CO, des facteurs anthropométriques et le statut tabagique.

Des analyses de sensibilité ont été effectuées avec un Modèle 3 ajoutant au Modèle 2 le nombre d'heures d'activité physique en extérieur pendant l'été, utilisé comme approximation de l'exposition récréationnelle aux UV. Enfin, un Modèle 4 a été construit en ajoutant à ce dernier modèle un ajustement sur le statut marital. Ces deux covariables considérées en analyses de sensibilités n'étant pas disponibles dans tous les centres, la population d'étude pour les analyses de sensibilité était restreinte à 92 489 femmes, après exclusion des participantes de Norvège, Danemark et Espagne.

Nous avons également testé les interactions potentielles entre la prise de traitement hormonaux et le niveau d'éducation, le statut marital, le nombre d'heures d'activité physique en extérieur pendant l'été et la taille, sur le risque de mélanome.

Par ailleurs, dans l'éventualité d'un biais de causalité inverse, nous avons effectué des analyses de sensibilité en excluant les cas de mélanome diagnostiqués lors de la première année de suivi (n = 45).

Les analyses ont été reproduites séparément au sein de chaque pays, en utilisant des modèles toujours stratifiés sur le centre et l'âge au recrutement.

Enfin, la relation entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome a été analysée selon le type histologique et la localisation de la tumeur avec des modèles à risques compétitifs et l'approche causes-spécifiques.

VI.3.2 Résultats

Parmi les 134 758 femmes ménopausées de l'étude, 770 cas de mélanomes incidents ont été diagnostiqués, dont 94 *in situ*.

VI.3.2.1 Analyses descriptives

VI.3.2.1.1 Caractéristiques des participantes

Dans le **Tableau 27** se trouve le descriptif des femmes ménopausées incluses pour l'étude des THM. Leurs caractéristiques sont variables selon les pays, selon des tendances similaires à celles décrites pour les femmes à la fois ménopausées et préménopausées incluses dans l'étude de la prise de CO (cf. III.3.2.1.1).

VI.3.2.1.2 Description de la prise de THM

L'exposition aux THM est variable entre les pays de la cohorte EPIC. Si la majorité des femmes en France, en Allemagne et en Norvège ont pris des THM, l'utilisation concernait moins d'un tiers des femmes en Italie, Espagne et Pays-Bas (**Tableau 28**). Par ailleurs, parmi les utilisatrices de THM au recrutement, les traitements combinés étaient plus fréquents en France et en Norvège que dans les autres pays. Concernant le type de progestatif utilisé dans les traitements combinés, il s'agissait majoritairement de dérivés de la progestérone en France, et de dérivés de la testostérone en Espagne et en Italie.

Tableau 27 - Caractéristiques générales des participantes, par pays, cohorte EPIC (n = 134 758)

	Tous pays (%) n = 134 988	France (%) n = 31 516	Italie (%) n = 14 179	Espagne (%) n = 9 355	Royaume-Uni (%) n = 21 850	Pays-Bas (%) n = 13 657	Allemagne (%) n = 11 287	Danemark (%) n = 22 427	Norvège (%) n = 10 487
Recrutement									
Âge moyen au recrutement (SD)	58,1 (6,0)	58,2 (5,3)	57,3 (5,2)	56,9 (5,1)	61,2 (8,4)	59,3 (5,4)	58,0 (4,8)	58,0 (4,1)	52,1 (2,8)
Période de recrutement	1992-2000	1993-1997	1993-1998	1992-1996	1993-2000	1993-1997	1994-1998	1993-1997	1998
Durée moyenne de suivi (SD)	13,6 (3,9)	12,6 (3,5)	14,0 (3,3)	15,8 (3,3)	14,4 (4,2)	13,9 (3,7)	10,2 (3,2)	14,9 (4,1)	13,1 (2,8)
Cas de mélanome incidents	770	165	44	27	144	111	44	162	73
Niveau d'éducation									
Nul/primaire	33,61	14,38	63,23	89,29	21,61	26,16	37,61	34,23	30,81
École technique ou professionnelle	21,76	-	9,28	2,19	24,72	30,33	38,42	45,20	36,15
Niveau secondaire	22,52	51,56	17,86	2,61	7,56	29,82	5,94	11,09	23,30
Niveau supérieur (incl. diplôme d'université)	16,54	29,64	9,51	4,90	19,01	13,44	18,01	9,35	9,75
Manquant	5,56	4,43	0,12	1,02	27,11	0,25	0,02	0,13	-
Statut marital									
Célibataire	7,11	18,83	6,31	-	5,49	6,31	6,15	-	-
En couple	57,25	76,80	77,12	-	69,91	74,57	72,03	-	80,32
Divorcée ou séparée	3,91	-	4,51	-	10,25	7,73	11,83	-	-
Veuve	5,42	-	11,11	-	13,99	11,31	9,99	-	-
Manquant	26,30	4,37	0,96	100,00	0,36	0,07	-	100,00	19,68
Âge à la ménarche (ans)									
≤ 12	33,31	39,91	44,75	34,56	36,31	29,41	26,78	21,86	27,17
13-14	46,43	46,86	44,26	44,84	43,79	44,54	48,61	47,62	52,51
≥ 15	18,62	12,63	10,97	20,46	16,35	24,11	24,56	27,03	18,56
Manquant	1,65	0,60	0,02	0,14	3,55	1,94	0,04	3,49	1,76
Durée des cycles menstruels (jours)									
< 30	13,85	7,39	14,56	26,42	15,84	19,95	10,48	15,41	9,25
30-33	18,58	10,96	22,12	27,03	17,78	20,13	26,54	20,89	15,33
34-36	19,32	14,36	27,97	22,97	18,20	20,21	22,21	21,88	11,83

	Tous pays (%) n = 134 988	France (%) n = 31 516	Italie (%) n = 14 179	Espagne (%) n = 9 355	Royaume-Uni (%) n = 21 850	Pays-Bas (%) n = 13 657	Allemagne (%) n = 11 287	Danemark (%) n = 22 427	Norvège (%) n = 10 487
≥ 37	19,54	19,26	29,85	18,47	20,16	17,27	21,59	20,52	4,67
Manquant	28,72	48,03	5,50	5,10	28,01	22,44	19,17	21,30	58,91
Nombre de grossesses à terme									
Aucune	11,76	10,32	13,22	11,16	13,96	13,05	13,35	11,82	6,54
1	14,56	14,84	20,57	7,60	13,54	6,68	24,63	15,12	12,22
2	37,93	36,21	41,16	26,76	38,91	28,28	39,19	44,04	44,79
≥ 3	32,06	31,35	25,03	53,63	32,26	37,18	22,63	28,73	34,65
Utilisation d'hormones exogènes									
CO	45,90	42,65	25,62	21,8	41,96	58,97	65,49	54,50	56,29
THM	45,72	59,34	25,34	19,00	40,43	26,34	60,10	49,55	68,75
Prise CO/THM									
Non/Non	34,49	27,79	58,64	65,47	42,51	32,93	18,58	25,22	16,63
Oui/Non	19,79	12,87	16,02	15,53	17,07	40,73	21,33	25,24	14,62
Non/Oui	19,61	29,55	15,74	12,73	15,53	8,10	15,93	20,29	27,08
Oui/Oui	26,11	29,78	9,60	6,26	24,89	18,24	44,17	29,26	41,67
Taille									
< 157	23,19	23,55	44,38	61,60	22,93	11,75	19,85	11,20	3,79
157 - 160	26,81	32,39	28,85	24,68	29,65	22,6	27,48	23,53	15,04
161 - 165	24,06	24,69	17,57	10,36	24,25	27,90	27,49	27,77	26,15
≥ 166	25,95	19,37	9,20	3,36	23,17	37,75	25,17	37,5	55,03
IMC (kg/m²)									
< 18,5	1,69	3,45	1,03	0,02	1,46	1,35	0,60	1,36	1,62
18,5-24	50,87	70,09	39,81	14,36	51,32	46,84	39,11	49,68	60,21
25-29	33,15	21,34	41,62	42,94	34,64	38,27	38,79	34,74	29,17
≥ 30	14,28	5,11	17,54	42,68	12,59	13,53	21,50	14,22	9,00
Tabagisme à l'inclusion									
Non fumeuse	57,70	70,53	59,69	88,85	56,75	44,02	65,54	42,02	33,57
Ancienne fumeuse	22,74	16,85	17,41	4,25	32,63	32,72	21,11	25,05	27,4

Chapitre VI TRAITEMENTS HORMONAUX DE LA MÉNOPAUSE

	Tous pays (%) n = 134 988	France (%) n = 31 516	Italie (%) n = 14 179	Espagne (%) n = 9 355	Royaume-Uni (%) n = 21 850	Pays-Bas (%) n = 13 657	Allemagne (%) n = 11 287	Danemark (%) n = 22 427	Norvège (%) n = 10 487
Fumeuse actuelle	17,68	7,37	22,91	6,86	9,57	23,22	13,25	32,71	33,57
Manquant	1,87	5,25		0,03	1,05	0,04	0,10	0,22	5,47
Activité physique en extérieur pendant l'été (heures/semaine)									
< 10	40,18	48,03	61,99	67,04	24,83	30,37	27,86	50,06	-
≥ 10	43,49	42,78	25,93	32,96	49,35	63,56	71,23	48,42	-
Manquant	16,33	9,18	12,09	-	25,82	6,07	0,90	1,52	100

Tableau 28 - Description de la prise de THM à l'inclusion parmi les utilisatrices, cohorte EPIC (n = 61 606)

	Tous pays	France	Italie	Espagne	Royaume- Uni	Pays-Bas	Allemagne	Danemark	Norvège
Utilisatrices de THM	n = 61 606	n = 18 701	n = 3 593	n = 1 777	n = 8 833	n = 3 597	n = 6 783	n = 11 112	n = 7 210
Statut de prise (%)									
Actuelle	66,77	62,57	47,31	55,26	69,42	51,38	77,69	66,12	85,40
Passée	30,57	31,76	50,82	44,74	26,88	46,04	22,29	33,53	13,95
Inconnue	2,65	5,67	1,86	-	3,70	2,59	0,01	0,35	0,65
Âge moyen de première prise (SD)	49,7 (5,3)	51,7 (4,9)	48,4 (5,4)	48,4 (4,6)	50,0 (6,3)	48,7 (5,9)	50,0 (4,1)	48,4 (5,1)	47,1 (4,0)
Durée moyenne de prise (SD)	4,1 (4,0)	3,6 (3,3)	2,2 (2,7)	1,8 (2,3)	4,1 (3,8)	4,2 (4,2)	4,4 (3,4)	6,0 (5,4)	3,6 (3,0)
Durée moyenne de prise (%)									
< 1 ans	26,26	24,89	46,06	57,29	27,24	33,31	10,48	24,84	24,60
2-3 ans	23,63	29,04	20,99	27,01	24,93	23,49	13,34	18,01	26,93
4-5 ans	14,58	14,73	10,46	7,26	17,25	14,01	11,19	13,22	20,31
6-10 ans	15,87	14,42	5,93	4,05	17,68	15,21	13,62	24,06	15,09
≥ 11 ans	6,55	3,84	1,59	1,35	6,14	8,28	2,58	18,21	2,70
Manquante	13,12	13,08	14,97	3,04	6,76	5,70	48,78	1,66	10,36
Chez les utilisatrices actuelles de THM	n=41 137	n=11 701	n=1 700	n=982	n=6 132	n=1 848	n=5 270	n=7 347	n=6 157
Type de THM (%)									
Œstrogènes seuls	21,81	12,38	30,82	30,86	29,62	39,61	25,12	25,90	14,99
THM combinés	64,57	87,04	32,41	46,03	51,13	20,67	59,43	51,82	79,88
Tibolone	2,54	-	6,41	-	7,75	7,03	0,04	4,49	-
Inconnu	11,08	0,58	30,35	23,12	11,51	32,68	15,41	17,79	5,13
Chez les utilisatrices actuelles d'œstrogènes seuls	n=8 973	n=1 448	n=524	n=303	n=1 816	n=732	n=1 324	n=1 903	n=923
Type d'œstrogène (%)									
Estradiol	61,58	60,64	71,18	50,17	43,83	60,52	37,39	82,24	89,27
Œstrogène conjugué équin (CEE)	21,60	3,66	8,59	7,26	47,36	28,96	55,06	0,89	-
Œstrogène à faible potentiel	11,27	34,05	20,23	-	4,85	7,65	6,12	4,89	10,18

Chapitre VI TRAITEMENTS HORMONAUX DE LA MÉNOPAUSE

	Tous pays	France	Italie	Espagne	Royaume- Uni	Pays-Bas	Allemagne	Danemark	Norvège
Autre/inconnu	5,55	1,66	-	42,57	3,96	2,87	1,44	11,98	0,54
Voie d'administration (%)									
Orale	40,08	9,81	6,11	10,89	48,95	38,66	53,47	57,23	45,50
Cutanée	30,22	55,39	14,12	64,36	23,79	37,16	21,53	16,29	37,05
Crème	8,78	33,84	4,01	5,28	3,47	0,27	0,08	10,25	-
Patch	21,44	21,55	10,11	59,08	20,32	36,89	21,45	6,04	37,05
Autre/inconnue ¹	29,70	34,81	79,77	24,75	27,26	24,18	25,00	26,48	17,44
Chez les utilisatrices actuelles de THM combinés	n=26 562	n=10 185	n=551	n=452	n=3 135	n=382	n=3 132	n=3 807	n=4 918
Type de progestatif (%)									
Progestérone micronisée	9,36	24,17	2,18	1,11	0,03	0,79	0,06	-	-
Dérivé de la progestérone	35,66	68,71	83,85	78,98	5,33	30,10	19,57	19,02	0,73
Dydrogestérone	8,78	21,01	18,15	-	0,93	15,45	0,13	-	-
Acétate de médroxyprogestérone (MPA)	7,75	5,13	47,19	77,43	4,40	4,19	5,27	15,02	0,73
Médrogestone	3,38	4,33	11,25	-	-	10,47	11,33	-	-
Acétate de chlormadinone	2,8	6,66	-	-	-	-	2,14	-	-
Acétate de nomegestrol	6,42	16,3	7,26	1,11	-	-	-	-	-
Promégestone	5,24	13,64	-	0,44	-	-	-	-	-
Acétate de cyprotérone	1,29	1,65	-	-	-	-	0,7	3,99	-
Dérivés de la testostérone	53,47	4,33	13,97	-	94,64	65,97	79,89	80,98	99,27
Noréthindrone	38,62	4,15	13,79	-	31,32	45,29	38,63	71,37	95,1
Norgestimate	9,65	-	-	-	54,16	20,68	6,86	9,61	4,17
Levonorgestrel	5,21	0,18	0,18	-	9,15	-	34,39	-	-
Autre/inconnu	1,51	2,79	-	19,91	-	3,14	0,48	-	-
Régime de prise (%)									
Séquentiel	44,38	7,06	18,51	2,88	89,82	68,06	69,28	70,92	61,18
Fixe - continu	15,45	2,12	0,73		8,23	7,59	24,43	25,09	38,19
Autre/inconnu	40,16	90,82	80,76	97,12	1,95	24,35	6,29	3,99	0,63

¹ Inclut les œstrogènes à faible potentiel

VI.3.2.2 *Analyses statistiques*

VI.3.2.2.1 Analyses principales

Nous avons observé une modeste association positive entre la prise de THM et le risque de mélanome (HR = 1,14 ; IC 95 % = 0,97 - 1,35 dans le Modèle 2) (**Tableau 29**). Cependant nous n'avons pas trouvé d'association entre la durée de prise de THM ou l'âge d'initiation du traitement et le risque de mélanome.

En distinguant les différents types de THM, l'œstradiol était positivement associé au risque de mélanome (HR = 1,53 ; IC 95 % = 1,11 - 2,11), sans pour autant qu'il n'y ait d'hétérogénéité entre les types d'œstrogène ($P_{\text{homogénéité}} = 0,18$). Les œstrogènes seuls administrés sous forme de crème étaient également associés à un risque accru de mélanome (HR = 2,20 ; IC 95 % = 1,12 - 4,29). Par ailleurs, bien que nous n'ayons pas d'hétérogénéité entre les types de progestatifs ($P_{\text{homogénéité}} = 0,16$), la prise de THM combinés contenant de la promegestone étaient positivement associée au risque de mélanome (HR = 2,57 ; IC 95 % = 1,44 - 4,60). Aucun des régimes de prise des THM combinés (séquentiel ou fixe-continu) n'étaient associés au risque de mélanome.

Tableau 29 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de THM et le risque de mélanome, cohorte EPIC (n = 134 758)

	Cas	Modèle 1 HR (IC 95 %) ¹	Modèle 2 HR (IC 95 %) ²
Utilisation de THM			
Non	407	Ref	Ref
Oui	363	1,08 (0,93 - 1,27)	1,14 (0,97 - 1,35)
Statut de prise			
Aucune prise de THM	407	Ref	Ref
Prise actuelle	244	1,10 (0,92 - 1,31)	1,18 (0,98 - 1,43)
Prise passée	108	1,04 (0,84 - 1,29)	1,07 (0,86 - 1,34)
Inconnu	11	1,34 (0,73 - 2,47)	1,36 (0,72 - 2,59)
Durée de prise de THM³			
Aucune prise de THM	407	Ref	Ref
≤ 5 ans	228	1,06 (0,89 - 1,26)	1,12 (0,93 - 1,34)
> 5 ans	79	1,00 (0,78 - 1,28)	1,05 (0,80 - 1,36)
<i>P-tendance</i>		0,88	0,42
Durée de prise chez les utilisatrices³			
Continue		1,01 (0,98 - 1,04)	1,01 (0,98 - 1,05)
< 1 an	79	Ref	Ref
2-3 ans	86	1,18 (0,87 - 1,61)	1,19 (0,87 - 1,63)
4-5 ans	63	1,35 (0,97 - 1,90)	1,39 (0,99 - 1,96)
6-10 ans	54	1,08 (0,76 - 1,54)	1,09 (0,76 - 1,57)
≥ 11 ans	25	1,20 (0,75 - 1,94)	1,23 (0,76 - 2,01)
<i>P-tendance</i>		0,33	0,24
Âge à la première prise chez les utilisatrices³			
Continu		0,99 (0,97 - 1,02)	0,99 (0,97 - 1,02)
≤ 50 ans	197	Ref	Ref
51-52 ans	26	0,93 (0,61 - 1,43)	0,94 (0,62 - 1,45)
52-55 ans	71	0,99 (0,73 - 1,33)	0,97 (0,71 - 1,32)
≥ 55 ans	46	0,78 (0,54 - 1,14)	0,81 (0,55 - 1,19)

Chapitre VI TRAITEMENTS HORMONAUX DE LA MÉNOPAUSE

<i>P-tendance</i>		0,51	0,55
Type de THM actuellement utilisé⁴			
Aucun THM	407	Ref	Ref
Œstrogènes seuls			
Estradiol	59	1,17 (0,89 - 1,55)	1,24 (0,93 - 1,64)
CEE	45	1,44 (1,05 - 1,97)*	1,53 (1,11 - 2,11)*
Faible potentiel	8	0,76 (0,37 - 1,55)	0,81 (0,39 - 1,65)
Œstrogène autre/inconnu	4	0,72 (0,27 - 1,93)	0,74 (0,27 - 1,99)
Œstrogènes combinés à un progestatif	2	0,69 (0,17 - 2,77)	0,70 (0,17 - 2,83)
Progestérone micronisée	155	1,09 (0,89 - 1,35)	1,18 (0,94 - 1,48)
Dérivé de la progestérone	17	1,49 (0,88 - 2,51)	1,46 (0,85 - 2,51)
Dydrogesterone	50	1,13 (0,81 - 1,56)	1,21 (0,86 - 1,71)
MPA	9	0,80 (0,41 - 1,60)	0,77 (0,37 - 1,59)
Médrogestone	12	1,24 (0,69 - 2,22)	1,41 (0,78 - 2,57)
Acétate de chlormadinone	2	0,46 (0,11 - 1,86)	0,48 (0,12 - 1,95)
Acétate de nomegestrol	6	1,89 (0,82 - 4,35)	2,03 (0,88 - 4,69)
Promégestone	5	0,63 (0,26 - 1,57)	0,70 (0,28 - 1,75)
Acétate de cyprotérone	14	2,34 (1,32 - 4,15)*	2,57 (1,44 - 4,60)*
Dérivé de la testostérone	2	1,13 (0,28 - 4,57)	1,31 (0,32 - 5,34)
Noréthindrone	86	1,02 (0,78 - 1,33)	1,11 (0,84 - 1,48)
Norgestimate	61	0,96 (0,71 - 1,31)	1,05 (0,76 - 1,44)
Levonorgestrel	18	1,22 (0,74 - 2,01)	1,38 (0,82 - 2,31)
Progestatif autre/inconnu	7	1,08 (0,47 - 2,48)	1,22 (0,53 - 2,82)
THM de type autre/inconnu ⁵	2	1,12 (0,27 - 4,55)	1,20 (0,29 - 4,93)
THM de type autre/inconnu ⁵	30	0,96 (0,66 - 1,40)	1,04 (0,71 - 1,53)
Voie d'administration^{4,6}			
Aucun THM	407	Ref	Ref
Orale	29	1,38 (0,94 - 2,03)	1,46 (0,99 - 2,16)
Cutanée	17	1,16 (0,71 - 1,89)	1,25 (0,76 - 2,04)
Crème	9	2,11 (1,08 - 4,12)*	2,20 (1,12 - 4,29)*
Patch	8	0,77 (0,38 - 1,56)	0,84 (0,41 - 1,70)
Autre/inconnue	13	0,88 (0,50 - 1,53)	0,91 (0,52 - 1,59)
Régime de prise^{4,7}			
Aucun THM	407	Ref	Ref
Séquentiel	69	1,00 (0,75 - 1,32)	1,12 (0,82 - 1,53)
Fixe - continu	22	0,86 (0,55 - 1,36)	0,88 (0,55 - 1,41)
Inconnu	64	1,36 (0,99 - 1,87)	1,43 (1,03 - 1,99)*

* Résultat significatif au seuil de $\leq 0,05$

¹ Modèle 1 : modèle stratifié sur le centre et l'âge au recrutement.

² Modèle 2 : modèle 1 avec ajout d'ajustements sur le niveau d'éducation, l'âge à la ménarche, la durée des cycles menstruels, le nombre de grossesses à terme, la prise de CO, la taille, l'IMC et le tabagisme.

³ La somme ne reflète pas nécessairement les totaux à cause des données manquantes : il y avait 8 080 (13,1 %) valeurs manquantes pour la durée de prise et 3 036 (5,0 %) pour l'âge à la première prise.

⁴ Ajusté sur les utilisations passées.

⁵ Inclut la tibolone.

⁶ La voie d'administration concerne les œstrogènes seuls et ces analyses étaient additionnellement ajustées pour l'utilisation d'autres types de THM.

⁷ Les régimes de prise concernent les THM combinés et ces analyses étaient additionnellement ajustées sur l'utilisation d'autres types de THM.

VI.3.2.2.2 Analyses de sensibilité

Dans les analyses de sensibilité sur échantillon restreint (n = 92 489 femmes), les associations entre la prise de THM et le risque de mélanome étaient plus fortes et statistiquement significatives (HR = 1,32 ; IC 95 % = 1,08 - 1,62 dans le Modèle 2). Cette relation restait stable après ajustement sur le statut marital et le nombre d'heures d'activité physique en extérieur pendant l'été (**Tableau 30**).

On peut également noter que dans les analyses de sensibilité, la relation semblait plus forte avec de longues durées de prise de THM (HR = 1,32 ; IC 95 % = 0,94 - 1,85 pour une utilisation > 5 ans vs. aucune utilisation dans le Modèle 2), la prise de THM contenant du noréthindrone (HR = 1,88 ; IC = 1,16 - 3,06) et le régime séquentiel de prise (HR = 1,61 ; IC = 1,08 - 2,42).

Les résultats n'étaient pas substantiellement modifiés après exclusion des cas diagnostiqués dans la première année de suivi (HR = 1,12 ; IC = 0,95 - 1,33).

Tableau 30 - Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses de sensibilité sur l'association entre la prise de THM et le risque de mélanome, cohorte EPIC (n = 92 489)

	Cas	Modèle 1 HR (IC 95 %) ^{1,2}	Modèle 2 HR (IC 95 %) ^{1,3}	Modèle 3 HR (IC 95 %) ^{1,4}	Modèle 4 HR (IC 95 %) ^{1,5}
Utilisation de THM					
Non	267	Ref	Ref	Ref	Ref
Oui	241	1,27 (1,04 - 1,54)*	1,32 (1,08 - 1,62)*	1,33 (1,08 - 1,63)*	1,32 (1,07 - 1,62)*
Statut de prise					
Aucune prise de THM	267	Ref	Ref	Ref	Ref
Prise actuelle	147	1,22 (0,97 - 1,54)	1,29 (1,01 - 1,65)*	1,30 (1,02 - 1,65)*	1,29 (1,01 - 1,64)*
Prise passée	84	1,31 (1,02 - 1,69)*	1,35 (1,04 - 1,75)*	1,35 (1,05 - 1,75)*	1,35 (1,04 - 1,74)*
Inconnu	10	1,42 (0,75 - 2,71)	1,43 (0,72 - 2,82)	1,43 (0,73 - 2,83)	1,42 (0,72 - 2,81)
Durée de prise de THM ⁶					
Aucune prise de THM	267	Ref	Ref	Ref	Ref
≤ 5 ans	146	1,18 (0,94 - 1,47)	1,24 (0,99 - 1,56)	1,24 (0,99 - 1,57)	1,24 (0,98 - 1,56)
> 5 ans	46	1,28 (0,92 - 1,77)	1,32 (0,94 - 1,85)	1,32 (0,94 - 1,85)	1,31 (0,93 - 1,84)
<i>P-tendance</i>		0,08	0,05*	0,04*	0,05*
Durée de prise chez les utilisatrices ⁶					
Continue (par année)		1,01 (0,97 - 1,05)	1,02 (0,98 - 1,06)	1,02 (0,98 - 1,06)	1,02 (0,98 - 1,06)
< 1 an	56	Ref	Ref	Ref	Ref
2-3 ans	56	1,03 (0,71 - 1,50)	1,04 (0,71 - 1,52)	1,04 (0,71 - 1,52)	1,03 (0,70 - 1,51)
4-5 ans	34	1,06 (0,69 - 1,63)	1,09 (0,70 - 1,70)	1,09 (0,70 - 1,69)	1,08 (0,69 - 1,68)
6-10 ans	36	1,14 (0,74 - 1,75)	1,16 (0,74 - 1,81)	1,16 (0,74 - 1,81)	1,14 (0,73 - 1,77)
≥ 11 ans	10	1,01 (0,51 - 2,02)	1,05 (0,52 - 2,13)	1,06 (0,53 - 2,15)	1,05 (0,52 - 2,11)
<i>P-tendance</i>		0,57	0,45	0,45	0,49
Âge à la première prise chez les utilisatrices ⁶					
Continu (par année)		0,99 (0,96 - 1,02)	0,99 (0,95 - 1,02)	0,99 (0,95 - 1,02)	0,99 (0,95 - 1,02)
≤ 50 ans	116	Ref	Ref	Ref	Ref
51-52 ans	19	1,00 (0,60 - 1,66)	1,00 (0,60 - 1,67)	1,01 (0,60 - 1,68)	1,00 (0,60 - 1,67)
52-55 ans	50	0,94 (0,65 - 1,36)	0,92 (0,63 - 1,35)	0,92 (0,63 - 1,35)	0,92 (0,62 - 1,34)

	Cas	Modèle 1 HR (IC 95 %) ^{1,2}	Modèle 2 HR (IC 95 %) ^{1,3}	Modèle 3 HR (IC 95 %) ^{1,4}	Modèle 4 HR (IC 95 %) ^{1,5}
≥ 55 ans	40	0,78 (0,51 - 1,19)	0,80 (0,52 - 1,24)	0,81 (0,52 - 1,25)	0,81 (0,52 - 1,25)
<i>P-tendance</i>		0,45	0,49	0,48	0,48
Type de THM actuellement utilisé ⁷					
Aucun THM	267	Ref	Ref	Ref	Ref
<u>Œstrogènes seuls</u>	28	1,00 (0,67 - 1,49)	1,06 (0,71 - 1,58)	1,06 (0,71 - 1,59)	1,06 (0,71 - 1,58)
Estradiol	18	1,32 (0,81 - 2,14)	1,41 (0,86 - 2,30)	1,42 (0,87 - 2,31)	1,42 (0,87 - 2,31)
CEE	8	0,83 (0,41 - 1,70)	0,88 (0,43 - 1,81)	0,88 (0,43 - 1,81)	0,88 (0,43 - 1,81)
Faible potentiel	2	0,52 (0,13 - 2,09)	0,53 (0,13 - 2,15)	0,53 (0,13 - 2,16)	0,53 (0,13 - 2,13)
Œstrogène autre/inconnu	0	-	-	-	-
<u>Œstrogènes combinés à un progestatif</u>	103	1,38 (1,06 - 1,80)*	1,47 (1,11 - 1,95)*	1,47 (1,11 - 1,95)*	1,47 (1,10 - 1,94)*
Progestérone micronisée	17	1,60 (0,95 - 2,71)	1,56 (0,91 - 2,69)	1,56 (0,91 - 2,69)	1,56 (0,90 - 2,68)
Dérivé de la progestérone	43	1,22 (0,85 - 1,76)	1,30 (0,89 - 1,91)	1,31 (0,89 - 1,91)	1,30 (0,89 - 1,90)
Dydrogesterone	9	0,87 (0,44 - 1,73)	0,83 (0,40 - 1,72)	0,82 (0,40 - 1,71)	0,82 (0,39 - 1,70)
MPA	6	1,50 (0,66 - 3,42)	1,71 (0,74 - 3,94)	1,71 (0,74 - 3,94)	1,70 (0,74 - 3,92)
Médrogestone	2	0,50 (0,12 - 2,03)	0,53 (0,13 - 2,17)	0,54 (0,13 - 2,18)	0,54 (0,13 - 2,18)
Acétate de chlormadinone	6	2,06 (0,89 - 4,76)	2,23 (0,96 - 5,19)	2,23 (0,96 - 5,20)	2,23 (0,96 - 5,18)
Acétate de nomegestrol	5	0,69 (0,28 - 1,71)	0,77 (0,31 - 1,92)	0,77 (0,31 - 1,93)	0,77 (0,31 - 1,92)
Promégestone	14	2,54 (1,43 - 4,53)*	2,81 (1,56 - 5,06)*	2,82 (1,56 - 5,07)*	2,79 (1,55 - 5,03)*
Acétate de cyprotérone	1	1,37 (0,19 - 9,94)	1,64 (0,23 - 11,94)	1,66 (0,23 - 12,06)	1,67 (0,23 - 12,19)
Dérivé de la testostérone	42	1,53 (1,05 - 2,23)*	1,66 (1,11 - 2,46)*	1,67 (1,12 - 2,48)*	1,66 (1,12 - 2,47)*
Noréthindrone	22	1,78 (1,12 - 2,83)*	1,88 (1,16 - 3,06)*	1,89 (1,17 - 3,07)*	1,89 (1,16 - 3,06)*
Norgestimate	13	1,30 (0,71 - 2,37)	1,47 (0,79 - 2,72)	1,48 (0,80 - 2,74)	1,48 (0,80 - 2,74)
Levonorgestrel	7	1,23 (0,53 - 2,83)	1,39 (0,59 - 3,24)	1,40 (0,60 - 3,26)	1,39 (0,60 - 3,25)
Progestatif autre/inconnu	1	0,71 (0,10 - 5,06)	0,76 (0,11 - 5,50)	0,76 (0,11 - 5,50)	0,76 (0,10 - 5,47)
<u>THM de type autre/inconnu ⁷</u>	16	0,94 (0,56 - 1,57)	1,02 (0,60 - 1,72)	1,02 (0,60 - 1,72)	1,00 (0,59 - 1,69)
Voie d'administration ^{7,9}					
Aucun THM	267	Ref	Ref	Ref	Ref
Orale	10	1,00 (0,53 - 1,90)	1,07 (0,56 - 2,04)	1,07 (0,56 - 2,05)	1,06 (0,56 - 2,03)
Cutanée	12	1,37 (0,76 - 2,46)	1,49 (0,83 - 2,68)	1,49 (0,83 - 2,69)	1,49 (0,83 - 2,69)

Chapitre VI TRAITEMENTS HORMONAUX DE LA MÉNOPAUSE

	Cas	Modèle 1 HR (IC 95 %) ^{1,2}	Modèle 2 HR (IC 95 %) ^{1,3}	Modèle 3 HR (IC 95 %) ^{1,4}	Modèle 4 HR (IC 95 %) ^{1,5}
Crème	5	1,90 (0,77 - 4,66)	2,01 (0,82 - 4,96)	2,05 (0,83 - 5,04)	2,05 (0,83 - 5,04)
Patch	7	1,14 (0,54 - 2,44)	1,25 (0,59 - 2,68)	1,25 (0,58 - 2,67)	1,25 (0,58 - 2,67)
Autre/inconnue	6	0,64 (0,29 - 1,45)	0,66 (0,29 - 1,49)	0,66 (0,29 - 1,50)	0,66 (0,29 - 1,50)
Régime de prise ^{7,10}					
Aucun THM	267	Ref	Ref	Ref	Ref
Séquentiel	39	1,42 (0,96 - 2,10)	1,61 (1,08 - 2,42)*	1,62 (1,08 - 2,44)*	1,62 (1,08 - 2,43)*
Fixe - continu	7	1,45 (0,67 - 3,14)	1,31 (0,57 - 3,01)	1,30 (0,57 - 3,01)	1,31 (0,57 - 3,01)
Inconnu	57	1,35 (0,96 - 1,89)	1,40 (0,98 - 1,99)	1,40 (0,98 - 2,00)	1,39 (0,98 - 1,99)

* Résultat significatif au seuil de $\leq 0,05$.

¹ Les participantes issues de la Norvège (n = 10 487), du Danemark (n = 22 427) et d'Espagne (n = 9 355) ont été exclues des analyses.

² Modèle 1 : modèle stratifié sur le centre et l'âge au recrutement.

³ Modèle 2 : Modèle 1 avec ajout d'ajustements sur le niveau d'éducation, l'âge à la ménarche, la durée des cycles menstruels, le nombre de grossesses à terme, la prise de CO, la taille, l'IMC et le tabagisme.

⁴ Modèle 3 : Modèle 2 avec ajout d'un ajustement sur le nombre d'heures d'activité physique en extérieur pendant l'été.

⁵ Modèle 4 : Modèle 3 avec ajout d'un ajustement sur le statut marital.

⁶ La somme ne reflète pas nécessairement les totaux à cause des données manquantes, cf. **Tableau 28**.

⁷ Ajusté sur les utilisations passées.

⁸ Inclut la tibolone.

⁹ La voie d'administration concerne les œstrogènes seuls et ces analyses étaient additionnellement ajustées pour l'utilisation d'autres types de THM.

¹⁰ Les régimes de prise concernent les THM combinés et ces analyses étaient additionnellement ajustées sur l'utilisation d'autres types de THM.

VI.3.2.2.3 Analyse par pays

Les estimations étaient hétérogènes entre les pays ($P_{\text{homogénéité}} = 0,005$), le risque de mélanome étant accru chez les utilisatrices de THM uniquement en France (HR = 1,69 ; IC 95% = 1,18 - 2,42), en Espagne (HR = 2,48 ; 95% CI = 0,99 - 6,22) et en Allemagne (HR = 2,75 ; IC 95% = 1,22 - 6,21) mais pas dans les autres pays (**Tableau 31**).

Tableau 31 – Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour l'association entre la prise de THM et le risque de mélanome par pays, cohorte EPIC (n = 134 758)

	Cas exposés aux THM	Modèle 2 HR (IC 95 %) ¹
France	113	1,69 (1,18 - 2,42)*
Italie	7	0,73 (0,32 - 1,67)
Espagne	9	2,48 (0,99 - 6,22)
Royaume-Uni	52	0,98 (0,66 - 1,45)
Pays-Bas	33	1,36 (0,87 - 2,15)
Allemagne	36	2,75 (1,22 - 6,21)*
Danemark	69	0,83 (0,59 - 1,17)
Norvège	44	0,66 (0,35 - 1,24)
Méta-analyse ³	363	1,20 (0,87 - 1,64)
<i>P homogénéité</i>		0,005*

* Résultat significatif au seuil de $\leq 0,05$

¹ Modèle 2 : modèle stratifié sur le centre et l'âge au recrutement avec ajout d'ajustements sur le niveau d'éducation, l'âge à la ménarche, la durée des cycles menstruels, le nombre de grossesses à terme, l'utilisation de CO, la taille, l'IMC et le tabagisme.

² Estimé avec la méthode de DerSimonian & Laird.

VI.3.2.2.4 Analyses d'interaction

Aucune interaction n'a été détectée entre la prise de THM et la taille, l'IMC, le statut marital, l'activité physique pendant l'été ou le niveau d'éducation en relation avec le risque de mélanome (**Annexe 21**).

VI.3.2.2.5 Analyses par site et type de tumeur

La prise de THM était positivement associée au risque de mélanome de la tête et du cou et de LMM dans le Modèle 2. Néanmoins, il n'y avait aucune hétérogénéité entre les localisations des tumeurs ($P_{\text{homogénéité}} = 0,56$) ni entre les types histologiques ($P_{\text{homogénéité}} = 0,36$) (**Tableau 32**).

Tableau 32 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de THM et le risque de mélanome selon le type histologique et la localisation de la tumeur, cohorte EPIC (n = 134 758)

	Cas exposés aux THM	Modèle 2 HR (IC 95 %) ¹
Localisation anatomique		
Tête et cou	50	1,55 (1,00 - 2,42)*
Tronc	80	1,14 (0,80 - 1,63)
Membres supérieurs	79	1,11 (0,77 - 1,58)
Membres inférieurs	139	1,08 (0,82 - 1,40)
<i>P</i> homogénéité		0,56
Type histologique²		
SSM	205	1,10 (0,87 - 1,37)
NM	27	0,97 (0,53 - 1,77)
LMM	39	1,61 (1,00 - 2,61)*
ALM	8	2,34 (0,67 - 8,19)
Autre	4	0,61 (0,14 - 2,66)
<i>P</i> homogénéité		0,36

* Résultat significatif au seuil de $\leq 0,05$.

¹ Modèle 2 : modèle stratifié sur le centre et l'âge au recrutement avec ajout d'ajustements sur le niveau d'éducation, l'âge à la ménarche, la durée des cycles menstruels, le nombre de grossesses à terme, la prise de CO, la taille, l'IMC et le tabagisme. Les cas dont le site était manquant (n = 39) et dont le type histologique était manquant (n = 178) ont été exclus respectivement des analyses par site et par type de tumeur.

² SSM : mélanome à extension superficielle ou *superficial spreading melanoma* ; NM : mélanome nodulaire ou *nodular melanoma* ; LMM : mélanome sur lentigo malin ou *lentigo maligna melanoma* ; ALM : mélanome acro-lentigineux ou *acro-lentiginous melanoma*.

VI.3.2.3 Résumé des résultats

Au sein du consortium de cohortes EPIC, nous avons trouvé une association positive entre la prise de THM et le risque de mélanome, mais cette association était hétérogène entre les pays. Cette association se retrouvait pour plusieurs types de THM, notamment l'œstradiol seul ou les œstrogènes seuls sous forme de crème, et les THM contenant de la promégestrone ou du noréthindrone. Par ailleurs, aucune association n'a été observée avec la durée de prise ou l'âge à la première prise.

VI.4 Discussion

VI.4.1 Prise de THM et mélanome : une association modeste et controversée

Les études que nous avons menées au sein des cohortes prospectives E3N et EPIC sont parmi les plus grandes actuellement publiées sur l'association entre la prise de THM et le risque de mélanome. Dans les deux populations, nous avons mis en évidence de modestes associations positives. L'association se renforçait et devenait statistiquement significative dans les analyses de sensibilité menées au sein de la cohorte EPIC.

Les résultats obtenus contrastent avec les conclusions de la littérature sur le sujet, notamment la méta-analyse de Gandini *et al.* (221), les essais randomisés de la WHI (385) ainsi que l'étude de cohorte prospective (223) publiés depuis. On peut noter que la plupart des études incluses dans la méta-analyse étaient de design rétrospectif (242,247,248,253,257,259,269) et que celles qui étaient de design prospectif comptaient un petit nombre de cas (31 à 146) (265,268,334).

Nos résultats, reposant sur 444 et 770 cas, sont néanmoins similaires à ceux observés dans deux récentes études de cohorte : une étude rétrospective suédoise reportant une association positive entre la prise de tous types de THM et le risque de mélanome (avec 898 cas chez les femmes exposées) (264) et une grande étude de cohorte prospective norvégienne ayant trouvé une association positive avec 1 476 cas, mais pour les THM composés d'œstrogènes seuls et non pour les combinaisons œstro-progestatives (263) (**Annexe 16**).

VI.4.2 Discussion des hypothèses

VI.4.2.1 Hypothèse de l'influence hormonale

Si les hormones du THM avaient une influence sur le risque de mélanome, la relation observée devrait être dose-effet.

VI.4.2.1.1 Durée

Or, dans des études E3N et EPIC, la durée de prise de THM n'était pas associée au risque de mélanome chez les utilisatrices. Et cela concorde avec la plupart des études précédentes (221,223,269,270).

VI.4.2.1.2 Dose

Au sein des études E3N et EPIC nous ne disposons pas d'information sur les dosages des préparations hormonales. Dans l'étude de cohorte norvégienne, des associations positives entre la dose journalière en œstrogènes et inverses avec la dose en progestatifs ont été mises en évidence par rapport au risque de mélanome (263). Les auteurs suggèrent que l'influence des œstrogènes soit contrebalancée par celle des progestatifs, mais aucune autre étude n'a observé d'association similaire jusqu'à présent. Une étude cas-témoin aux Pays-Bas a retrouvé des associations positives entre le risque et la prise de THM fortement dosés en œstrogènes (242), mais une récente grande étude de cohorte aux États-Unis n'a mis en évidence aucune association avec la dose d'œstrogènes (223).

VI.4.2.1.3 Régime de prise

Parmi les THM combinés, les régimes de prise correspondent à différents niveaux d'exposition de progestatifs, le régime continu correspondant à une exposition quotidienne. Il a d'ailleurs été montré que les régimes continus conféraient un sur-risque de cancer du sein comparé aux régimes séquentiels (303).

Au sein de l'étude EPIC, nous avons considéré le régime de prise, peu étudié dans la littérature sur le mélanome, comme un paramètre supplémentaire pour tester l'influence des hormones exogènes sur le risque de mélanome. La prise de THM selon le régime continu ou séquentiel n'était pas associée au risque de mélanome dans nos analyses, excepté dans les analyses de sensibilité, dans lesquelles la prise séquentielle était associée positivement au risque de mélanome. Dans l'étude de cohorte norvégienne, une association similaire a été observée, sans significativité statistique (263). Ces résultats ne soutiennent pas l'hypothèse d'une relation causale entre l'exposition au progestatif contenu dans les préparations hormonales et le risque de mélanome.

VI.4.2.1.4 Délai de mise en place du THM

Au sein de l'étude E3N, le risque de mélanome était plus élevé en cas d'utilisation d'un THM initié peu de temps après la ménopause. Aucune autre étude n'avait considéré ce paramètre par rapport au risque de mélanome. Une association similaire a été observée entre la prise de THM œstro-progestatifs et le risque de cancer du sein (386). Le niveau d'hormones sexuelles circulantes est susceptible d'être plus élevé si les ovaires n'ont pas totalement cessé de les sécréter et qu'un THM est initié dans cette période de transition ménopausique. À l'inverse un long délai de mise en place du traitement après la ménopause induirait une période de déprivation en œstrogènes, favorisant l'apoptose et atténuant le risque du cancer du sein (203,387). Le délai de mise en place du THM après la ménopause pourrait donc être un reflet du niveau d'exposition aux hormones sexuelles. Cependant, les mécanismes sous-jacents aux observations précédemment décrites ne sont pas encore bien élucidés et nous ne pouvons tirer pour l'instant de telles conclusions.

Au regard de toutes ces observations, nos résultats ne mettent en évidence aucune relation dose-effet confortant l'hypothèse d'une influence hormonale.

VI.4.2.2 *Types de THM : reflets d'une influence biologique ou culturelle ?*

Plusieurs types de THM étaient associés au risque de mélanome dans nos analyses.

Au sein de la population EPIC, nous avons observé des associations positives avec l'œstradiol seul ou les œstrogènes seuls administrés sous forme de crème. L'utilisation d'œstrogènes seuls semblait également associée au risque de mélanome dans la population E3N, mais l'association n'était pas statistiquement significative. Ces résultats sont cohérents avec les observations issues d'études en Norvège et en Suède, montrant une association positive avec la prise d'œstrogènes seuls (principalement de l'œstradiol) (263,264,388). Cependant, l'association avec les œstrogènes seuls n'a pas été retrouvée dans les études américaines (223,271). On peut noter que le principal type d'œstrogène utilisé aux États-Unis est l'œstrogène conjugué équin (CEE) alors que c'est l'œstradiol dans les pays européens, comme on le voit dans la population EPIC (excepté en Allemagne et au Royaume-Uni pour lesquels la moitié des œstrogènes étaient des CEE). Le type d'œstrogène est donc certainement un paramètre important à considérer dans les études explorant la relation entre la prise d'hormones exogènes et le risque de mélanome.

L'utilisation exclusive de THM combinés était associée positivement au risque de mélanome dans l'étude E3N, et particulièrement les préparations contenant des dérivés de norpregnane (principalement promégestone et acétate de nomégestrol). Au sein de l'étude EPIC, les THM contenant de la promégestone étaient également positivement associés au risque de mélanome. Une association positive avec les THM contenant de l'acétate de noréthindrone était par ailleurs également observée dans les analyses de sensibilité. Cette dernière association n'a pas été retrouvée en Norvège, où l'acétate de noréthindrone est le seul progestatif utilisé dans les préparations œstro-progestatives (263). Nos analyses de sensibilité excluaient les participantes issues de ce pays, mais il est possible que des différences existent entre nos

analyses et celles des données nationales car l'étude norvégienne avait considéré l'exposition aux THM comme dépendante du temps, tandis que l'exposition a été estimée à l'inclusion pour les analyses que nous avons menées dans EPIC.

L'observation de divergences dans les relations entre les différentes préparations hormonales et le risque de mélanome pourrait suggérer l'implication de certaines hormones stéroïdiennes dans le mécanisme de développement du mélanome. Néanmoins, il est important de noter que les différences observées n'étaient pas statistiquement significatives et nécessitent d'être confirmées par d'autres études. Par ailleurs, l'implication de certaines hormones supposerait une certaine distinction dans l'activité de ces substances par rapport à d'autres. Or les activités hormonales des préparations pour lesquelles des associations positives ont été trouvées (acétate de nomégestrol, promégestone et noréthindrone) diffèrent entre elles et ne se distinguent pas de l'activité d'autres progestatifs (**Tableau 33**).

Tableau 33 – Spectre des activités hormonales des progestatifs (160)

Progestatifs	A-oes	Oes	An	Anti-an	Gluco	Anti-m
Progestérone	+	-	-	(+)	+	+
Dydrogestérone	+	-	-	-	?	(+)
MPA	+	-	(+)	-	+	-
Médrogestone	+	-	-	-	?	-
Acétate de chlormadinone	+	-	-	+	+	-
Acétate de nomégestrol acétate	+	-	-	+	-	-
Promégestone	+	-	-	-	+	-
Acétate de cyprotérone acétate	+	-	-	+	+	-
Noréthindrone	+	+	+	-	-	-
Norgestimate	+	-	+	-	?	?
Levonorgestrel	+	-	+	-	-	-

A-oes : anti-œstrogénique ; Oes : œstrogénique ; An : androgénique ; Anti-an : anti-androgénique ; Gluco : glucocorticoïde ; Anti-m : anti-minéralocorticoïde.

+ action efficace ; (+) action faible ; - pas d'action ; ? inconnu

Les divergences observées entre les types d'hormones ne correspondent pas forcément à des effets d'hormones spécifiques mais pourraient également refléter des différences de contextes nationaux, car les types de THM prescrits diffèrent entre les pays sous l'influence des recommandations nationales (389). Néanmoins, les trois pays pour lesquels une association positive a été mise en évidence dans l'étude EPIC (France, Espagne et Allemagne) diffèrent fortement dans leurs usages de THM. Par ailleurs, hormis la forte prévalence de non-fumeuses au sein de ces trois pays, on peut noter que les femmes françaises, espagnoles et allemandes n'ont pas de caractéristiques communes les distinguant de l'ensemble de la cohorte EPIC.

Enfin, pour rappel, il est important de noter que les résultats obtenus dans les études E3N et EPIC sur les types de THM doivent être interprétés avec prudence car aucune hétérogénéité n'a été mise en évidence entre les estimations, et ces dernières reposaient généralement sur de petits nombres de cas.

VI.4.2.3 *Profil particulier des utilisatrices*

Les différences observées selon le type d'hormones sont potentiellement liées au profil des femmes auxquelles sont prescrits ces traitements. Par exemple, les œstrogènes seuls sont destinés uniquement aux femmes ayant subi une hystérectomie, et les œstrogènes à faible potentiel sont plus souvent prescrits pour traiter des symptômes urinaires. Par ailleurs, dans la population E3N, par rapport aux femmes utilisant des œstrogènes seuls, les utilisatrices de THM combinés étaient plus éduquées et avaient plus de chance d'être ménopausées naturellement, d'avoir utilisé en préménopause des progestatifs seuls, d'être régulièrement suivies par des examens gynécologiques, d'avoir déjà fumé et d'utiliser des cabines UV.

Le questionnaire principal de ce projet doctoral vis-à-vis du profil des utilisatrices concerne l'exposition aux UV.

Dans la cohorte EPIC, les résultats n'étaient pas modifiés par l'ajustement sur le nombre d'heures d'activités physiques en extérieur pendant l'été. Cependant, cette mesure n'était qu'une approximation de l'exposition solaire et n'exclut pas la présence de biais résiduels.

Dans E3N-SunExp, les associations entre la prise de THM et le risque de mélanome n'étaient pas non plus affectées par l'ajustement sur l'exposition aux UV, mais ces associations n'étaient pas statistiquement significatives et pâtissent probablement d'un manque de puissance dans l'étude cas-témoin nichée.

Cependant, en considérant les relations entre l'exposition aux UV et la prise de THM chez les témoins de la population E3N-SunExp, les utilisatrices de THM avaient plus de chance d'utiliser de la crème solaire, ce qui suggère un comportement particulier d'exposition intentionnelle aux UV. En effet, dans notre population l'application de crème solaire a été associée à des risques accrus de cancers de la peau, probablement car la crème solaire est plutôt utilisée par des sujets à risque et que son application encourage des expositions prolongées au soleil (84).

Par ailleurs, dans l'étude E3N, la prise de THM semblait plus fortement associée aux LMM et aux mélanome de la tête et du cou, des mélanomes connus pour leur association avec une exposition solaire chronique (390). Il n'y avait pas d'hétérogénéité significative entre les types et sites de tumeurs, mais si ces résultats sont confirmés, ils suggèrent que l'exposition aux UV joue un rôle dans l'association entre la prise de THM et le risque de mélanome.

L'effet de l'exposition solaire sur la relation entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome a très peu été exploré. Cependant, on peut noter que le risque relatif d'ensemble calculé dans la méta-analyse de 2011 était atténué après ajustements sur l'exposition solaire et/ou le phénotype pigmentaire bien que la différence ne soit pas significative ($P = 0,45$) (221), et que l'association observée entre la prise d'œstrogènes et le risque de mélanome dans la cohorte norvégienne n'était pas statistiquement significative dans les zones où les doses UV étaient plus basses (263). Le rôle de l'exposition aux UV dans la relation entre la prise de THM et le risque de mélanome mérite donc un examen plus approfondi.

VI.4.3 **Forces et limites**

VI.4.3.1 **E3N**

L'étude E3N est la première étude de cohorte à avoir analysé la relation entre la prise de THM et le risque de mélanome dans une population française, parmi laquelle les prescriptions de THM sont particulièrement répandues et diverses (191). Comme cela a été mentionné dans le chapitre sur les contraceptifs oraux (cf. III.4.3.1), les principales forces de l'étude E3N sont sa taille, son design prospectif, la quantité conséquente d'informations recueillies sur le mélanome et ses facteurs de risque, et la disponibilité de données

détaillées sur l'exposition aux UV au sein de l'enquête E3N-SunExp. Néanmoins, comme rappelé précédemment, le recueil de l'exposition récréationnelle aux UV était rétrospectif et non disponible dans l'ensemble de la cohorte ; et l'ensemble de la population E3N est d'un niveau d'éducation relativement élevé par rapport à l'ensemble de la population française.

VI.4.3.2 *EPIC*

L'étude EPIC est également une des plus grandes études prospectives ayant à ce jour exploré l'association entre l'exposition aux THM et le risque de mélanome, au sein de 10 pays européens, ce qui autorise l'étude d'une grande diversité de préparations hormonales. Comme pour l'étude E3N, nous bénéficions d'informations sur les caractéristiques des tumeurs. En revanche, une limite majeure de l'étude EPIC est le manque d'information sur les facteurs de risque du mélanome, tels que l'exposition solaire, le phénotype pigmentaire et les antécédents familiaux de cancers de la peau (cf. III.4.3.2). Une autre limitation par rapport à l'étude E3N est l'estimation à l'inclusion de l'exposition aux THM, sans prise en compte des variations d'utilisation au cours du temps. De plus, bien que nous disposions de données détaillées sur les THM utilisés, la puissance statistique était relativement faible dans les analyses considérant les différents types de THM.

VI.5 Conclusion

En conclusion, les résultats issus des deux grandes études prospectives E3N et EPIC ne soutiennent pas une association forte et directe entre la prise de THM et le risque de mélanome. Les comportements d'exposition aux UV pourraient en outre jouer un rôle dans l'association modeste observée entre la prise de THM et le risque de mélanome, même si des conclusions fermes ne peuvent pas être tirées de nos données.

Pour éclairer davantage le lien entre la prise de traitements hormonaux et le risque, nos résultats invitent en conséquence à réaliser des recherches considérant de manière prospective le profil d'exposition aux UV des participantes.

Par ailleurs, les THM regroupent une grande variété d'hormones dont les prescriptions varient selon les pays. Pour mettre en évidence le cas échéant l'existence d'une influence biologique et approfondir la compréhension des mécanismes sous-jacents aux associations observées entre la prise de THM et le risque de mélanome, il semble essentiel de considérer le type d'hormone dans la comparaison des études sur le sujet.

Chapitre VII CUMUL DE TRAITEMENTS HORMONAUX AU COURS DE LA VIE

Les femmes peuvent être exposées à plusieurs traitements hormonaux au cours de leur vie. Alors que les chapitres précédents ont exploré individuellement les relations entre chacun des types de traitement hormonal et le risque de mélanome, ce chapitre s'intéresse aux effets de l'exposition cumulée au cours de la vie aux traitements hormonaux les plus fréquents : les CO, les progestatifs seuls utilisés en préménopause et les THM.

VII.1 Contexte et objectif

L'usage d'hormones exogènes est très répandu de la puberté à la post-ménopause, mais peu d'études se sont penchées sur l'effet de l'exposition cumulée à plusieurs types de traitements hormonaux au cours de la vie sur le risque de mélanome. En effet, seules deux études ont considéré le cumul de ces expositions ; et elles aboutissent à des résultats contradictoires : dans une étude, la prise de THM et de CO était associée positivement au risque de mélanome, avec une relation dose-effet positive pour la durée et la dose cumulée (242) ; et dans l'autre, la prise cumulée de CO et THM n'était pas associée au risque de mélanome (223).

On peut noter qu'une étude a rapporté un effet plus important de la prise cumulée de CO et de THM sur le risque de carcinomes cutanés baso et spinocellulaires que l'effet de la prise isolée d'un seul de ces traitements (391).

Les cohortes E3N et EPIC, incluant surtout des femmes à la fin de leur vie reproductive, sont particulièrement adaptées à l'analyse de la prise cumulée de traitements au cours de la vie. L'objectif de ce travail était en conséquence d'étudier au sein de la cohorte E3N la relation entre le cumul des trois traitements hormonaux les plus fréquemment utilisés en France, à savoir les CO, les progestatifs seuls pris en préménopause et les THM, et le risque de mélanome. Un objectif complémentaire était d'étudier l'influence du cumul des CO et des THM sur le risque de ce cancer dans la population EPIC.

VII.2 Cumul des traitements hormonaux dans E3N

Ce travail porte sur l'exposition cumulée aux trois traitements hormonaux prescrits massivement en France, CO, progestatifs seuls pris en préménopause, et THM en relation avec le risque de mélanome dans la cohorte E3N. Les traitements de l'infertilité, marginaux par rapport à ces trois traitements, ont simplement été pris en compte comme covariables et n'ont pas été considérés dans l'exposition cumulée aux traitements hormonaux.

VII.2.1 Matériel et méthodes

VII.2.1.1 *Données utilisées*

Les données utilisées pour cette étude sont celles recueillies auprès des femmes E3N, décrites dans le chapitre Matériels et méthodes (cf. II.1).

Les informations concernant la prise de traitements hormonaux (CO, progestatifs seuls et THM) ont été recueillies à partir du second questionnaire (Q2, 1992) puis mises à jour dans tous les questionnaires par la suite. Nous avons utilisé toutes les informations renseignées avant la fin du suivi pour retracer un historique complet de l'exposition des participantes à ces traitements.

Nous avons considéré en fonction du temps la prise au cours de la vie d'un, deux ou trois traitements hormonaux parmi les CO, les progestatifs seuls en préménopause et les THM, puis les différentes combinaisons de prise de ces traitements.

VII.2.1.2 *Population d'étude*

À partir de la population de l'étude E3N, nous avons exclu les femmes avec un antécédent de cancer (hors basocellulaire) à l'inclusion ($n = 15\,563$), celles n'étant pas ménopausées en fin de suivi ($n = 4\,669$, dont 28 femmes avec une aménorrhée primaire) et celles n'ayant pas répondu au questionnaire Q2 de 1992 ($n = 6\,822$). Enfin, nous avons exclu une femme n'ayant complété aucun questionnaire de suivi après Q2, et $n = 46$ femmes qui avaient pris un CO injectable. Nous avons ainsi retenu 71 894 femmes ménopausées pour les analyses.

Le suivi des participantes débutait au premier questionnaire répondu à partir de 1992 après leur ménopause. La fin de suivi correspondait ensuite à l'âge le plus précoce entre l'âge au diagnostic d'un mélanome ou de tout autre cancer, l'âge lors du dernier questionnaire complété ou l'âge à la fin du suivi complet (en juin 2008).

Des analyses de sensibilité ont été menées avec l'enquête cas-témoin nichée E3N-SunExp pour tester l'ajustement sur l'exposition aux UV. La population utilisée pour ces analyses, constituée de 365 cas et 845 témoins, est identique à celle utilisée pour l'étude de la prise des THM (cf. VI.2.1.2).

De même, nous avons analysé les relations entre l'exposition aux UV et l'utilisation cumulée de traitements hormonaux au cours de la vie dans la population des témoins de l'enquête E3N-SunExp, avec la population des 4 178 femmes ménopausées (cf. VI.2.1.2).

VII.2.1.3 *Analyses statistiques*

La stratégie d'analyse adoptée pour cette étude est décrite dans le Chapitre III : Matériels et méthodes (cf. II.3.3.1) : les modèles étaient tout d'abord simplement stratifiés sur l'année de naissance (Modèle 1), puis ajustés sur les facteurs de risque principaux du mélanome (UV résidentiels, phénotype pigmentaire et antécédents familiaux de cancer de la peau) (Modèle 2), et sur les traitements de l'infertilité

(médicamenteux, interventions chirurgicales ou autres) (Modèle 3). Les résultats présentés dans le texte sont ceux du Modèle 3.

Des analyses de sensibilité ont également été menées en ajoutant séparément au Modèle 3 des ajustements sur des facteurs anthropométriques, socio-économiques, reproductifs et menstruels ainsi que de suivi gynécologique.

L'utilisation des traitements hormonaux était considérée en fonction du temps, et une catégorie manquante a été intégrée à la modélisation lorsqu'un questionnaire était manquant. Pour les CO et les progestatifs pris seuls en préménopause, les valeurs manquantes étaient imputées à la dernière observation si la femme était ménopausée ; dans le cas contraire, les valeurs étaient classées dans la catégorie « manquant ».

Pour les analyses selon les caractéristiques de la tumeur, nous avons utilisé des modèles à risques compétitifs (cf. II.3.2.1.8), excluant les cas de mélanome sans information sur la localisation anatomique (n = 39) pour les analyses par site, et les cas sans information sur le type histologique (n = 28) pour les analyses par type.

Les analyses de sensibilité dans E3N-SunExp pour étudier l'association entre le nombre de traitements hormonaux pris et le risque de mélanome avec ajustement sur l'exposition aux UV ont été réalisées avec des modèles de régression logistique conditionnelle stratifiés sur les triplets de cas-témoins et ajustés sur le phénotype pigmentaire. Des tests d'interaction entre l'exposition aux UV et la prise cumulée d'hormones ont également été effectués dans cette population.

Nous avons enfin analysé l'association entre l'exposition aux UV et la prise cumulée de traitements hormonaux au cours de la vie avec des modèles de régression logistique polytomique. Des tests d'interaction entre les facteurs d'exposition aux UV et le phénotype pigmentaire par rapport à la prise cumulée des trois traitements hormonaux ont également été réalisés.

VII.2.2 Résultats

VII.2.2.1 Analyses descriptives

VII.2.2.1.1 Caractéristiques générales de la population d'étude

Les femmes utilisant plusieurs traitements hormonaux étaient plus jeunes, plus éduquées, et avaient plus de chances d'avoir des revenus élevés et d'être en couple ou séparées que les non-utilisatrices (**Tableau 32**). Elles étaient par ailleurs plus souvent pares, avec des cycles menstruels entre 25 et 31 jours pendant leur vie reproductive, et une ménopause survenue naturellement. Comparées aux non-utilisatrices de traitements hormonaux, elles déclaraient davantage des antécédents de pathologies gynécologiques bénignes, des examens gynécologiques, et avoir pris des traitements de l'infertilité au cours de leur vie. Leur IMC était plus souvent normal et leur taille plus grande. Enfin, elles étaient plus fréquemment fumeuses ou ex-fumeuses, avaient une peau et des cheveux légèrement plus clairs, avec plus de nævi et de taches de rousseur et une peau plus sensible au soleil que les non utilisatrices.

Tableau 34 - Caractéristiques des participantes selon l'utilisation de traitements hormonaux au cours de leur vie à la fin du suivi, cohorte E3N (n = 68 176)

	Aucune utilisation de traitement hormonal ¹ n(%) n = 8 279	Utilisation de THM n(%) n = 49 650	Utilisation de CO n(%) n = 40 159	Utilisation de progestatifs seuls en préménopause n(%) n = 27 697	Prise d'un traitement hormonal ¹ n(%) n = 18 293	Prise de deux traitements hormonaux ¹ n(%) n = 25 599	Prise de trois traitements hormonaux ¹ n(%) n = 16 005
Année de naissance							
< 1930	2 641 (31,9)	2 475 (5,0)	885 (2,2)	476 (1,7)	2 107 (11,5)	734 (2,9)	87 (0,5)
1930-1934	2 506 (30,3)	5 989 (12,0)	2 963 (7,3)	1 616 (5,9)	4 004 (21,9)	2 523 (9,8)	506 (3,1)
1935-1939	1 556 (18,8)	10 975 (22,1)	6 786 (16,9)	4 493 (16,2)	4 685 (25,6)	5 549 (21,7)	2 157 (13,5)
1940-1945	805 (9,7)	14 289 (28,8)	11 591 (28,9)	8 678 (31,3)	3 615 (19,8)	7 439 (29,1)	5 355 (33,5)
> 1945	771 (9,3)	15 922 (32,1)	17 934 (44,7)	12 434 (44,9)	3 882 (21,2)	9 354 (36,5)	7 900 (49,4)
Niveau d'éducation							
< 12 ans	1 866 (22,5)	5 446 (11,0)	3 750 (9,3)	2 522 (9,1)	2 785 (15,2)	2 656 (10,4)	1 207 (7,5)
12-14 ans	4 444 (53,7)	26 540 (53,5)	20 956 (52,2)	14 356 (51,8)	9 936 (54,3)	13 661 (53,4)	8 198 (51,2)
≥ 15 ans	1 969 (23,8)	17 664 (35,5)	15 453 (38,5)	10 819 (39,1)	5 572 (30,5)	9 282 (36,2)	6 600 (41,3)
Salaire (Fr/an)							
< 111 k	1 220 (14,7)	5 441 (11,0)	4 329 (10,8)	2 921 (10,5)	2 282 (12,5)	2 818 (11,0)	1 591 (9,9)
111 - 115 k	2 105 (25,4)	14 150 (28,5)	11 488 (28,6)	7 998 (28,9)	5 073 (27,7)	7 365 (28,8)	4 611 (28,8)
116 - 157 k	1 904 (23,0)	10 229 (20,6)	7 914 (19,7)	5 249 (19,0)	3 968 (21,7)	5 206 (20,3)	3 004 (18,8)
≥ 158 k	1 790 (21,6)	14 581 (29,4)	12 387 (30,8)	8 690 (31,4)	4 744 (25,9)	7 582 (29,6)	5 250 (32,8)
Manquant	1 260 (15,3)	5 249 (10,5)	4 041 (10,1)	2 839 (10,2)	2 226 (12,2)	2 628 (10,3)	1 549 (9,7)
Statut marital²							
En couple	5 348 (64,6)	37 958 (76,5)	30 696 (76,4)	21 460 (77,5)	13 364 (73,1)	19 568 (76,4)	12 538 (78,3)
Célibataire	1 051 (12,7)	2 912 (5,9)	2 034 (5,1)	1 678 (6,1)	1 447 (7,9)	1 477 (5,8)	741 (4,6)
Séparée	573 (6,9)	5 318 (10,7)	5 124 (12,8)	3 075 (11,1)	1 705 (9,3)	2 924 (11,4)	1 988 (12,4)
Veuve	1 307 (15,8)	3 462 (7,0)	2 305 (5,7)	1 484 (5,4)	1 777 (9,7)	1 630 (6,4)	738 (4,6)
Parité et âge au premier accouchement							
Nullipare	1 461 (17,6)	5 367 (10,8)	3 463 (8,6)	3 032 (10,9)	2 501 (13,7)	2 573 (10,1)	1 405 (8,8)
Pare, < 30 ans	5 805 (70,1)	39 039 (78,6)	32 193 (80,2)	21 665 (78,2)	13 749 (75,2)	20 242 (79,1)	12 888 (80,5)

	Aucune utilisation de traitement hormonal ¹ n(%) n = 8 279	Utilisation de THM n(%) n = 49 650	Utilisation de CO n(%) n = 40 159	Utilisation de progestatifs seuls en préménopause n(%) n = 27 697	Prise d'un traitement hormonal ¹ n(%) n = 18 293	Prise de deux traitements hormonaux ¹ n(%) n = 25 599	Prise de trois traitements hormonaux ¹ n(%) n = 16 005
Pare, ≥ 30 ans	867 (10,5)	4 928 (9,9)	4 264 (10,6)	2 869 (10,4)	1 882 (10,3)	2 634 (10,3)	1 637 (10,2)
Pare, âge inconnu	146 (1,8)	316 (0,6)	239 (0,6)	131 (0,5)	161 (0,9)	150 (0,6)	75 (0,5)
Âge à la ménarche							
< 13 ans	3 785 (45,7)	23 199 (46,7)	18 988 (47,3)	13 167 (47,5)	8 483 (46,4)	12 058 (47,1)	7 585 (47,4)
13-14 ans	3 527 (42,6)	21 903 (44,1)	17 679 (44,0)	12 275 (44,4)	7 927 (43,3)	11 246 (43,9)	7 146 (44,6)
≥ 15 ans	967 (11,7)	4 548 (9,2)	3 492 (8,7)	2 255 (8,1)	1 883 (10,3)	2 295 (9,0)	1 274 (8,0)
Durée des cycles menstruels							
≤ 24 jours	396 (4,8)	2 253 (4,5)	1 778 (4,4)	1 095 (3,9)	900 (4,9)	1 174 (4,5)	626 (4,0)
25-31 jours	4 594 (55,5)	31 819 (64,1)	26 095 (65,0)	18 368 (66,3)	11 102 (60,7)	16 426 (64,2)	10 776 (67,3)
≥ 32 jours	227 (2,7)	1 789 (3,6)	1 563 (3,9)	1 218 (4,4)	613 (3,4)	987 (3,9)	661 (4,1)
Irrégulière	593 (7,2)	3 524 (7,1)	2 873 (7,2)	1 901 (6,9)	1 372 (7,5)	1 807 (7,1)	1 104 (6,9)
Inconnue	2 469 (29,8)	10 265 (20,7)	7 850 (19,5)	5 115 (18,5)	4 306 (23,5)	5 205 (20,3)	2 838 (17,7)
Type de ménopause							
Naturelle	7 329 (88,5)	45 250 (91,1)	37 625 (93,7)	26 080 (94,2)	16 161 (88,3)	23 804 (93,0)	15 062 (94,1)
Artificielle	950 (11,5)	4 400 (8,9)	2 534 (6,3)	1 617 (5,8)	2 132 (11,7)	1 795 (7,0)	943 (5,9)
Antécédents de pathologies gynécologiques bénignes²							
Endométriose	159 (1,9)	2 645 (5,3)	2 104 (5,2)	1 791 (6,5)	655 (3,6)	1 300 (5,1)	1 095 (6,8)
Kyste ovarien	856 (10,3)	7 791 (15,7)	6 010 (15,0)	4 692 (16,9)	2 565 (14,0)	3 686 (14,4)	2 852 (17,8)
Fibrome utérin	1 663 (20,1)	13 411 (27,0)	9 631 (24,0)	8 475 (30,6)	4 729 (25,9)	6 476 (25,3)	4 612 (28,8)
Polypes utérins	950 (11,5)	8 671 (17,5)	6 315 (15,7)	5 517 (19,9)	2 832 (15,5)	4 211 (16,4)	3 083 (19,3)
Maladies bénignes du sein	278 (3,4)	2 404 (4,8)	1 855 (4,6)	1 714 (6,2)	789 (4,3)	1 200 (4,7)	928 (5,8)
Antécédents de mammographies²	7 223 (87,2)	49 401 (99,5)	39 736 (98,9)	27 571 (99,5)	17 808 (97,3)	25 480 (99,5)	15 980 (99,8)
Antécédents de frottis²	7 433 (89,8)	49 312 (99,3)	40 023 (99,7)	27 618 (99,7)	17 919 (98,0)	25 532 (99,7)	15 990 (99,9)
Prise de traitements de l'infertilité²							
Non	8 139 (98,3)	47 567 (95,8)	38 429 (95,7)	26 118 (94,3)	17 712 (96,8)	24 560 (95,9)	15 094 (94,3)
Oui	140 (1,7)	2 083 (4,2)	1 730 (4,3)	1 579 (5,7)	581 (3,2)	1 039 (4,1)	911 (5,7)

Chapitre VII CUMUL DE TRAITEMENTS HORMONAUX AU COURS DE LA VIE

	Aucune utilisation de traitement hormonal ¹ n(%) n = 8 279	Utilisation de THM n(%) n = 49 650	Utilisation de CO n(%) n = 40 159	Utilisation de progestatifs seuls en préménopause n(%) n = 27 697	Prise d'un traitement hormonal ¹ n(%) n = 18 293	Prise de deux traitements hormonaux ¹ n(%) n = 25 599	Prise de trois traitements hormonaux ¹ n(%) n = 16 005
Indice de masse corporelle (kg/m²)²							
< 18,5	341 (4,1)	1 449 (2,9)	1 142 (2,8)	822 (3,0)	618 (3,4)	751 (2,9)	431 (2,7)
18,5-22,4	2 361 (28,5)	19 781 (39,8)	16 345 (40,7)	11 412 (41,2)	6 294 (34,4)	10 161 (39,7)	6 974 (43,6)
22,5-24	2 127 (25,7)	14 424 (29,1)	11 393 (28,4)	7 925 (28,6)	5 093 (27,8)	7 258 (28,4)	4 711 (29,4)
25-29	2 492 (30,1)	11 421 (23,0)	9 012 (22,4)	6 065 (21,9)	4 869 (26,6)	5 968 (23,3)	3 231 (20,2)
≥ 30	958 (11,6)	2 575 (5,2)	2 267 (5,6)	1 473 (5,3)	1 419 (7,8)	1 461 (5,7)	658 (4,1)
Taille (cm)							
< 158	2 488 (30,1)	11 630 (23,4)	8 849 (22,1)	6 058 (21,9)	4 788 (26,1)	5 821 (22,7)	3 369 (21,1)
158 - 160	1 850 (22,3)	11 042 (22,2)	8 794 (21,9)	6 051 (21,8)	4 146 (22,7)	5 649 (22,1)	3 481 (21,7)
161 - 164	1 784 (21,5)	11 703 (23,6)	9 527 (23,7)	6 647 (24,0)	4 053 (22,2)	6 086 (23,8)	3 884 (24,3)
≥ 165	2 157 (26,1)	15 275 (30,8)	12 989 (32,3)	8 941 (32,3)	5 306 (29,0)	8 043 (31,4)	5 271 (32,9)
Tabagisme							
Oui	2 785 (33,6)	23 298 (46,9)	20 716 (51,6)	13 243 (47,8)	7 538 (41,2)	12 318 (48,1)	8 361 (52,2)
Non	5 494 (66,4)	26 337 (53,0)	19 433 (48,4)	14 449 (52,2)	10 751 (58,8)	13 271 (51,8)	7 642 (47,7)
Couleur de la peau							
Laitéuse	84 (1,0)	516 (1,0)	452 (1,1)	326 (1,2)	176 (1,0)	283 (1,1)	184 (1,1)
Claire	4 695 (56,7)	28 907 (58,2)	23 485 (58,5)	16 453 (59,4)	10 417 (56,9)	14 979 (58,5)	9 490 (59,3)
Mate	3 347 (40,4)	19 488 (39,3)	15 629 (38,9)	10 535 (38,0)	7 376 (40,3)	9 952 (38,9)	6 124 (38,3)
Brune	148 (1,8)	706 (1,4)	561 (1,4)	368 (1,3)	310 (1,7)	370 (1,4)	195 (1,2)
Noire	5 (0,1)	33 (0,1)	32 (0,1)	15 (0,1)	14 (0,1)	15 (0,1)	12 (0,1)
Couleur des cheveux							
Roux	148 (1,8)	825 (1,7)	675 (1,7)	453 (1,6)	285 (1,6)	417 (1,6)	278 (1,7)
Blond	807 (9,7)	5 047 (10,1)	4 119 (10,3)	2 742 (9,9)	1 799 (9,8)	2 572 (10,1)	1 655 (10,4)
Châtain	5 023 (60,7)	29 974 (60,4)	24 107 (60,0)	16 624 (60,0)	11 022 (60,3)	15 464 (60,4)	9 585 (59,9)
Brun	1 886 (22,8)	11 465 (23,1)	9 359 (23,3)	6 558 (23,7)	4 282 (23,4)	5 922 (23,1)	3 752 (23,4)
Noir	415 (5,0)	2 339 (4,7)	1 899 (4,7)	1 320 (4,8)	905 (4,9)	1 224 (4,8)	735 (4,6)

	Aucune utilisation de traitement hormonal ¹ n(%) n = 8 279	Utilisation de THM n(%) n = 49 650	Utilisation de CO n(%) n = 40 159	Utilisation de progestatifs seuls en préménopause n(%) n = 27 697	Prise d'un traitement hormonal ¹ n(%) n = 18 293	Prise de deux traitements hormonaux ¹ n(%) n = 25 599	Prise de trois traitements hormonaux ¹ n(%) n = 16 005
Nombre de nævi							
Beaucoup	563 (6,8)	5 347 (10,8)	4 738 (11,8)	3 505 (12,7)	1 600 (8,7)	2 833 (11,1)	2 108 (13,2)
Quelques-uns	2 990 (36,1)	21 690 (43,7)	17 963 (44,7)	12 704 (45,9)	7 592 (41,5)	11 167 (43,6)	7 477 (46,7)
Peu	3 442 (41,6)	17 910 (36,1)	14 094 (35,1)	9 393 (33,9)	6 990 (38,2)	9 237 (36,1)	5 311 (33,2)
Aucun	1 284 (15,5)	4 703 (9,4)	3 364 (8,4)	2 095 (7,5)	2 111 (11,6)	2 362 (9,2)	1 109 (6,9)
Nombre de taches de rousseur							
Beaucoup	351 (4,2)	2 572 (5,2)	2 169 (5,4)	1 469 (5,3)	852 (4,7)	1 374 (5,4)	870 (5,4)
Quelques-unes	2 122 (25,6)	14 466 (29,1)	11 997 (29,9)	8 261 (29,8)	5 076 (27,7)	7 447 (29,1)	4 918 (30,7)
Peu	1 860 (22,5)	12 145 (24,5)	9 794 (24,4)	6 823 (24,6)	4 395 (24,0)	6 263 (24,5)	3 947 (24,7)
Aucune	3 946 (47,7)	20 467 (41,2)	16 199 (40,3)	11 144 (40,3)	7 970 (43,6)	10 515 (41,0)	6 270 (39,2)
Sensibilité de la peau au soleil							
Elevée	2 126 (25,7)	13 943 (28,1)	11 510 (28,7)	8 132 (29,4)	4 969 (27,2)	7 324 (28,6)	4 656 (29,1)
Moyenne	3 810 (46,0)	24 649 (49,6)	19 891 (49,5)	13 909 (50,2)	8 910 (48,7)	12 570 (49,1)	8 133 (50,8)
Faible	2 343 (28,3)	11 058 (22,3)	8 758 (21,8)	5 656 (20,4)	4 414 (24,1)	5 705 (22,3)	3 216 (20,1)
Antécédents familiaux de cancer de la peau³							
Non	8 222 (99,3)	49 071 (98,8)	39 680 (98,8)	27 344 (98,7)	18 117 (99,0)	25 295 (98,8)	15 796 (98,7)
Oui	57 (0,7)	579 (1,2)	479 (1,2)	353 (1,3)	176 (1,0)	304 (1,2)	209 (1,3)
Dose UV résidentielle à la naissance (kJ/m²)							
< 2,4	1 896 (22,9)	10 825 (21,8)	8 548 (21,3)	5 944 (21,5)	3 872 (21,2)	5 495 (21,5)	3 485 (21,8)
2,4	1 807 (21,8)	12 176 (24,5)	9 750 (24,3)	6 794 (24,5)	4 360 (23,8)	6 147 (24,0)	4 022 (25,1)
2,5 - 2,6	1 865 (22,5)	10 953 (22,1)	8 857 (22,1)	6 147 (22,2)	4 009 (21,9)	5 649 (22,1)	3 550 (22,2)
≥ 2,7	2 070 (25,0)	11 762 (23,7)	9 968 (24,8)	6 725 (24,3)	4 603 (25,2)	6 283 (24,5)	3 762 (23,5)
Manquante	641 (7,8)	3 934 (7,9)	3 036 (7,5)	2 087 (7,5)	1 449 (7,9)	2 025 (7,9)	1 186 (7,4)
Dose UV résidentielle à l'inclusion (kJ/m²)							

Chapitre VII CUMUL DE TRAITEMENTS HORMONAUX AU COURS DE LA VIE

	Aucune utilisation de traitement hormonal¹	Utilisation de THM	Utilisation de CO	Utilisation de progestatifs seuls en préménopause	Prise d'un traitement hormonal¹	Prise de deux traitements hormonaux¹	Prise de trois traitements hormonaux¹
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	n = 8 279	n = 49 650	n = 40 159	n = 27 697	n = 18 293	n = 25 599	n = 16 005
< 2,4	1 738 (21,0)	10 758 (21,6)	8 566 (21,3)	5 915 (21,3)	3 792 (20,8)	5 550 (21,7)	3 449 (21,6)
2,4	1 888 (22,8)	14 227 (28,7)	11 291 (28,1)	8 078 (29,2)	4 747 (25,9)	7 139 (27,9)	4 857 (30,3)
2,5 - 2,6	2 285 (27,6)	12 705 (25,6)	10 426 (26,0)	7 038 (25,4)	4 775 (26,1)	6 559 (25,6)	4 092 (25,6)
≥ 2,7	2 368 (28,6)	11 960 (24,1)	9 876 (24,6)	6 666 (24,1)	4 979 (27,2)	6 351 (24,8)	3 607 (22,5)

Cette table exclut n = 3 718 femmes pour lesquelles l'information sur la prise de traitements hormonaux est manquante en fin de suivi. Les valeurs décrites sont celles en début de suivi, sauf mention.

¹ Parmi les CO, les progestatifs seuls en préménopause et les THM.

² A la fin du suivi.

³ Déclarés en 2000.

VII.2.2.1.2 Description de la prise des traitements hormonaux

La majorité des femmes dans la cohorte E3N ont été exposées à plusieurs types de traitements hormonaux au cours de leur vie (57,9 %) (**Tableau 35**). Les combinaisons de prise les plus courantes étaient la prise de CO et de THM, avec ou sans prise de progestatif seul en préménopause. On peut noter que la prise cumulée de ces différents traitements entraîne de longues durées d'exposition aux hormones exogènes ; en effet, les femmes ayant pris trois types de traitements étaient exposées en moyenne pendant 15 ans à ces traitements.

Tableau 35 - Description de la prise de traitements hormonaux chez les utilisatrices en fin de suivi, cohorte E3N (n = 59 897)

	n (%)	Durée ¹ , années moyenne (SD)
Utilisation de traitements hormonaux		
Contraceptifs oraux (CO)	40 159 (55,9)	7,4 (6,0)
Progestatifs seuls en préménopause	27 697 (38,5)	3,4 (3,5)
Traitements hormonaux de la ménopause (THM)	49 650 (69,1)	6,0 (4,3)
Nombre de traitements hormonaux différents pris au cours de la vie²		
Aucun	11 997 (16,7)	-
Un	18 293 (25,4)	6,7 (5,4)
Deux	25 599 (35,6)	12,4 (7,4)
Trois	16 005 (22,3)	15,0 (6,9)
Combinaisons exclusives de prise de traitements hormonaux au cours de la vie		
Aucun	11 997 (16,7)	-
CO	5 008 (7,0)	7,5 (6,2)
Progestatifs seuls	1 720 (2,4)	3,6 (4,1)
Progestatifs seuls + CO	3 519 (4,9)	9,6 (6,2)
THM	11 565 (16,1)	7,0 (5,2)
THM + CO	15 627 (21,7)	14,7 (7,3)
THM + progestatifs seuls	6 453 (9,0)	9,8 (5,8)
THM + progestatifs seuls + CO	16 005 (22,3)	15,0 (6,9)

¹ Pour les durées, il y avait n = 14 727 (20,5 %) valeurs manquantes pour les CO, n = 2 650 (3,7 %) valeurs manquantes pour les progestatifs seuls en préménopause et n = 3 047 (4,2 %) valeurs manquantes pour les traitements hormonaux de la ménopause.

² Parmi les CO, les progestatifs seuls en préménopause et les THM.

VII.2.2.2 *Cumul des traitements et risque de mélanome*

VII.2.2.2.1 Analyses principales

Dans cette population d'étude, on retrouve des associations positives qui sont modestes et non statistiquement significatives entre la prise de contraceptifs oraux (HR = 1,19 ; IC = 0,96 – 1,48) ou de progestatifs seuls en préménopause (HR = 1,13 ; IC = 0,92 – 1,40) et le risque de mélanome. Une relation plus forte était observée avec la prise de THM (HR = 1,31 ; IC = 1,03 - 1,65).

Plus une femme avait pris de traitements hormonaux au cours de sa vie, parmi les CO, les progestatifs seuls et les THM, plus elle était à risque de mélanome (HR = 1,77 ; IC = 1,20 - 2,61 pour trois types de traitements

vs. aucun, $P_{\text{tendance}} < 0,002$) (**Tableau 36**). Par ailleurs, une longue durée cumulée d'exposition aux hormones exogènes était associée à un risque accru de mélanome (HR = 1,39 ; IC = 1,00 - 1,94 pour une durée de 10,5-14,5 ans vs. < 5 ans), sans tendance linéaire cependant.

Les combinaisons de prise les plus fréquentes, c'est-à-dire la prise de CO et de THM ou des trois types de traitements, étaient celles pour lesquelles l'association avec le risque de mélanome était statistiquement significative (HR = 1,65 ; IC = 1,14 - 2,39 et HR = 1,75 ; IC = 1,19 - 2,59 ; respectivement).

Tableau 36 – Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome, cohorte E3N (n = 71 894)

	Cas ¹	Modèle 1 HR (IC 95 %) ²	Modèle 2 HR (IC 95 %) ³	Modèle 3 HR (IC 95 %) ⁴
Utilisation de traitements hormonaux				
Aucun	70	Ref	Ref	Ref
Contraceptifs oraux	241	1,23 (0,99 - 1,53)	1,20 (0,97 - 1,50)	1,19 (0,96 - 1,48)
Progestatifs seuls en préménopause	170	1,19 (0,97 - 1,47)	1,13 (0,92 - 1,40)	1,13 (0,92 - 1,40)
Traitements hormonaux de la ménopause	313	1,34 (1,05 - 1,69)*	1,30 (1,03 - 1,65)*	1,31 (1,03 - 1,65)*
Nombre de traitements hormonaux différents pris au cours de la vie				
Aucun	70	Ref	Ref	Ref
Un	107	1,29 (0,90 - 1,83)	1,25 (0,88 - 1,78)	1,25 (0,88 - 1,78)
Deux	157	1,62 (1,14 - 2,31)*	1,54 (1,08 - 2,19)*	1,53 (1,08 - 2,19)*
Trois	101	1,96 (1,33 - 2,89)*	1,77 (1,20 - 2,61)*	1,77 (1,20 - 2,61)*
<i>P-tendance (incluant aucun traitement)</i>		< 0,001*	0,002*	0,002*
<i>P-tendance (chez les utilisatrices)</i>		0,004*	0,02*	0,02*
Durée cumulée de prise de traitements hormonaux				
Continue (par année)		1,02 (1,00 - 1,03)	1,02 (1,00 - 1,03)	1,01 (1,00 - 1,03)
< 5 ans	60	Ref	Ref	Ref
5-10 ans	62	1,20 (0,87 - 1,66)	1,17 (0,85 - 1,62)	1,17 (0,85 - 1,61)
10,5-14,5 ans	57	1,47 (1,06 - 2,05)*	1,40 (1,00 - 1,95)*	1,39 (1,00 - 1,94)*
≥ 15 ans	63	1,38 (1,00 - 1,91)*	1,30 (0,94 - 1,80)	1,29 (0,93 - 1,79)
<i>P-tendance</i>		0,07	0,12	0,13
Combinaisons exclusives de prise de traitements hormonaux au cours de la vie				
Aucun	70	Ref	Ref	Ref
CO	21	1,02 (0,60 - 1,74)	1,02 (0,60 - 1,73)	1,01 (0,60 - 1,72)
Progestatifs seuls	14	1,78 (0,97 - 3,27)	1,72 (0,94 - 3,16)	1,72 (0,94 - 3,16)
Progestatifs seuls + CO	17	1,41 (0,79 - 2,54)	1,27 (0,71 - 2,29)	1,27 (0,70 - 2,28)
THM	72	1,31 (0,90 - 1,90)	1,27 (0,87 - 1,84)	1,27 (0,87 - 1,85)
THM + CO	102	1,73 (1,19 - 2,51)*	1,66 (1,14 - 2,41)*	1,65 (1,14 - 2,39)*
THM + progestatifs seuls	38	1,46 (0,93 - 2,28)	1,37 (0,88 - 2,14)	1,38 (0,88 - 2,15)
THM + progestatifs seuls + CO	101	1,95 (1,32 - 2,87)*	1,76 (1,19 - 2,60)*	1,75 (1,19 - 2,59)*

* Résultat significatif au seuil de $\leq 0,05$.

¹ La somme ne reflète pas nécessairement les totaux à cause des données manquantes (totaux reportés dans le **Tableau 24**).

² Modèle 1 : modèle ajusté sur l'âge et stratifié sur l'année de naissance.

³ Modèle 2 : Modèle 1 avec ajout d'ajustements sur la dose UV résidentielle à la naissance et à l'inclusion, le phénotype pigmentaire et les antécédents familiaux de cancers de la peau.

⁴ Modèle 3 : Modèle 2 avec ajout d'un ajustement sur les traitements de l'infertilité.

VII.2.2.2.2 Analyses de sensibilité

Les résultats étaient similaires dans des analyses de sensibilité testant l'ajout d'ajustements séparés sur des facteurs anthropométriques, socio-économiques, reproductifs et menstruels et le suivi gynécologique (**Annexe 22**).

VII.2.2.2.3 Analyses d'interaction

Par ailleurs, nous n'avons pas trouvé d'interaction statistiquement significative entre le cumul de traitements hormonaux et le phénotype pigmentaire, les facteurs socio-économiques considérés, la prise de traitements de l'infertilité, la taille, les antécédents de maladies gynécologiques bénignes et d'exams gynécologiques par rapport au risque de mélanome (**Annexe 23**).

VII.2.2.2.4 Analyses par site et type de tumeur

La prise de trois types de traitements hormonaux était fortement associée aux mélanomes situés sur la tête et le cou (HR = 4,46 ; IC = 1,50 - 13,24) et les mélanomes des membres inférieurs (HR = 2,00 ; IC = 1,10 - 3,63). Une association positive était également observée pour les mélanomes des membres supérieurs mais cette dernière était non statistiquement significative, et aucune association n'a été observée pour les mélanomes du tronc. Concernant les types histologiques de mélanome, des associations positives ont été trouvées pour les SSM (HR = 1,95 ; IC = 1,13 - 3,35) et les LMM (HR = 2,24 ; IC = 1,10 - 4,59) et non avec les autres types (**Tableau 37**). Cependant, aucune hétérogénéité n'a été détectée entre les différentes localisations des tumeurs ($P_{\text{homogénéité}} = 0,28$), ni entre les types histologiques ($P_{\text{homogénéité}} = 0,77$).

Tableau 37 – Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome, selon la localisation et le type histologique de la tumeur, cohorte E3N (n = 71 894)

	Cas	Aucun	Utilisation de traitements hormonaux		
			Un	Deux	Trois
			HR (IC 95 %) ¹		
Localisation anatomique de la tumeur					
Tronc	67	Ref	0,76 (0,29 - 1,99)	1,31 (0,53 - 3,20)	1,01 (0,37 - 2,76)
Membres supérieurs	89	Ref	1,57 (0,66 - 3,77)	1,75 (0,73 - 4,23)	2,14 (0,84 - 5,46)
Membres inférieurs	189	Ref	1,40 (0,81 - 2,40)	1,68 (0,97 - 2,90)	2,00 (1,10 - 3,63)*
Tête et cou	51	Ref	1,44 (0,52 - 3,94)	1,87 (0,66 - 5,29)	4,46 (1,50 - 13,24)*
<i>P homogénéité entre les sites</i>			0,69	0,95	0,28
Type histologique de la tumeur²					
SSM	258	Ref	1,41 (0,85 - 2,34)	1,82 (1,10 - 3,00)*	1,95 (1,13 - 3,35)*
NM	11	Ref	1,48 (0,23 - 9,53)	1,62 (0,21 - 12,27)	0,80 (0,05 - 12,36)
LMM	47	Ref	1,31 (0,68 - 2,51)	1,31 (0,66 - 2,56)	2,24 (1,10 - 4,59)*
ALM	19	Ref	0,85 (0,17 - 4,35)	2,62 (0,58 - 11,89)	2,75 (0,47 - 16,26)
Other	72	Ref	0,80 (0,35 - 1,79)	0,85 (0,38 - 1,91)	1,19 (0,50 - 2,87)
<i>P homogénéité entre les types</i>			0,80	0,53	0,77

* Résultat significatif au seuil de $\leq 0,05$.

¹ Modèle à risques compétitifs ajusté sur l'âge, stratifié sur l'année de naissance, ajustés sur les traitements de l'infertilité, les doses UV résidentielles à la naissance et à l'inclusion, le phénotype pigmentaire et les antécédents familiaux de cancers de la peau.

² SSM : mélanome à extension superficielle ou *superficial spreading melanoma* ; NM : mélanome nodulaire ou *nodular melanoma* ; LMM : mélanome sur lentigo malin ou *lentigo maligna melanoma* ; ALM : mélanome acrolentigineux ou *acro-lentiginous melanoma*.

VII.2.2.2.5 Analyses de sensibilité dans E3N-SunExp

Dans la sous-population de l'étude E3N-SunExp, l'association entre la prise de plusieurs traitements hormonaux au cours de la vie et le risque de mélanome était positive et restait stable après l'ajout séparé d'ajustements sur l'exposition aux UV (**Annexe 24**). L'association semblait plus forte dans le modèle rassemblant les ajustements sur l'ensemble des facteurs collectés (nombre total d'heures d'exposition aux UV, nombre de coups de soleil et utilisation de crème solaire à différents âges et usage de cabines UV). En revanche, aucune interaction entre la prise de traitements hormonaux et l'exposition aux UV n'a été trouvée en relation avec le risque de mélanome (données non présentées).

VII.2.2.3 Exposition aux UV et cumul des traitements

Plusieurs associations ont été observées dans la population des témoins de l'enquête E3N-SunExp entre l'exposition aux UV et la prise cumulée de plusieurs traitements hormonaux (**Annexe 25**). Le nombre total d'heures d'exposition solaire était inversement associé à la prise de trois traitements hormonaux au cours de la vie ($P_{\text{tendance}} = 0,04$). En distinguant l'exposition résidentielle de l'exposition récréationnelle, cette relation semblait plutôt refléter une forte association inverse avec l'exposition résidentielle ($P_{\text{tendance}} < 0,01$ pour l'exposition résidentielle ; $P_{\text{tendance}} = 0,46$ pour l'exposition récréationnelle).

Concernant les comportements d'exposition, les femmes ayant utilisé les trois types de traitements hormonaux déclaraient plus fréquemment avoir eu des coups de soleil à l'âge adulte que les non-utilisatrices ($P_{\text{tendance}} = 0,04$). Elles déclaraient également davantage l'utilisation de crème solaire (OR = 1,48 IC = 1,10 - 1,99 à 15-25 ans ; OR = 2,14 IC = 1,51 - 3,04 au-delà de 25 ans), avec des indices de protection plus forts ($P_{\text{tendance}} < 0,01$ de la non-utilisation de crème solaire à des indices de protection croissants, à l'âge adulte) et une ré-application fréquente (OR = 1,99 ; IC = 1,27 - 3,14 pour souvent vs. jamais, à l'âge adulte). Enfin, l'utilisation de cabines UV était fortement associée à la prise cumulée des trois types de traitements hormonaux au cours de la vie (OR = 2,04 ; IC = 1,21 - 3,44).

VII.2.2.4 Résumé des résultats

Au sein de la cohorte prospective E3N, plus une femme avait été exposée à plusieurs types de traitements hormonaux au cours de sa vie, plus elle était à risque de mélanome, sans pour autant que la relation soit linéaire avec la durée cumulée d'exposition.

Nous n'avons pas mis en évidence d'effet d'interaction ni d'effet de confusion de l'exposition aux UV. Cependant l'utilisation de plusieurs traitements hormonaux était remarquablement associée à une exposition intentionnelle aux UV, avec une exposition résidentielle plus faible et davantage de comportements indiquant une exposition récréationnelle intentionnelle, tels que l'utilisation de crème solaire et de cabines UV.

VII.3 Cumul des traitements dans EPIC

En dehors de la France, les progestatifs seuls sont moins couramment prescrits hors de leur usage contraceptif. L'étude de l'exposition cumulée aux traitements hormonaux dans EPIC s'est donc limitée à la prise de CO et de THM.

VII.3.1 Matériel et méthodes

Les données utilisées ont été décrites précédemment (cf. III.3.1.1 et VI.3.1.1) et la population d'étude, constituée de 134 758 femmes ménopausées, est la même que celle utilisée pour l'étude de l'exposition aux THM dans EPIC (cf. VI.3.1.2).

Comme décrit précédemment (cf. II.3.3.2), les modèles étaient des modèles de régression à risques proportionnels de Cox, utilisant l'âge en échelle de temps, tout d'abord simplement stratifiés sur le centre et l'âge au recrutement (Modèle 1), puis ajustés sur un ensemble de facteurs disponibles dans chaque centre (Modèle 2) : le niveau d'éducation, des facteurs reproductifs et menstruels, des facteurs anthropométriques et le statut tabagique.

Des analyses de sensibilité ont également été menées avec un Modèle 3 ajoutant au Modèle 2 le nombre d'heures d'activité physique en extérieur pendant l'été, utilisé comme approximation de l'exposition récréationnelle aux UV. Enfin, un Modèle 4 a été construit en ajoutant à ce dernier modèle un ajustement sur le statut marital. Ces deux covariables considérées en analyses de sensibilité n'étant pas disponibles dans tous les centres, la population d'étude pour les analyses de sensibilité était restreinte à 92 489 femmes, après exclusion des participantes des centres de Norvège, Danemark et Espagne.

Les analyses ont également été reproduites séparément au sein de chaque pays, en utilisant le Modèle 2.

VII.3.2 Résultats

Parmi les 134 758 femmes ménopausées de l'étude, 770 cas de mélanomes incidents primaires ont été diagnostiqués.

VII.3.2.1 Analyses descriptives

Les caractéristiques de la population d'analyse ont déjà été décrites au chapitre correspondant à l'étude de la prise de THM en relation avec le risque de mélanome (cf. VI.3.2.1.1).

L'utilisation de multiples traitements hormonaux au cours de la vie était fréquente chez les femmes de la cohorte EPIC : plus d'un quart des femmes ménopausées ont en effet utilisé à la fois des CO et des THM.

VII.3.2.2 Analyses principales

Les femmes ayant utilisé au cours de leur vie un CO, un THM, ou ces deux types de traitements hormonaux n'avaient pas un risque accru de mélanome par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé de traitements hormonaux (**Tableau 38**). Par ailleurs, aucune association n'a été détectée entre la durée cumulée d'exposition aux traitements hormonaux, à la fois CO et THM, par rapport au risque de mélanome.

Tableau 38 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome, cohorte EPIC (n = 134 758)

	Cas	%	Modèle 1 HR (IC 95 %)¹	Modèle 2 HR (IC 95 %)²
Utilisation CO / THM				
Aucun CO /Aucun THM	249	34,49	Ref	Ref
Prise CO / Aucun THM	158	19,79	1,01 (0,81 - 1,24)	1,00 (0,80 - 1,24)
Aucun OC / Prise THM	155	19,61	1,10 (0,89 - 1,36)	1,15 (0,93 - 1,43)
Prise CO / Prise THM	208	26,11	1,08 (0,87 - 1,33)	1,13 (0,90 - 1,40)
Durée cumulée de prise				
Aucune prise de traitement	249	34,49	Ref	Ref
≤ 5 ans	302	39,35	1,02 (0,85 - 1,22)	1,13 (0,90 - 1,40)
6-10 ans	45	5,11	1,18 (0,84 - 1,65)	1,40 (0,93 - 2,10)
> 10 ans	78	9,45	1,10 (0,83 - 1,45)	1,32 (0,93 - 1,89)
<i>P-tendance</i>			0,43	0,14
Manquante	96	11,60	1,15 (0,88 - 1,51)	1,38 (1,00 - 1,91)*

* Résultat significatif au seuil de $\leq 0,05$.

¹ Modèle 1 : modèle stratifié sur le centre et l'âge au recrutement.

² Modèle 2 : modèle 1 avec ajout d'ajustements sur le niveau d'éducation, l'âge à la ménarche, la durée des cycles menstruels, le nombre de grossesses à terme, la taille, l'IMC et le tabagisme.

VII.3.2.3 Analyses de sensibilité

Dans les analyses de sensibilité sur une population plus restreinte, les utilisatrices de THM avaient un risque accru de mélanome, qu'elles aient ou non utilisé un CO auparavant, par rapport aux femmes n'ayant jamais pris de traitements hormonaux (sans CO : HR = 1,30 IC 95 % = 1,00 – 1,70 ; avec CO : HR = 1,31 IC 95 % = 1,00 – 1,72, dans le Modèle 4) (Tableau 39). Les relations n'étaient pas modifiées par l'ajout d'ajustements successifs pour le nombre d'heures d'activité physique en extérieur pendant l'été et le statut marital.

Tableau 39 - Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses de sensibilité sur l'association entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome, cohorte EPIC (n = 92 489)

	Cas	Modèle 1 HR (IC 95 %)¹,²	Modèle 2 HR (IC 95 %)¹,³	Modèle 3 HR (IC 95 %)¹,⁴	Modèle 4 HR (IC 95 %)¹,⁵
Utilisation CO / THM					
Aucun CO /Aucun THM	171	Ref	Ref	Ref	Ref
Prise CO / Aucun THM	96	0,99 (0,75 - 1,30)	1,00 (0,75 - 1,32)	0,99 (0,75 - 1,32)	0,98 (0,74 - 1,30)
Aucun OC / Prise THM	102	1,25 (0,96 - 1,62)	1,31 (1,00 - 1,71)*	1,31 (1,01 - 1,72)*	1,30 (1,00 - 1,70)*
Prise CO / Prise THM	139	1,27 (0,98 - 1,65)	1,33 (1,01 - 1,75)*	1,33 (1,01 - 1,75)*	1,31 (1,00 - 1,72)*
Durée cumulée de prise					
Aucune prise de traitement	171	Ref	Ref	Ref	Ref
≤ 5 ans	179	1,08 (0,86 - 1,36)	1,12 (0,88 - 1,41)	1,12 (0,88 - 1,41)	1,10 (0,87 - 1,39)
6-10 ans	25	1,28 (0,82 - 1,99)	1,28 (0,81 - 2,03)	1,28 (0,81 - 2,03)	1,26 (0,80 - 1,99)
> 10 ans	46	1,31 (0,92 - 1,88)	1,36 (0,94 - 1,96)	1,36 (0,94 - 1,96)	1,33 (0,92 - 1,92)
<i>P-tendance</i>		0,11	0,09	0,09	0,11

* Résultat significatif au seuil de $\leq 0,05$.

¹ Les participantes issues de la Norvège (n = 10 487), du Danemark (n = 22 427) et d'Espagne (n = 9 355) ont été exclues des analyses.

² Modèle 1 : modèle stratifié sur le centre et l'âge au recrutement.

³ Modèle 2 : Modèle 1 avec ajout d'ajustements sur le niveau d'éducation, l'âge à la ménarche, la durée des cycles menstruels, le nombre de grossesses à terme, la taille, l'IMC et le tabagisme.

⁴ Modèle 3 : Modèle 2 avec ajout d'un ajustement sur le nombre d'heures d'activité physique en extérieur pendant l'été.

⁵ Modèle 4 : Modèle 3 avec ajout d'un ajustement sur le statut marital.

VII.3.2.4 Analyse par pays

Les estimations étaient homogènes entre les pays ($P_{\text{homogénéité}} = 0,92$) pour la prise d'un CO seul (**Tableau 40**). En revanche, elles étaient hétérogènes pour la prise d'un THM, avec ou sans CO ($P_{\text{homogénéité}} = 0,04$). La prise de THM seul était positivement associée au risque de mélanome en Espagne (HR = 3,24 ; IC 95 % = 1,22 – 8,61), et des relations positives proches de la significativité statistique étaient observées en Allemagne (HR = 3,59 ; IC 95 % = 0,97 – 13,31) et en France (HR = 1,51 ; IC 95 % = 0,97– 2,34).

Pour la prise cumulée de CO et de THM, une relation positive était retrouvée en France (HR = 1,74 ; IC 95 % = 1,09– 2,76) et en Allemagne bien que non statistiquement significative (HR = 3,39 ; IC 95 % = 0,96– 11,94).

Tableau 40 – Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour l'association entre l'utilisation d'hormones exogènes et le risque de mélanome par pays, cohorte EPIC (n = 134 758)

	Modèle 2 ¹					
	(référence: aucun CO et aucun THM)					
	Prise CO et aucun THM		Aucun CO et prise THM		Prise CO et THM	
	Cas exposés	HR (IC 95 %)	Cas exposés	HR (IC 95 %)	Cas exposés	HR (IC 95 %)
France	13	0,83 (0,43 - 1,62)	53	1,51 (0,97 - 2,34)	60	1,74 (1,09 - 2,76)*
Italie	6	0,64 (0,26 - 1,59)	5	0,75 (0,29 - 1,95)	2	0,43 (0,10 - 1,86)
Espagne	4	1,27 (0,38 - 4,30)	8	3,24 (1,22 - 8,61)*	1	0,91 (0,10 - 7,81)
Royaume-Uni	25	1,14 (0,69 - 1,88)	24	1,16 (0,71 - 1,92)	28	0,89 (0,51 - 1,54)
Pays-Bas	47	1,17 (0,69 - 1,98)	10	1,38 (0,64 - 2,98)	23	1,58 (0,85 - 2,95)
Allemagne	5	1,46 (0,34 - 6,27)	10	3,59 (0,97 - 13,31)	26	3,39 (0,96 - 11,94)
Danemark	45	0,92 (0,60 - 1,40)	28	0,78 (0,48 - 1,26)	41	0,80 (0,51 - 1,27)
Norvège	13	0,82 (0,38 - 1,74)	17	0,60 (0,27 - 1,31)	27	0,60 (0,28 - 1,30)
Méta-analyse ²	158	0,98 (0,78 - 1,23)	155	1,21 (0,85 - 1,73)	208	1,09 (0,75 - 1,59)
<i>P homogénéité</i>		0,92		0,04*		0,04*

* Résultat significatif au seuil de $\leq 0,05$.

¹ Modèle 2 : modèle stratifié sur le centre et l'âge au recrutement avec ajout d'ajustements sur le niveau d'éducation, l'âge à la ménarche, la durée des cycles menstruels, le nombre de grossesses à terme, la taille, l'IMC et le tabagisme.

² Estimé avec la méthode de DerSimonian & Laird.

VII.3.2.5 Résumé des résultats

La prise cumulée de THM et de CO n'était pas associée au risque de mélanome dans la cohorte EPIC, non plus que la durée cumulée d'exposition à ces traitements. Au sein de la population restreinte pour les analyses de sensibilité, des associations positives étaient néanmoins observées pour l'utilisation de THM,

avec ou sans prise de CO en préménopause. Par ailleurs, ces dernières associations étaient hétérogènes entre les pays. De manière générale cependant, ce travail ne met en évidence aucune relation linéaire entre l'exposition aux hormones exogènes et le risque de mélanome.

VII.4 Discussion

VII.4.1 Bilan des résultats

Au sein de la cohorte prospective E3N, nous avons observé une association positive et linéaire entre le nombre de traitements hormonaux utilisés au cours de la vie et le risque de mélanome, sans pour autant que la relation soit linéaire avec la durée cumulée d'exposition à ces traitements.

En revanche, la prise cumulée de CO et de THM n'était pas associée au risque de mélanome au sein de la cohorte EPIC, excepté dans les analyses de sensibilité sur une population restreinte, et aucune relation avec la durée cumulée de prise n'a été observée.

VII.4.2 Une influence biologique ou comportementale ?

La forte association positive entre le nombre de traitements hormonaux utilisés au cours de la vie et le risque de mélanome dans E3N pourrait suggérer une relation dose-effet. Ce résultat est en accord avec une étude cas-témoin néerlandaise où la prise de CO et de THM était associée positivement au risque de mélanome, ainsi que la durée cumulée (242). Cependant, nous n'avons pas retrouvé d'association linéaire avec la durée cumulée dans la cohorte E3N, et au sein de la cohorte EPIC, la relation positive avec une prise cumulée de CO et de THM n'a été observée que dans une population restreinte, après exclusion de plusieurs pays pour les analyses de sensibilité. De même, au sein d'une récente étude de cohorte prospective aux États-Unis, les utilisatrices de CO et de THM n'étaient pas plus à risque de mélanome que les non-utilisatrices (223).

Il semblerait donc que cette relation, non stable, ne soit pas directement le résultat d'une influence biologique des hormones exogènes sur le risque de mélanome, mais plutôt le résultat d'un ensemble de facteurs liés au profil des utilisatrices de plusieurs traitements hormonaux. Dans E3N, les femmes ayant cumulé plusieurs traitements hormonaux au cours de leur vie se distinguaient par leur niveau d'éducation et de revenu généralement supérieur, leur âge plus jeune, et leur situation plus souvent pare et en couple. Par ailleurs, on peut noter qu'elles avaient plus fréquemment des antécédents de maladies gynécologiques bénignes ou des suivis gynécologiques (mammographies et frottis). Ce profil particulier pourrait être associé à davantage d'auto-examinations de la peau, favorisant le diagnostic du mélanome chez les femmes ayant cumulé les traitements hormonaux au cours de leur vie.

Par ailleurs, bien que le nombre de cas soit limité pour les analyses par pays dans la cohorte EPIC, les associations entre la prise cumulée de CO et de THM et le risque de mélanome étaient hétérogènes, avec un risque accru en France et en Allemagne et non dans les autres pays. Pourtant, aucune différence majeure n'a été observée en termes de type d'hormones utilisé dans ces pays ou de profil des femmes exposées au cumul des traitements selon les pays. Il est possible que les caractéristiques mesurées ne cernent pas les différences de profil des femmes ayant cumulé les traitements selon les pays, en particulier si ces différences concernent les comportements d'exposition aux UV. Ceux-ci sont en effet un facteur de risque majeur pour le mélanome et ont potentiellement un rôle confondant sur les associations positives observées dans certains pays. Cependant, ils n'ont pas été recueillis dans l'étude EPIC.

Au sein de l'étude E3N-SunExp, nous n'avons pas pu mettre en évidence d'effet de confusion lié au profil d'exposition aux UV des utilisatrices. Néanmoins, cette étude a montré que les femmes ayant cumulé la prise de différents traitements hormonaux au cours de leur vie étaient plus à même d'avoir des niveaux plus bas d'exposition résidentielle aux UV, et des comportements révélant une exposition intentionnelle aux UV, notamment par l'utilisation de crème solaire et de cabines UV.

VII.4.3 Forces et limites

L'étude E3N est la première à avoir examiné l'effet de la prise cumulée des trois types de traitements hormonaux les plus utilisés sur le risque de mélanome dans une cohorte prospective avec une longue durée de suivi auprès de femmes ménopausées.

Comme mentionné précédemment (cf. III.4.3.1), les études E3N et EPIC comportent plusieurs forces : la taille des échantillons, le caractère prospectif du recueil, et les données détaillées sur la prise des différentes catégories de traitements hormonaux et sur la vie menstruelle et reproductive des participantes, qui font de ces cohortes des outils particulièrement adaptés pour explorer cette exposition.

Par ailleurs, si l'étude E3N-SunExp a permis de considérer l'effet potentiellement modificateur ou confondant de l'exposition aux UV dans une sous-population, la mesure de cette exposition était rétrospective et subjective ; et ces informations n'étaient pas disponibles dans l'ensemble de la cohorte E3N ni dans la cohorte EPIC.

VII.5 Conclusion

Si une association positive remarquable a été observée dans la cohorte E3N entre la prise cumulée de plusieurs traitements hormonaux au cours de la vie et le risque de mélanome, cette relation semble dépendante de la population d'étude car le cumul des traitements ne renforçait pas le risque de mélanome dans la cohorte EPIC. Cela pourrait refléter des différences de profil des utilisatrices de plusieurs traitements selon les pays.

Par ailleurs, des comportements d'exposition intentionnelle aux UV ont été mis en évidence chez les utilisatrices de plusieurs traitements hormonaux. Ces résultats remettent donc en question l'hypothèse d'une influence hormonale sur le risque de mélanome, et invitent à explorer davantage la présence de biais liés au profil des utilisatrices.

Chapitre VIII TRAITEMENTS HORMONAUX ET PRONOSTIC DE MÉLANOME

Les chapitres précédents ont montré des associations positives et modestes entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome, sans pour autant mettre en évidence d'influence hormonale majeure sur l'apparition de ce type de tumeur. Une question complémentaire qui apparaît pertinente pour la santé publique est de savoir si l'exposition aux traitements hormonaux joue un rôle dans le pronostic du mélanome. Cette question a été explorée au sein des cohortes E3N et EPIC.

VIII.1 Contexte

VIII.1.1 Hormones et pronostic du mélanome

Alors que les hormones sexuelles pourraient être positivement associées au risque de mélanome, comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, il a été suggéré que ces hormones pourraient être associées à un pronostic favorable de ce cancer.

En effet, comme décrit en introduction (cf. I.3.4), la mortalité liée au mélanome est plus importante chez les hommes que chez les femmes dans le monde (27). Indépendamment du site, du type histologique et du stade de la tumeur, les femmes ont un avantage de survie par rapport aux hommes (55,63,64,392,66). Par ailleurs, les hommes ont plus fréquemment des tumeurs épaisses avec un indice mitotique élevé, donc de moins bon pronostic que celles des femmes (393).

L'avantage de survie des femmes par rapport aux hommes n'est pas spécifique au mélanome. Pour de nombreux cancers, notamment des glandes salivaires, de la tête et du cou, de l'œsophage, de l'estomac, du colon, du pancréas, des poumons, des os, du rein, du cerveau, de la thyroïde et les lymphomes, les taux de mortalité sont plus faibles chez les femmes que chez les hommes (394). De nombreux mécanismes sont invoqués pour expliquer le pronostic plus favorable des mélanomes chez les femmes par rapport à celui des hommes : l'influence des hormones sexuelles, du système immunitaire, la réponse au stress oxydant, ou encore la différence dans l'expression des gènes (notamment ceux localisés sur les chromosomes sexuels X et Y), etc. (394).

On peut noter que la survie liée au mélanome est également meilleure chez les jeunes femmes que chez les femmes plus âgées (≥ 55 ans) (395). Cela pourrait être en faveur de l'hypothèse que les œstrogènes influencent favorablement le pronostic du mélanome.

Des observations allant dans ce sens ont été faites en étude expérimentale chez l'animal : la comparaison de l'évolution de mélanomes survenus chez les porcs suite à une ablation ou non des gonades suggère que les œstrogènes jouent un rôle dans la régression spontanée des tumeurs, par modification de l'environnement immunitaire (396).

Il a également été montré sur des lignées humaines de cellules mélanocytaires *in vitro* que le 2-méthoxyestradiol, un métabolite de l'œstradiol, inhibait la prolifération cellulaire en induisant l'apoptose des cellules (397,398). Par ailleurs, la progestérone a également été associée à une inhibition de la

croissance mélanocytaire, un effet qui semble médié par un mécanisme d'autophagie¹⁷ et non par les récepteurs à la progestérone (399).

Au niveau cellulaire, il semblerait que les œstrogènes aient une action à la fois proliférative et anti-proliférative sur les tumeurs, par l'activation des récepteurs ER α et ER β , respectivement (209) (cf. I.6.1). Or l'expression des ER β s'amoin-drit avec la progression du mélanome. On retrouve en effet ces récepteurs davantage dans les tissus sains à proximité des mélanomes et dans les mélanomes peu développés que dans les mélanomes de stade avancé ou épais (394,400). Par ailleurs, les niveaux de ER β ont été inversement associés à l'épaisseur de Breslow des mélanomes, les ER β étant plus faibles dans les tumeurs épaisses (401). L'expression des ER β a même été proposée comme biomarqueur de pronostic du mélanome (402).

VIII.1.2 Hypothèse

Selon les observations mentionnées ci-dessus, nous pouvons émettre l'hypothèse que l'exposition aux hormones sexuelles, notamment *via* la prise de traitements hormonaux, pourrait être associée à des mélanomes de meilleur pronostic.

VIII.1.3 État de l'art

Mis à part les comparaisons effectuées entre les hommes et les femmes, très peu d'études épidémiologiques se sont penchées sur l'influence des hormones sur le pronostic du mélanome. Le rôle de la grossesse a été exploré (394), mais aucune relation avec le pronostic n'a été mise en évidence (403). Concernant la prise d'hormones exogènes, une étude sur la prise de THM après le diagnostic d'un mélanome n'a montré aucune association avec le pronostic de la tumeur (404). De même, deux études prospectives ont montré que la prise de THM (223,271) ou de CO (223) n'augmentaient pas le risque de mélanome, que la tumeur soit invasive ou *in situ*. En revanche, une étude cas-témoin aux États-Unis a mis en évidence une association positive entre la prise de CO et le risque de mélanome de bon pronostic (non-métastasés, d'une épaisseur de moins de 0,75 mm ou d'un stade de Clark I-III) et non avec les mélanomes de mauvais pronostic (241). De plus, une autre étude a observé une association inverse mais non significative entre l'épaisseur de Breslow des mélanomes et la prise de CO ou de THM dans les trois ans précédant le diagnostic (405).

Aucun lien n'est donc confirmé à ce jour entre la prise d'hormones exogènes et le pronostic du mélanome. Par ailleurs, on peut noter que si certains facteurs de risque étaient pris en compte isolément dans ces études, tels que les antécédents familiaux de cancers (223,271), l'exposition récréationnelle aux UV (223,241,271) ou le phénotype pigmentaire des participantes (241), ils n'ont jamais été considérés ensemble dans une étude prospective.

VIII.1.4 Objectifs

Le travail présenté dans ce chapitre visait à étudier l'association entre la prise d'hormones exogènes et le risque de mélanome selon les facteurs pronostiques des tumeurs, au sein des cohortes E3N et EPIC.

¹⁷ Dégradation d'une partie du cytoplasme de la cellule par ses propres lysosomes (organites contenant des enzymes).

VIII.2 Traitements hormonaux et pronostic du mélanome dans E3N

Au sein de la cohorte E3N, les grandes catégories de traitements hormonaux et leur cumul au cours de la vie ont été étudiés en relation avec le risque de mélanome selon les facteurs pronostiques renseignés par les comptes rendus histologiques des tumeurs.

VIII.2.1 Matériel et méthodes

VIII.2.1.1 Données utilisées

Les données utilisées pour cette étude sont celles recueillies auprès des femmes E3N, décrites dans le chapitre Matériels et méthodes (cf. II.1).

En cas de mélanome déclaré par une participante, le compte rendu histologique était demandé à son médecin traitant. Il a été obtenu pour 90,6 % des cas. Ces comptes rendus renseignent sur les paramètres pronostiques de la tumeur tels que son épaisseur de Breslow, son comportement (*in situ/invasif*), le stade de Clark, l'ulcération et la régression.

VIII.2.1.2 Population d'étude

La population d'étude, constituée de 71 894 femmes ménopausées, est la même que celle sur laquelle s'appuie l'étude du cumul des traitements hormonaux et a été précédemment décrite (cf. VII.2.1.2).

VIII.2.1.3 Analyses statistiques

La relation entre la prise de traitements hormonaux (oui vs. non pour chaque type de traitement pris séparément ; 1, 2, 3 vs. aucun pour la prise cumulée de traitements hormonaux au cours de la vie) et le risque de mélanome selon les paramètres pronostiques de la tumeur ont été étudiés avec des modèles à risques compétitifs, de façon similaire aux analyses par site et type histologique de mélanome (cf. II.3.2.1.8). L'hétérogénéité entre les coefficients selon les strates au sein de chaque facteur pronostique était ensuite testée avec un Q test (cf. II.3.2.1.6).

Les cas pour lesquels l'information sur un paramètre pronostique était manquante ont été exclus séparément des analyses : n = 136 cas pour l'épaisseur de Breslow, n = 28 cas pour le comportement de la tumeur, n = 82 cas pour le stade de Clark, n = 300 cas pour l'ulcération et n = 319 cas pour la régression de la tumeur.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées en reproduisant toutes les analyses dans des modèles additionnellement ajustés sur les antécédents de suivi gynécologique (frottis et mammographies) d'une part, et sur les antécédents de pathologies gynécologiques bénignes (endométriose, kyste ovarien, fibrome et polype utérin, et maladie bénigne du sein) d'autre part.

L'utilisation des traitements hormonaux était considérée en fonction du temps, et la gestion des données manquantes était identique à celle de l'étude sur l'exposition cumulée aux traitements hormonaux au cours de la vie (cf. VII.2.1.1). Les antécédents de suivi gynécologique et de pathologies gynécologiques étaient également considérés en fonction du temps.

VIII.2.2 Résultats

La population a déjà été décrite dans le cadre de l'étude de l'exposition cumulée aux traitements hormonaux au cours de la vie chez les femmes ménopausées (cf. VII.2.2.1). Nous ne présentons donc dans cette partie que les résultats des analyses statistiques (**Tableau 41**).

VIII.2.2.1 *Prise de CO et pronostic du mélanome*

La prise de CO était associée au risque de mélanome épais (HR = 1,64 ; IC 95 % = 1,01 – 2,65 pour les mélanomes > 0,8 mm) et la relation semblait plus forte qu'avec le risque de mélanomes fins ($\leq 0,8$ mm), bien qu'aucune hétérogénéité n'ait été détectée entre les catégories d'épaisseur ($P_{\text{homogénéité}} = 0,09$). En revanche, la prise de CO était plus fortement associée au risque de mélanome de stade I (HR = 1,84 ; IC 95 % = 1,04 – 3,23), bien qu'ici encore il n'y ait pas eu d'hétérogénéité entre les estimations selon les stades ($P_{\text{homogénéité}} = 0,22$). Par ailleurs, aucune association statistiquement significative n'a été mise en évidence selon le statut *in situ*/invasif de la tumeur. Enfin, les intervalles de confiance étaient larges pour les estimations selon l'ulcération et la régression des tumeurs, et aucune hétérogénéité n'a été observée selon ces paramètres.

VIII.2.2.2 *Prise de progestatifs seuls en préménopause et pronostic du mélanome*

La prise de progestatifs seuls en préménopause était positivement associée au risque de mélanome de comportement *in situ* (HR = 1,77 ; IC 95 % = 1,14 – 2,75), avec une hétérogénéité proche du seuil de significativité statistique entre les tumeurs *in situ* et invasives ($P_{\text{homogénéité}} = 0,05$). De même que pour la prise de CO, la relation avec la prise de progestatifs seuls semblait plus forte pour les mélanomes de stade I (HR = 1,85 ; IC 95 % = 1,09 – 3,14) que pour les autres stades, mais sans hétérogénéité entre les stades ($P_{\text{homogénéité}} = 0,18$). En revanche, aucune association n'a été détectée selon l'épaisseur, l'ulcération et la régression des tumeurs.

VIII.2.2.3 *Prise de THM et pronostic du mélanome*

La prise de THM était associée au risque de mélanome fin (HR = 1,57 ; IC 95 % = 1,09 – 2,27), avec une hétérogénéité proche du seuil de significativité statistique entre les tumeurs fines ($\leq 0,8$ mm) et épaisses ($> 0,8$ mm) ($P_{\text{homogénéité}} = 0,05$). Néanmoins, aucune autre différence selon les paramètres pronostiques des tumeurs n'a été observée.

VIII.2.2.4 *Prise cumulée d'hormones exogènes et pronostic du mélanome*

L'exposition cumulée à différents traitements hormonaux au cours de la vie était associée positivement au risque de mélanome de moins de 0,8 mm (HR = 1,84 ; IC 95 % = 1,01 – 3,36 pour la prise cumulée de trois traitements). Bien que non statistiquement significative, la relation était également positive avec les mélanomes plus épais, et aucune hétérogénéité n'a été observée selon l'épaisseur de la tumeur ($P_{\text{homogénéité}} = 0,64$).

La prise cumulée des trois types de traitement était par ailleurs davantage associée au risque de mélanome *in situ* qu'au risque de mélanomes invasifs (HR = 4,62 ; IC 95 % = 1,86 – 11,45 ; $P_{\text{homogénéité}} = 0,03$). La relation semblait également plus forte pour les mélanomes de stade I, bien qu'il n'y ait pas d'hétérogénéité entre les stades des tumeurs ($P_{\text{homogénéité}} = 0,23$).

Les estimations du risque associé à la prise cumulée des traitements avaient des intervalles de confiance larges lorsque les mélanomes étaient classés selon leur ulcération et leur régression, et aucune hétérogénéité n'a été observée entre ces paramètres.

VIII.2.2.5 *Analyses de sensibilité*

VIII.2.2.5.1 Suivi gynécologique

Après ajustement sur les antécédents d'examens de dépistage gynécologiques (frottis et mammographies), les associations observées entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome restaient

sensiblement les mêmes (**Annexe 26**). Seule la relation positive entre la prise de trois traitements et les tumeurs fines perdait sa significativité statistique.

VIII.2.2.5.2 Maladies gynécologiques bénignes

En revanche, après ajustement sur les antécédents de pathologies gynécologiques bénignes, la prise de CO devenait plus fortement associée avec les mélanomes épais ($P_{\text{homogénéité}} = 0,02$) et de stade III (HR = 2,04 ; IC 95 % = 1,10 – 3,79) et n'était plus statistiquement significative avec les mélanomes de stade I (HR = 1,53 ; IC 95 % = 0,80 – 2,91), bien qu'aucune hétérogénéité entre les stades n'ait été observée (**Annexe 27**).

Pour la prise de progestatifs seuls en préménopause, les associations observées avec les mélanomes de bon pronostic étaient diminuées et perdaient leur significativité statistique (pour les tumeurs *in situ* : HR = 1,49 ; IC 95 % = 0,87 – 2,54 et $P_{\text{homogénéité}} = 0,18$ entre les comportements ; et pour les tumeurs de stade I : HR = 1,51 ; IC 95 % = 0,80 – 2,84).

De même pour la prise de THM, la relation avec les tumeurs fines de bon pronostic perdait sa significativité (HR = 1,51 ; IC 95 % = 0,97 – 2,36) alors que la relation aux tumeurs de stade III-V étaient renforcée et devenait statistiquement significative (HR = 1,74 ; IC 95 % = 1,03 – 2,93).

La relation avec la prise d'un traitement hormonal et les tumeurs *in situ* perdait sa significativité statistique (HR = 2,57 ; IC 95 % = 0,95 – 6,96). La relation avec la prise de deux traitements et les mélanomes de moins bon pronostic était renforcée et devenait statistiquement significative pour les mélanomes invasifs (HR = 1,69 ; IC 95 % = 1,05 – 2,73) ainsi que pour ceux de stade III-V (HR = 2,55 ; IC 95 % = 1,24 – 5,26). Enfin, la relation entre la prise cumulée au cours de la vie de trois traitements et les mélanomes de bon pronostic était diminuée et perdait sa significativité statistique pour les mélanomes fins (HR = 1,57 ; IC 95 % = 0,77 – 3,22) et de stade I (HR = 3,48 ; IC 95 % = 0,98 – 12,33). Par ailleurs, l'hétérogénéité entre les comportements *in situ* et invasif des tumeurs n'était plus observée ($P_{\text{homogénéité}} = 0,15$).

Tableau 41 - Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour l'association entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome selon les facteurs pronostiques, cohorte E3N (n = 71 894)

	Cas n = 435	CO	Progestatifs seuls en préménopause	THM	Nombre de traitements hormonaux différents utilisés au cours de la vie vs. aucun ¹ HR (IC 95 %) ²		
		HR (IC 95 %) ^{2,3}	HR (IC 95 %) ^{2,3}	HR (IC 95 %) ^{2,3}	Un	Deux	Trois
Épaisseur de Breslow⁴							
≤ 0,8 mm	204	1,00 (0,73 - 1,37)	1,23 (0,91 - 1,66)	1,57 (1,09 - 2,27)*	1,25 (0,70 - 2,21)	1,68 (0,96 - 2,94)	1,84 (1,01 - 3,36)*
> 0,8 mm	95	1,64 (1,01 - 2,65)*	1,01 (0,64 - 1,60)	0,88 (0,55 - 1,40)	1,31 (0,63 - 2,71)	1,61 (0,77 - 3,36)	1,44 (0,62 - 3,33)
<i>P</i> homogénéité entre les épaisseurs		0,09	0,49	0,05*	0,92	0,93	0,64
Comportement de la tumeur⁴							
<i>In situ</i>	99	1,30 (0,83 - 2,05)	1,77 (1,14 - 2,75)*	1,50 (0,89 - 2,55)	2,33 (1,00 - 5,45)*	2,46 (1,03 - 5,89)*	4,62 (1,86 - 11,45)*
Invasif	308	1,18 (0,91 - 1,54)	1,06 (0,83 - 1,37)	1,28 (0,97 - 1,69)	1,13 (0,74 - 1,73)	1,47 (0,97 - 2,24)	1,53 (0,97 - 2,44)
<i>P</i> homogénéité entre les comportements		0,72	0,05*	0,60	0,14	0,30	0,03*
Stade de Clark⁴							
I	69	1,84 (1,04 - 3,23)*	1,85 (1,09 - 3,14)*	1,09 (0,60 - 1,97)	1,86 (0,67 - 5,19)	2,37 (0,85 - 6,64)	4,36 (1,49 - 12,74)*
II	137	0,94 (0,64 - 1,38)	1,27 (0,88 - 1,83)	1,18 (0,78 - 1,78)	0,89 (0,48 - 1,67)	1,23 (0,67 - 2,26)	1,24 (0,64 - 2,43)
III	98	1,45 (0,90 - 2,32)	0,86 (0,55 - 1,34)	1,36 (0,83 - 2,25)	1,00 (0,47 - 2,15)	1,69 (0,81 - 3,52)	1,41 (0,62 - 3,23)
IV/V	49	1,41 (0,72 - 2,73)	1,08 (0,57 - 2,06)	1,25 (0,61 - 2,54)	1,92 (0,62 - 5,93)	1,92 (0,60 - 6,11)	2,40 (0,69 - 8,40)
<i>P</i> homogénéité entre les stades		0,22	0,18	0,95	0,50	0,71	0,23
Stade de Clark avec regroupements⁴							
I/II	206	1,18 (0,86 - 1,61)	1,43 (1,06 - 1,94)*	1,16 (0,83 - 1,62)	1,12 (0,66 - 1,91)	1,51 (0,89 - 2,55)	1,87 (1,06 - 3,29)*
III-V	147	1,43 (0,98 - 2,11)	0,92 (0,64 - 1,33)	1,31 (0,87 - 1,98)	1,25 (0,67 - 2,32)	1,75 (0,94 - 3,24)	1,66 (0,83 - 3,29)
<i>P</i> homogénéité entre les stades		0,43	0,07	0,65	0,80	0,72	0,79
Ulcération⁴							
Oui	5	1,92 (0,55 - 6,67)	1,36 (0,43 - 4,28)	2,56 (0,53 - 12,23)	1,67 (0,16 - 17,33)	3,84 (0,40 - 37,30)	5,56 (0,48 - 64,86)
Non	120	1,00 (0,66 - 1,51)	1,02 (0,68 - 1,53)	1,58 (0,97 - 2,56)	1,42 (0,70 - 2,85)	1,44 (0,71 - 2,93)	1,72 (0,80 - 3,70)
<i>P</i> homogénéité selon ulcération		0,33	0,65	0,56	0,89	0,42	0,37

	Cas n = 435	CO	Progestatifs seuls en préménopause	THM	Nombre de traitements hormonaux différents utilisés au cours de la vie vs. aucun ¹ HR (IC 95 %) ²		
		HR (IC 95 %) ^{2,3}	HR (IC 95 %) ^{2,3}	HR (IC 95 %) ^{2,3}	Un	Deux	Trois
Régression⁴							
Oui	30	1,38 (0,62 - 3,07)	0,57 (0,24 - 1,33)	1,08 (0,46 - 2,51)	0,86 (0,24 - 3,02)	1,52 (0,46 - 4,99)	0,53 (0,10 - 2,63)
Non	86	0,95 (0,58 - 1,53)	1,24 (0,78 - 1,96)	1,40 (0,80 - 2,46)	0,80 (0,36 - 1,76)	0,76 (0,34 - 1,66)	1,35 (0,60 - 3,04)
<i>P homogénéité selon régression</i>		<i>0,43</i>	<i>0,12</i>	<i>0,61</i>	<i>0,93</i>	<i>0,34</i>	<i>0,30</i>

* Résultats significatifs au seuil de $\leq 0,05$.

¹ Parmi les contraceptifs oraux, les progestatifs seuls en préménopause et les traitements hormonaux de la ménopause.

² Modèles à risques compétitifs stratifiés sur l'année de naissance et ajustés sur la prise de traitements de l'infertilité, l'exposition résidentielle aux UV à la naissance et à l'inclusion, le phénotype pigmentaire et les antécédents familiaux de cancers de la peau.

³ Modèles mutuellement ajustés pour les autres types de traitements hormonaux.

⁴ Les cas pour lesquels le facteur pronostique était manquant ont été exclus séparément pour chaque analyse : n = 136 cas sans information sur l'épaisseur de Breslow ; n = 28 cas sans information sur le comportement de la tumeur ; n = 82 cas sans information sur le stade de Clark ; n = 300 cas sans information sur l'ulcération ; et n = 319 cas sans information sur la régression de la tumeur.

VIII.3 Traitements hormonaux et pronostic du mélanome dans EPIC

Nous avons également étudié l'influence des CO et des THM sur le risque de mélanome selon les paramètres pronostiques des tumeurs au sein de la cohorte EPIC.

VIII.3.1 Matériel et méthodes

VIII.3.1.1 Données utilisées

Les données de la cohorte EPIC ont été décrites précédemment (cf. II.2). Sur les 770 cas de mélanome recensés dans la population d'étude, nous disposions du comportement des tumeurs. En revanche, le stade de la tumeur était manquant pour la majorité des cas (55 %). Nous avons donc uniquement considéré le comportement des tumeurs.

VIII.3.1.2 Population d'étude

La population d'étude est identique à celle présentée pour l'étude de l'exposition aux THM (cf. VI.3.1.2) ou de l'exposition cumulée aux CO et aux THM dans EPIC (cf. VII.3.1). Elle est constituée de 134 758 femmes ménopausées.

VIII.3.1.3 Analyses statistiques

Les modèles utilisés étaient des modèles à risques compétitifs de l'approche causes-spécifiques (cf. II.3.2.1.8), avec l'âge en échelle de temps, stratifiés sur le centre et l'âge au recrutement.

VIII.3.2 Résultats

La prise d'hormone exogène semblait positivement associée au risque de mélanome *in situ*, mais les relations n'étaient pas statistiquement significatives (**Tableau 42**), et elles étaient homogènes avec les estimations obtenues pour les mélanomes invasifs.

Tableau 42 - Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour l'association entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome selon les facteurs pronostiques, cohorte EPIC (n = 134 758)

	Cas n = 770	Aucun	CO seul	THM seul	CO et THM
Modèle 1¹					
<i>In situ</i>	94	Ref	1,23 (0,67 - 2,26)	1,30 (0,69 - 2,46)	1,51 (0,82 - 2,79)
Invasif	676	Ref	0,98 (0,78 - 1,23)	1,07 (0,86 - 1,34)	1,03 (0,82 - 1,29)
<i>P</i> homogénéité			0,35	0,43	0,25
Modèle 2²					
<i>In situ</i>	94	Ref	1,12 (0,59 - 2,09)	1,45 (0,77 - 2,74)	1,79 (0,96 - 3,34)
Invasif	676	Ref	0,98 (0,77 - 1,24)	1,10 (0,87 - 1,39)	1,05 (0,83 - 1,32)
<i>P</i> homogénéité			0,71	0,42	0,11

¹ Modèle 1 : modèle stratifié sur le centre et l'âge au recrutement.

² Modèle 2 : modèle 1 avec ajout d'ajustements sur le niveau d'éducation, l'âge à la ménarche, la durée des cycles menstruels, le nombre de grossesses à terme, la taille, l'IMC et le tabagisme.

VIII.4 Discussion

VIII.4.1 Nos résultats et la littérature

Au sein de la cohorte E3N, la relation entre la **prise de CO** et le risque de mélanome semblait plus forte pour les tumeurs épaisses ($> 0,8$ mm), ainsi que pour les tumeurs de stade I, bien que sans hétérogénéité des relations selon l'épaisseur ou le stade.

L'association avec les **progestatifs pris seuls en préménopause** était plus forte pour les tumeurs *in situ* et de stade I, et ce avec une hétérogénéité proche du seuil pour le comportement de la tumeur.

En ce qui concerne la relation avec la **prise de THM**, celle-ci était plus forte pour les tumeurs fines ($\leq 0,8$ mm), avec une hétérogénéité proche du seuil entre les classes d'épaisseur.

L'association entre la **prise cumulée des trois traitements hormonaux** au cours de la vie et le risque de mélanome était significativement plus forte pour les tumeurs *in situ*, et semblait plus forte pour les tumeurs fines ($\leq 0,8$ mm) et de stade I, donc de meilleur pronostic.

Enfin, nous n'avons mis en évidence aucun contraste selon le statut d'ulcération et de régression de la tumeur, mais il n'est pas exclu que cela résulte de la proportion considérable de données manquantes et de faible nombre de cas pour ces facteurs pronostiques dans certaines catégories.

Ces relations n'étaient pas substantiellement modifiées après ajustement sur le suivi gynécologique des participantes, mais l'ajustement sur les antécédents de pathologies gynécologiques bénignes semblait de manière générale atténuer les associations avec les tumeurs de bon pronostic et renforcer celles avec les tumeurs de mauvais pronostic.

Dans la cohorte EPIC, nous n'avons pas observé de relation entre la prise de traitements hormonaux exogènes et le comportement de la tumeur.

Ainsi, bien que deux études cas-témoins aient mis en évidence des associations positives entre la prise de CO et les mélanomes de bon pronostic (241,405), de telles relations n'ont pas été retrouvées dans une récente étude de cohorte prospective (223) et dans les études E3N et EPIC. *A contrario*, la prise de THM semblait plutôt positivement associée aux tumeurs de bon pronostic dans l'étude E3N, ce qui est cohérent avec les résultats de l'étude cas-témoin menée aux Pays-Bas (405) mais contraste avec l'absence d'association observée pour ce type de tumeur dans EPIC et dans deux autres études prospectives (223,271).

La prise de progestatifs seuls en préménopause et le cumul des traitements hormonaux au cours de la vie n'ont jamais été explorés avec le risque de mélanome selon le pronostic des tumeurs, il n'existe donc pas de comparatif pour les résultats obtenus dans E3N sur ces expositions.

VIII.4.2 Mécanismes potentiels

Les résultats des analyses principales menées dans E3N sont cohérents avec l'hypothèse d'une influence favorable des hormones sur le pronostic du mélanome. En effet, ils montrent que la prise de THM, de progestatifs, ou de multiples traitements (parmi lesquels les THM sont très prévalents) est associée à des mélanomes de meilleur pronostic. En revanche, les relations entre la prise de CO et le risque de mélanome selon les facteurs pronostiques de la tumeur n'étaient pas cohérentes et sans hétérogénéité significative. Au regard de la tranche d'âge des populations d'étude, la prise de CO est généralement passée depuis plusieurs années et il est envisageable qu'une prise précoce d'hormones exogènes n'ait pas une action

similaire à une prise plus contemporaine, de THM ou de progestatifs par exemple, sur la tumeur ou son environnement.

Cependant, il est possible que ces observations ne reflètent pas une influence biologique des hormones exogènes sur le pronostic mais davantage une probabilité accrue chez les utilisatrices de se faire diagnostiquer précocement, et donc d'avoir un mélanome de pronostic plus favorable. Cette hypothèse n'est pas appuyée par les analyses de sensibilité ajustant sur les antécédents de frottis et de mammographie, utilisés comme marqueurs de suivi médical, puisque les résultats restaient inchangés. Cependant, il convient de noter qu'une large majorité des participantes a été soumise à ces examens gynécologiques, qui ont donc un faible pouvoir discriminant, et reflètent imparfaitement la proximité au système de soins. L'ajustement sur les antécédents de pathologies gynécologiques bénignes (endométriose, fibrome et polypes utérins, kyste ovarien et maladie bénigne du sein) avait en revanche tendance à atténuer les relations observées avec les tumeurs de pronostic favorable. Les femmes ayant eu ces antécédents sont potentiellement plus proches du système de soins, et ce résultat pourrait être révélateur d'un biais de surveillance non détecté avec les antécédents de frottis et de mammographies dans les analyses précédemment décrites. Il est également possible que le profil biologique, notamment hormonal, des femmes ayant des pathologies gynécologiques favorise le risque de mélanome de bon pronostic. Des associations ont été observées entre l'endométriose ou la présence de fibromes utérins et le risque de mélanome (225), mais ces relations appellent à être clarifiées et approfondies dans de futures études, pour comprendre les mécanismes sous-jacents.

VIII.4.3 Forces et limites

Les forces et les limites des études E3N et EPIC ont déjà été décrites (cf. III.4.3), elles sont toutes les deux de grande taille et de design prospectif, et grâce à la disponibilité des comptes rendus de laboratoire et au recensement de mélanomes de toutes gravités, nous avons eu l'opportunité d'étudier les associations entre la prise d'hormones exogènes et le risque de mélanome selon le pronostic des tumeurs.

L'étude E3N avait l'avantage de considérer à la fois le phénotype pigmentaire, l'exposition résidentielle aux UV pendant l'enfance et l'âge adulte et les antécédents familiaux de cancer de la peau. Les données dont nous disposons pour tester un potentiel biais de surveillance étaient cependant limitées, la grande majorité des participantes ayant été soumises à des frottis et mammographies. Enfin, alors que nous avons mis en évidence une potentielle confusion par les antécédents de pathologies gynécologiques bénignes, il convient de noter que ces dernières n'étaient pas validées mais simplement auto-rapportées dans les questionnaires (cf. II.1.5.6).

Contrairement à l'étude E3N, l'étude EPIC était moins adaptée à l'étude du risque du mélanome selon les facteurs pronostiques de la tumeur, puisque seule l'information sur le comportement *in situ* ou invasif des tumeurs a pu être exploitée, que les facteurs de risque du mélanome étaient manquants et que nous ne disposons d'aucun paramètre pour estimer la proximité au système de soin pour tester un potentiel biais de surveillance.

VIII.5 Conclusion

Nous avons observé une association positive entre la prise de THM ou de plusieurs traitements hormonaux et le risque de mélanome de bon pronostic dans la cohorte E3N. De même, la prise de CO était associée aux mélanomes de stade I, mais également aux mélanomes épais. Les associations avec les mélanomes de bon pronostic étaient atténuées après ajustement sur les antécédents de pathologies gynécologiques bénignes. Il est donc possible que les associations observées entre les hormones exogènes et le risque de mélanome

reflètent un biais de surveillance. Par ailleurs, aucune des associations observées dans la population E3N n'a été retrouvée dans la cohorte EPIC.

La distinction des facteurs pronostiques des tumeurs dans l'étude de l'influence des hormones exogènes sur le risque de mélanome a peu été étudiée, et nos études ne mettent pas en évidence de relation claire. De futures études sont donc essentielles pour tester l'hypothèse d'une influence hormonale sur le pronostic des tumeurs, et/ou élucider la présence de biais de surveillance par rapport aux utilisatrices des traitements hormonaux.

Chapitre IX TAUX HORMONAUX

Au sein des cohortes E3N et EPIC, nous avons observé des associations modestes entre la prise d'hormones exogènes et le risque de mélanome. Néanmoins, nous n'avons pas été en mesure de conclure sur le mécanisme sous-jacent, à savoir si les associations observées sont le résultat d'une influence biologique des hormones ou celui de biais liés au profil des utilisatrices d'hormones, qui semblent s'exposer intentionnellement aux UV.

Pour aller plus loin, ce chapitre s'intéresse directement aux taux sériques d'hormones stéroïdiennes en lien avec le risque de mélanome. Nous avons pour cela utilisé les données biologiques recueillies au sein d'une étude cas-témoin nichée dans la cohorte EPIC.

IX.1 Contexte

IX.1.1 État de l'art

Malgré l'accumulation d'arguments suggérant une influence des hormones sexuelles sur le mélanome, les relations entre les taux circulants de ces hormones et le risque de mélanome restent totalement inexplorées dans la littérature.

Une étude pilote a été effectuée au sein de la cohorte E3N en 2010 pour explorer les taux sériques d'œstradiol, de testostérone et de SHBG en relation avec le risque de mélanome. Parmi les femmes ayant fourni un échantillon sanguin, 122 cas de mélanomes primaires incidents ont été sélectionnés, ainsi que 244 témoins appariés sur le statut à jeun et l'âge lors du prélèvement sanguin, le département du centre de prélèvement et la saison du prélèvement, et tirés au sort parmi les participantes indemnes de cancer (y compris de carcinome basocellulaire) lors du prélèvement. Les taux d'œstradiol et de testostérone n'étaient pas associés au risque de mélanome (pour un taux égal à la médiane ou plus élevé vs. moindre : OR = 1,11 ; IC = 0,70 - 1,78 et OR = 1,25 ; IC = 0,77 - 2,02, respectivement). Une association inverse non statistiquement significative a été observée avec le taux de SHBG (OR = 0,58 ; IC = 0,31 - 1,09 pour le quatrième quartile vs. le premier ; $P_{\text{tendance}} = 0,05$ entre les quartiles).

Ces résultats préliminaires, construits sur échantillon de taille limitée, ne nous permettent pas de conclure sur le lien entre l'exposition aux stéroïdes circulants et le risque de mélanome, et appellent donc à être confirmés dans une population d'étude plus importante.

Par ailleurs, des études récentes suggèrent que les androgènes pourraient également avoir une influence sur le risque de mélanome chez les femmes. L'acné sévère (un état associé à de forts taux circulants de testostérone libre (406) et à un risque accru de cancer de la prostate dans des études de cohorte chez l'homme (407)) a en effet été associée au risque de mélanome chez les femmes (134). De plus, une augmentation du risque de mélanome en cas d'antécédent de cancer de la prostate a été mise en évidence, potentiellement expliquée par des taux élevés d'androgènes (408). Il n'est donc pas exclu que les androgènes aient également une influence sur le risque de mélanome chez les hommes. Cependant, aucune étude jusqu'à présent n'a exploré les liens potentiels entre androgènes et risque de mélanome, et aucune n'a évalué les relations entre hormones sexuelles et risque de mélanome chez les hommes. La recherche de relations entre taux sériques d'androgènes et risque de mélanome est donc particulièrement pertinente en complément de nos analyses précédentes, chez les femmes comme chez les hommes.

IX.1.2 Hypothèses et objectifs

Si l'hypothèse d'une influence hormonale sur le risque de mélanome était vérifiée, nous observerions une relation positive entre les taux circulants d'œstrogènes et d'androgènes et le risque de mélanome, aussi bien chez les femmes que chez les hommes. Nous nous attendrions également à un risque accru de mélanome chez les femmes préménopausées avec des taux élevés de progestérone.

En revanche, le taux de SHBG, protéine liée à l'œstradiol et à la testostérone limitant leur biodisponibilité, serait inversement associé au risque de mélanome chez les femmes et les hommes.

Notre objectif était en conséquence d'explorer les taux circulants d'œstrogènes, d'androgènes et de SHBG en relation avec le risque de mélanome chez les femmes et les hommes, et d'explorer l'association entre les taux circulants de progestérone et le risque de mélanome chez les femmes préménopausées.

IX.2 Matériel et méthodes

IX.2.1 Population d'étude

Une étude cas-témoin nichée dans la cohorte EPIC a été constituée pour l'étude du mélanome auprès de 1 289 cas de mélanome et 1 289 témoins ayant fourni un échantillon sanguin et n'utilisant pas d'hormones exogènes au moment du prélèvement. Les témoins ont été appariés aux cas selon le sexe, le centre, l'âge au prélèvement sanguin (+/- 2 ans), l'heure (+/- 1 h), la date (+/- 3 mois) et le statut à jeun (< 3 h, 3 - 6 h, > 6 h) lors du prélèvement. Chez les femmes, un appariement a également été effectué sur le statut ménopausique (préménopause, péri-ménopause, ménopause artificielle, ménopause naturelle) au moment du prélèvement et la phase du cycle pour les femmes en préménopause (folliculaire, ovulatoire, lutéale).

La méthode d'estimation du statut ménopausique au moment du prélèvement sanguin est similaire à celle utilisée dans l'ensemble de la cohorte EPIC et a précédemment été décrite (cf. II.2.5).

Chez les femmes préménopausées, la phase du cycle menstruel lors du prélèvement sanguin a été déterminée par deux méthodes (409). La première consistait à recueillir au moment du prélèvement la date des dernières règles et décompter les jours jusqu'à un maximum de 39 jours pour le cycle. La seconde consistait à recueillir par courrier la date des premières règles suivant le prélèvement, correspondant au jour 28 du cycle, et à décompter les jours écoulés depuis le prélèvement. Si le décompte dépassait 40 jours, la phase du cycle était jugée indéterminée. En France, aux Pays-Bas, en Grèce et en Allemagne, seul le report de la date des dernières règles au moment du prélèvement était disponible. En revanche, les deux méthodes étaient disponibles pour la majorité des participantes en Italie, en Espagne et à Oxford, et l'information retenue dans ce cas a été celle de la date des premières règles suivant le prélèvement, car la durée de la seconde phase du cycle (phase lutéale) est plus constante que la phase folliculaire. Par ailleurs, la déclaration des menstruations passée est sûrement moins précise que celle des menstruations suivantes. Les phases ont ensuite été définies, les 11 premiers jours du cycle correspondant à la phase folliculaire, les jours 11 à 16 à la phase ovulatoire, et les jours restants à la phase lutéale.

IX.2.2 Mesure des taux sériques

Les taux sériques d'estrone, d'œstradiol, de testostérone, de déhydroépiandrostérone (DHEA), d'androsténédione, et de SHBG ont été mesurés chez les hommes et les femmes, et les taux de progestérone ont été mesurés chez les femmes préménopausées.

Toutes les mesures ont été réalisées au sein du même laboratoire au CIRC (Groupe Bio-marqueurs, Section Nutrition et métabolisme) à partir des 2 578 échantillons de sérum. Pour l'œstradiol, l'estrone, la testostérone, l'androsténédione, la progestérone et la DHEA, une méthode de chromatographie en phase liquide couplée à une spectrométrie de masse (LC-HRMS) a été utilisée. Brièvement, après purification, concentration et séparation par chromatographie (410), les composés du sérum ont été ionisés (à l'aide d'une source d'ionisation chimique à pression atmosphérique (APCI)), fractionnés et séparés en fonction de leur rapport masse/charge, ce qui a permis de les caractériser et de les quantifier.

La SHBG a été mesurée en utilisant un dosage immuno-radiométrique (IRMA) commercialisé par Cis-Bio (Eurobio, Courtaboeuf, France). Le principe de cette méthode est d'introduire sur une phase solide deux types d'anticorps spécifiques au stéroïde à mesurer, l'un étant adsorbé à la phase solide et l'autre étant radiomarqué, pour pouvoir mesurer la quantité de stéroïde alors prise en « sandwich » entre les deux types d'anticorps.

Les dosages étaient réalisés par lots d'échantillons de sérum, analysés ensemble le même jour et avec le même kit de dosage. Sur les trois contrôles de qualité effectués, les coefficients de variation intra-lot

étaient en moyenne de 5,2 % pour l'androsténone, 3,2 % pour la testostérone, 6,6 % pour la DHEA, 6,1 % pour l'estrone, 6,5 % pour l'œstradiol, 7,3 % pour la progestérone, et 9,8 % pour la SHBG. Les échantillons des cas et des témoins appariés faisaient toujours partie d'un même lot, les dosages étaient réalisés à l'insu du statut cas-témoin.

Enfin, les concentrations d'œstradiol et de testostérone libres ont été déterminées à partir des concentrations absolues de ces stéroïdes et de SHBG, en utilisant les équations de masse précédemment validées par le CIRC (411).

Les valeurs non détectables des dosages, fournies sous le format « < xx », ont été imputées à une valeur égale à la moitié du seuil non détectable, c'est-à-dire 125 pg/mL pour la DHEA, 1,25 pg/mL pour l'estrone, 7,5 pg/mL pour la progestérone, 0,5 pg/mL pour l'œstradiol, 2 nmol/L pour la SHBG. Pour certains échantillons, la SHBG n'a pas pu être mesurée car les concentrations étaient trop élevées. La seule indication disponible était « >175 nmol/L », le standard le plus élevé de la gamme de calibration. Pour ces individus, la valeur a été imputée à 175 nmol/L.

Afin d'utiliser des unités homogènes avec celles utilisées dans la littérature sur les taux d'hormones circulants dans EPIC (409,412,413), nous avons converti les taux en utilisant les équivalences suivantes¹⁸ :

- $[DHEA]_{\mu\text{mol/L}} = [DHEA]_{\text{pg/mL}} \times 3,47 \times 10^{-6}$
- $[Estrone]_{\text{pmol/L}} = [Estrone]_{\text{pg/mL}} \times 3,6986$
- $[Progestérone]_{\text{nmol/L}} = [Progestérone]_{\text{pg/mL}} \times 3,1801 \times 10^{-3}$
- $[Œstradiol]_{\text{pmol/L}} = [Œstradiol]_{\text{pg/mL}} \times 3,6713$
- $[Testostérone]_{\text{pmol/L}} = [Testostérone]_{\text{pg/mL}} \times 3,4672$
- $[Androsténone]_{\text{nmol/L}} = [Androsténone]_{\text{pg/mL}} \times 3,4916 \times 10^{-3}$

IX.2.3 Analyses statistiques

Les analyses ont été réalisées séparément chez les hommes et les femmes, en utilisant des modèles de régression logistique conditionnelle. Chaque taux a été modélisé en tercile, accompagné d'un test de tendance, et en continu après une log2-transformation. La log2-transformation a été préférée au simple logarithme pour une meilleure interprétation des résultats. En effet, le risque associé correspond alors au risque pour un doublement des taux d'hormones. On peut noter que la log2-transformation améliorait la normalité des taux hormonaux, même si cette dernière ne restait pas vérifiée pour l'œstradiol, la progestérone et la fraction libre d'œstradiol chez les femmes.

Un modèle simple a été développé, stratifié sur l'âge au recrutement, le centre, et la paire d'appariement (Modèle 1). Puis un ajustement supplémentaire a été réalisé pour le niveau d'étude (aucun/primaire, technique/professionnel, secondaire/universitaire), le statut marital (seul, en couple, manquant), taille (continu), l'IMC (continu) et le statut tabagique (jamais, ex, actuel) (Modèle 2). Pour les femmes, ce modèle incluait également un ajustement sur l'âge à la ménarche (jamais réglée, ≤ 12 ans, 13-14 ans, ≥ 15 ans), la durée des cycles (jamais réglée, irrégulière, ≤ 24 jours, 25-31 jours, ≥ 32 jours, manquant), le nombre de

¹⁸ Lien du site pour les conversions de grammes à moles: <http://unitslab.com/fr>

grossesses à terme (0, 1, 2, \geq 3, manquant), la prise de THM (oui, non, manquant) et la prise de CO (oui, non).

Une analyse stratifiée a été menée sur le statut ménopausique au moment du prélèvement (préménopause, périménopause, postménopause), et en analyse complémentaire, une stratification a été effectuée sur la phase du cycle menstruel (folliculaire, ovulatoire, lutéale).

Les données manquantes de taux par hormone ont été exclues pour chacune des analyses correspondantes. Pour les variables d'ajustement, les variables présentant moins de 5 % de données manquantes ont été imputées à la médiane (variables quantitatives) ou le mode (variable qualitative) dans la population des non-cas ; dans le cas contraire, une catégorie manquante était créée.

IX.3 Résultats

Après un descriptif des caractéristiques de la population d'étude selon le statut cas/témoin, les résultats sont présentés séparément selon le sexe.

IX.3.1 Descriptif de la population d'étude

De manière générale, les cas et les témoins ont été correctement appariés, c'est-à-dire que nous n'avons pas observé de différences entre ces deux groupes en ce qui concerne les variables d'appariement.

Une proportion plus importante de cas que de témoins étaient décédés en fin de suivi (**Tableau 43**). Comparés aux témoins, les cas avaient tendance à avoir plus fréquemment un âge à la ménarche compris entre 13 et 14 ans, un niveau d'études plus élevé, un âge plus jeune en fin de suivi et une taille et un IMC légèrement plus importants. En revanche, aucune différence majeure n'était observée entre les cas et les témoins concernant leur statut marital, leur statut tabagique, et pour les femmes leur durée de cycle menstruel, leur nombre de grossesses à terme, la prise de traitements hormonaux et leur éventuel âge à la ménopause.

Tableau 43 – Caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion, étude cas-témoin nichée dans la cohorte EPIC (n = 2 578)

	Tous n = 2 578 N (%)	Cas de mélanome n = 1 289 N (%)	Témoins n = 1 289 N (%)	P-value ¹
Sexe				1,00
Homme	1 242 (48,18)	621 (48,18)	621 (48,18)	
Femme	1 336 (51,82)	668 (51,82)	668 (51,82)	
Statut vital				<0,001
Vivant	2 227 (86,38)	1 043 (80,92)	1 184 (91,85)	
Décédé	335 (12,99)	240 (18,62)	95 (7,37)	
Perdu de vue	2 (0,08)	1 (0,08)	1 (0,08)	
Départ vers une autre région	4 (0,16)	3 (0,22)	1 (0,08)	
Émigration vers un autre pays	9 (0,35)	1 (0,08)	8 (0,62)	
Inconnu	1 (0,04)	1 (0,08)	0 (0,00)	
Pays de recrutement				1,00
France	82 (3,18)	41 (3,18)	41 (3,18)	
Italie	248 (9,62)	124 (9,62)	124 (9,62)	
Espagne	206 (7,99)	103 (7,99)	103 (7,99)	
Royaume-Uni	468 (18,15)	234 (18,15)	234 (18,15)	
Pays-Bas	314 (12,18)	157 (12,18)	157 (12,18)	
Grèce	46 (1,78)	23 (1,78)	23 (1,78)	
Allemagne	200 (7,76)	100 (7,76)	100 (7,76)	
Suède	184 (7,14)	92 (7,14)	92 (7,14)	
Danemark	754 (29,25)	377 (29,25)	377 (29,25)	
Norvège	76 (2,95)	38 (2,95)	38 (2,95)	
Âge à la ménarche				0,04
12 ans ou avant	435 (16,87)	203 (15,75)	232 (17,99)	
13-14 ans	674 (26,14)	363 (28,16)	311 (24,13)	
15 ans ou plus	227 (8,81)	102 (7,91)	125 (9,70)	
NA : homme	1 242 (48,18)	621 (48,18)	621 (48,18)	
Durée des cycles menstruels				0,87

	Tous n = 2 578	Cas de mélanome n = 1 289	Témoins n = 1 289	P-value ¹
Irrégulière	93 (3,61)	49 (3,80)	44 (3,40)	
≤ 24 jours	120 (4,64)	65 (5,04)	55 (4,27)	
25-31 jours	878 (34,06)	435 (33,75)	443 (34,37)	
≥ 32 jours	37 (1,44)	16 (1,24)	21 (1,63)	
Non menstruée ou manquant NA	208 (8,07)	103 (7,99)	105 (8,15)	
NA : homme	1 242 (48,18)	621 (48,18)	621 (48,18)	
Niveau d'études				0,002
Aucun ou primaire	771 (29,91)	345 (26,76)	426 (33,04)	
Technique/Professionnel	817 (31,69)	435 (33,75)	382 (29,64)	
Secondaire ou universitaire	990 (38,40)	509 (39,49)	481 (37,32)	
Statut marital				0,97
Seul (célibataire divorcé séparé veuf)	297 (11,52)	147 (11,40)	150 (11,64)	
En couple (marié en couple)	1 276 (49,50)	637 (49,42)	639 (49,57)	
Manquant	1 005 (38,98)	505 (39,18)	500 (38,79)	
Staut tabagique				0,08
Jamais fumeur	1 182 (45,85)	604 (46,86)	578 (44,84)	
Ex-fumeur	804 (31,19)	413 (32,04)	391 (30,33)	
Fumeur	592 (22,96)	272 (21,10)	320 (24,83)	
Nombre de grossesses à terme				0,22
0	150 (5,82)	85 (6,60)	65 (5,03)	
1	163 (6,32)	73 (5,66)	90 (6,98)	
2	521 (20,21)	272 (21,10)	249 (19,32)	
3 ou plus	385 (14,93)	185 (14,35)	200 (15,52)	
Manquant	117 (4,54)	53 (4,11)	64 (4,97)	
NA : homme	1 242 (48,18)	621 (48,18)	621 (48,18)	
Statut ménopausique à l'inclusion				0,98
Préménopausée	364 (14,12)	180 (13,96)	184 (14,27)	
Périménopausée	220 (8,53)	113 (8,77)	107 (8,30)	
Ménopausée	752 (29,17)	375 (29,09)	377 (29,25)	
NA : homme	1 242 (48,18)	621 (48,18)	621 (48,18)	
Prise de contraceptif oral				0,95
Non	562 (21,80)	284 (22,03)	278 (21,56)	
Oui	774 (30,02)	384 (29,79)	390 (30,26)	
NA : homme	1 242 (48,18)	621 (48,18)	621 (48,18)	
Prise de THM				0,31
Non	719 (27,89)	372 (28,86)	347 (26,92)	
Oui	180 (6,98)	79 (6,13)	101 (7,84)	
Manquant	73 (2,83)	37 (2,87)	36 (2,79)	
NA : homme ou préménopausée à l'inclusion	1 606 (62,30)	801 (62,14)	805 (62,45)	
Statut à jeun au moment du prélèvement sanguin				0,92
Non (< 3 h)	1 413 (54,81)	699 (54,23)	714 (55,39)	
Entre-deux (3 - 6 h)	503 (19,51)	254 (19,71)	249 (19,32)	
Oui (> 6 h)	619 (24,01)	313 (24,28)	306 (23,74)	
Manquant	43 (1,67)	23 (1,78)	20 (1,55)	
Statut ménopausique au moment du prélèvement sanguin				1,00
Préménopausée	346 (13,42)	173 (13,42)	173 (13,42)	
Périménopausée	208 (8,07)	104 (8,07)	104 (8,07)	

	Tous n = 2 578	Cas de mélanome n = 1 289	Témoins n = 1 289	P-value ¹
Ménopausée	782 (30,33)	391 (30,33)	391 (30,33)	
NA : homme	1 242 (48,18)	621 (48,18)	621 (48,18)	
Phase du cycle menstruel au moment du prélèvement				1,00
Début folliculaire	65 (2,52)	31 (2,39)	34 (2,64)	
Fin folliculaire	25 (0,97)	14 (1,09)	11 (0,85)	
Ovulation	70 (2,72)	35 (2,72)	35 (2,72)	
Début post-ovulation	26 (1,01)	14 (1,09)	12 (0,93)	
Milieu post-ovulation	52 (2,02)	25 (1,94)	27 (2,09)	
Fin post-ovulation	42 (1,63)	21 (1,63)	21 (1,63)	
Manquant ou postménopausée	1 056 (40,95)	528 (40,96)	528 (40,96)	
NA : homme	1 242 (48,18)	621 (48,18)	621 (48,18)	
Saison au moment du prélèvement sanguin				0,97
Hiver/Printemps	1 295 (50,23)	647 (50,19)	648 (50,27)	
Été/Automne	1 283 (49,77)	642 (49,81)	641 (49,73)	
	Moyenne (SD)	Moyenne (SD)	Moyenne (SD)	
Âge de fin de suivi	66,28 (9,69)	63,13 (9,64)	69,42 (8,67)	<0,001
Âge au moment du prélèvement sanguin	54,09 (8,64)	54,10 (8,65)	54,08 (8,62)	0,95
Indice de masse corporelle, kg.m⁻²	25,90 (4,08)	26,07 (4,21)	25,74 (3,93)	0,04
Taille, cm	169,08 (9,39)	169,53 (9,40)	168,63 (9,36)	0,01
Âge de ménopause (n=681)	48,82 (4,93)	48,84 (5,28)	48,80 (4,56)	0,90

NA : non attribuable.

¹P-value du test de Chi2 pour les variables catégorielles, et test de Wald pour les variables continues.

IX.3.2 Taux circulants d'hormones et risque de mélanome

IX.3.2.1 Chez les femmes

Aucune association n'a été observée entre les taux sériques d'hormones sexuelles (androsténédione, testostérone, DHEA, estrone, œstradiol, testostérone libre et œstradiol libre) et de SHBG et le risque de mélanome chez les femmes (**Tableau 44**). Le taux de progestérone n'était pas non plus associé chez les femmes préménopausées. Les résultats étaient similaires lorsque les analyses étaient stratifiées selon le statut ménopausique (**Annexe 28**) ou selon la phase du cycle menstruel pour les femmes préménopausées (données non présentées).

IX.3.2.2 Chez les hommes

Chez les hommes, les taux d'androsténédione, de testostérone, de DHEA, d'œstradiol, et les fractions libres de testostérone et d'œstradiol n'étaient pas associés au risque de mélanome (**Tableau 45**).

En revanche le taux de SHBG était inversement associé au risque de mélanome dans le Modèle 1 (OR = 0,71 ; IC = 0,50 - 1,00 pour le troisième vs. le premier tercile, $P_{\text{tendance}} = 0,04$), mais cette association n'était plus statistiquement significative dans le modèle ajusté (Modèle 2).

On peut également noter que les individus dans le deuxième tercile de taux d'estrone avaient un risque de mélanome moindre que les individus du premier tercile (OR = 0,67 ; IC = 0,47 - 0,97). Néanmoins, la relation avec le taux d'estrone n'était pas linéaire ($P_{\text{tendance}} = 0,53$) et perdait sa significativité statistique dans le modèle ajusté (Modèle 2).

Tableau 44 – Odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre les taux circulants d'hormones et le risque de mélanome chez les femmes, étude cas-témoin nichée dans la cohorte EPIC (n = 1 336)

Taux circulants de stéroïdes chez les femmes	Témoins n (%)	Cas n (%)	Modèle 1 ¹ OR (IC 95 %)	Modèle 2 ² OR (IC 95 %)
Taux circulant d'androsténone (nmol/L)	n = 655	n = 655		
< 1,6	215 (32,82)	209 (31,91)	Ref	Ref
1,6-2,5	218 (33,28)	228 (34,81)	1,04 (0,73- 1,48)	1,00 (0,69- 1,46)
≥ 2,6	222 (33,89)	218 (33,28)	0,94 (0,64- 1,39)	0,93 (0,61- 1,41)
<i>P-tendance</i>			0,77	0,73
Continu (log2)			0,96 (0,78- 1,18)	0,94 (0,75- 1,17)
Taux circulant de testostérone (pmol/L)	n = 651	n = 651		
< 534,8	213 (32,72)	227 (34,87)	Ref	Ref
534,8-772,2	216 (33,18)	202 (31,03)	0,81 (0,57- 1,15)	0,82 (0,57- 1,18)
≥ 772,3	222 (34,10)	222 (34,10)	1,00 (0,71- 1,40)	1,00 (0,70- 1,44)
<i>P-tendance</i>			0,97	0,99
Continu (log2)			1,06 (0,86- 1,29)	1,08 (0,87- 1,33)
Taux circulant de DHEA (µmol/L)	n = 626	n = 626		
< 0,005	205 (32,75)	212 (33,87)	Ref	Ref
0,005 - 0,009	208 (33,23)	199 (31,79)	0,99 (0,68- 1,45)	0,99 (0,66- 1,47)
≥ 0,01	213 (34,03)	215 (34,35)	0,92 (0,62- 1,36)	0,93 (0,62- 1,41)
<i>P-tendance</i>			0,65	0,74
Continu (log2)			1,02 (0,85- 1,21)	1,01 (0,83- 1,21)
Taux circulant d'estrone (pmol/L)	n = 559	n = 559		
< 71,3	182 (32,56)	173 (30,95)	Ref	Ref
71,3-139,8	184 (32,92)	170 (30,41)	0,83 (0,57- 1,22)	0,76 (0,51- 1,15)
≥ 139,9	193 (34,53)	216 (38,64)	1,11 (0,69- 1,78)	1,01 (0,61- 1,68)
<i>P-tendance</i>			0,81	0,86
Continu (log2)			0,99 (0,85- 1,15)	0,94 (0,80- 1,11)
Taux circulant d'œstradiol (pmol/L)	n = 543	n = 543		
< 12,8	171 (31,49)	159 (29,28)	Ref	Ref
12,8-101,3	178 (32,78)	176 (32,41)	1,11 (0,75- 1,65)	1,04 (0,67- 1,61)
≥ 101,4	194 (35,73)	208 (38,31)	1,42 (0,79- 2,55)	1,49 (0,80- 2,80)
<i>P-tendance</i>			0,26	0,28
Continu (log2)			1,05 (0,95- 1,16)	1,06 (0,95- 1,17)
Taux circulant de progestérone (nmol/L)³	n = 168	n = 168		
< 0,3	55 (32,74)	49 (29,17)	Ref	Ref

Chapitre IX TAUX HORMONAUX

	Témoins n (%)	Cas n (%)	Modèle 1¹ OR (IC 95 %)	Modèle 2² OR (IC 95 %)
Taux circulants de stéroïdes chez les femmes				
0,3 - 8,5	57 (33,93)	62 (36,90)	1,06 (0,56; 2,00)	1,01 (0,46; 2,21)
≥ 8,6	56 (33,33)	57 (33,93)	1,15 (0,55; 2,40)	1,15 (0,49; 2,71)
<i>P-tendance</i>			0,45	0,58
Continu (log2)			0,99 (0,90; 1,09)	0,99 (0,89; 1,11)
Taux circulant de SHBG (nmol/L)	n = 666	n = 666		
< 41,1	220 (33,03)	236 (35,44)	Ref	Ref
41,1-62,3	219 (32,88)	218 (32,73)	1,02 (0,74- 1,42)	0,97 (0,67- 1,40)
≥ 62,4	227 (34,08)	212 (31,83)	0,93 (0,66- 1,31)	0,94 (0,64- 1,39)
<i>P-tendance</i>			0,70	0,75
Continu (log2)			0,87 (0,73- 1,04)	0,85 (0,69- 1,05)
Fractions libres de testostérone (pmol/L)	n = 649	n = 649		
< 6,8	212 (32,67)	218 (33,59)	Ref	Ref
6,8-10,1	216 (33,28)	210 (32,36)	0,94 (0,67- 1,31)	0,99 (0,69- 1,42)
≥ 10,2	221 (34,05)	221 (34,05)	1,05 (0,74- 1,48)	1,02 (0,71- 1,49)
<i>P-tendance</i>			0,79	0,90
Continu (log2)			1,12 (0,94- 1,34)	1,14 (0,94- 1,40)
Fractions libres d'œstradiol (pmol/L)	n = 542	n = 542		
< 0,3	173 (31,92)	157 (28,97)	Ref	Ref
0,3-2,4	174 (32,10)	184 (33,95)	1,28 (0,86- 1,91)	1,24 (0,80- 1,93)
≥ 2,5	195 (35,98)	201 (37,08)	1,45 (0,81- 2,59)	1,51 (0,80- 2,84)
<i>P-tendance</i>			0,16	0,19
Continu (log2)			1,06 (0,96- 1,17)	1,06 (0,95- 1,18)

¹ Modèle 1 : modèle stratifié sur le centre, l'âge au recrutement et la paire d'appariement.

² Modèle 2 : Modèle 1 additionnellement ajusté sur le niveau d'étude, le statut marital, la taille, l'IMC, le statut tabagique, l'âge à la ménarche, la durée des cycles menstruels, le nombre de grossesses à terme, la prise de THM et la prise de CO.

³ Parmi les femmes préménopausées au moment du prélèvement sanguin uniquement (n = 346).

Tableau 45 - Odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre les taux circulants d'hormones et le risque de mélanome chez les hommes, étude cas-témoin nichée dans la cohorte EPIC (n = 1 242)

Taux circulants de stéroïdes chez les hommes	Témoins n (%)	Cas n (%)	Modèle 1 ¹ OR (IC 95 %)	Modèle 2 ² OR (IC 95%)
Taux circulant d'androsténone (nmol/L)	n = 613	n = 613		
< 1,9	201 (32,79)	215 (35,07)	Ref	Ref
1,9 - 2,6	203 (33,12)	217 (35,40)	1,10 (0,79-1,53)	1,13 (0,80-1,60)
≥ 2,7	209 (34,09)	181 (29,53)	0,86 (0,60-1,23)	0,97 (0,67-1,40)
<i>P-tendance</i>			0,39	0,85
Continu (log2)			0,85 (0,65-1,09)	0,93 (0,71-1,22)
Taux circulant de testostérone (pmol/L)	n = 613	n = 613		
< 9 369,7	202 (32,95)	228 (37,19)	Ref	Ref
9 369,7 – 11 895,4	201 (32,79)	195 (31,81)	0,86 (0,62-1,19)	0,86 (0,61-1,21)
≥ 11 895,5	210 (34,26)	190 (31,00)	0,74 (0,52-1,04)	0,81 (0,57-1,17)
<i>P-tendance</i>			0,08	0,26
Continu (log2)			0,83 (0,62-1,10)	0,93 (0,69-1,25)
Taux circulant de DHEA (µmol/L)	n = 599	n = 599		
< 0,006	197 (32,89)	189 (31,55)	Ref	Ref
0,006 - 0,010	197 (32,89)	224 (37,40)	1,33 (0,94-1,90)	1,39 (0,96-2,02)
≥ 0,011	205 (34,22)	186 (31,05)	0,95 (0,64-1,42)	1,01 (0,66-1,53)
<i>P-tendance</i>			0,80	0,98
Continu (log2)			0,94 (0,78-1,13)	0,96 (0,79-1,16)
Taux circulant d'estrone (pmol/L)	n = 521	n = 521		
< 97,7	169 (32,44)	193 (37,04)	Ref	Ref
97,7 - 132,8	173 (33,21)	157 (30,13)	0,67 (0,47- 0,97)*	0,69 (0,47-1,00)
≥ 132,9	179 (34,36)	171 (32,82)	0,88 (0,60-1,29)	0,88 (0,59-1,31)
<i>P-tendance</i>			0,53	0,56
Continu (log2)			0,92 (0,71-1,20)	0,91 (0,69-1,20)
Taux circulant d'œstradiol (pmol/L)	n = 556	n = 556		
< 55,1	183 (32,91)	208 (37,41)	Ref	Ref
55,1 - 76,0	185 (33,27)	178 (32,01)	0,82 (0,58-1,15)	0,79 (0,55-1,13)
≥ 76,1	188 (33,81)	170 (30,58)	0,91 (0,63-1,31)	0,91 (0,62-1,32)

Chapitre IX TAUX HORMONAUX

	Témoins	Cas	Modèle 1¹	Modèle 2²
Taux circulants de stéroïdes chez les hommes	n (%)	n (%)	OR (IC 95 %)	OR (IC 95%)
<i>P-tendance</i>			0,58	0,57
Continu (log2)			0,98 (0,77-1,23)	0,96 (0,75-1,23)
Taux circulant de SHBG (nmol/L)	n = 620	n = 620		
< 27,5	204 (32,90)	249 (40,16)	Ref	Ref
27,5 - 39,4	205 (33,06)	185 (29,84)	0,79 (0,57-1,09)	0,84 (0,60-1,18)
≥ 39,5	211 (34,03)	186 (30,00)	0,71 (0,50-1,00)*	0,79 (0,54-1,15)
<i>P-tendance</i>			0,04*	0,20
Continu (log2)			0,84 (0,68-1,03)	0,92 (0,74-1,14)
Fractions libres de testostérone (pmol/L)	n = 612	n = 612		
< 173,9	202 (33,01)	196 (32,03)	Ref	Ref
173,9 - 215,8	202 (33,01)	207 (33,82)	1,02 (0,72-1,44)	0,98 (0,68-1,42)
≥ 215,9	208 (33,99)	209 (34,15)	0,91 (0,62-1,33)	0,88 (0,60-1,31)
<i>P-tendance</i>			0,63	0,53
Continu (log2)			0,97 (0,73-1,28)	1,01 (0,76-1,35)
Fractions libres d'œstradiol (pmol/L)	n = 555	n = 555		
< 1,5	184 (33,15)	195 (35,14)	Ref	Ref
1,5 - 2,0	181 (32,61)	198 (35,68)	0,96 (0,69-1,35)	0,90 (0,63-1,28)
≥ 2,1	190 (34,23)	162 (29,19)	0,89 (0,62-1,29)	0,81 (0,55-1,20)
<i>P-tendance</i>			0,54	0,29
Continu (log2)			1,01 (0,80-1,28)	0,96 (0,75-1,24)

* Résultat significatif au seuil de $\leq 0,05$

¹ Modèle 1 : modèle stratifié sur le centre, l'âge au recrutement et la paire d'appariement.

² Modèle 2 : Modèle 1 additionnellement ajusté sur le niveau d'étude, le statut marital, la taille, l'IMC, et le statut tabagique.

IX.4 Discussion

Globalement, nos résultats dans cette grande étude cas-témoin nichée européenne ne montrent pas d'association entre les taux circulants d'hormones stéroïdiennes et le risque de mélanome, chez les femmes comme chez les hommes. La seule association observée est celle d'une relation inverse entre le taux de SHBG et le risque de mélanome chez les hommes dans le modèle non ajusté, qui n'était plus statistiquement significative dans le modèle complet.

Dans le sens de l'hypothèse de l'hormono-dépendance du mélanome, nous pourrions argumenter que le risque moindre de mélanome associé au taux de SHBG chez les hommes pourrait être lié à une baisse des fractions libres et biodisponibles de la testostérone et de l'œstradiol due à leur liaison à la protéine de transport. Cependant, nous n'avons observé aucune autre association entre les fractions libres d'hormones sexuelles et le risque de mélanome. Ces résultats ne soutiennent donc pas l'hypothèse d'une influence des hormones sexuelles sur le risque de mélanome.

Cette étude est la première à explorer les relations entre hormones sexuelles à partir d'échantillons biologiques et risque de mélanome, que ce soit chez les femmes ou chez les hommes. Plusieurs études ont été menées sur les concentrations sériques d'hormones stéroïdiennes et le risque de cancer dans la cohorte EPIC, notamment des cancers hormono-dépendants.

Le risque de cancer du sein était environ doublé chez les femmes ménopausées appartenant au quintile le plus élevé en terme de niveau d'androgènes ou de niveau d'œstrogènes, et il était diminué de 40 % en cas de concentration élevée de SHBG (413). En revanche chez les femmes préménopausées, seule une association positive était observée avec le niveau de testostérone (+60 %), le niveau d'œstradiol, de progestérone et de SHBG n'étant pas liés au risque de cancer du sein (412). Ces relations étaient similaires pour les tumeurs présentant ou non des récepteurs hormonaux (412,414).

Le risque de cancer de l'endomètre était multiplié par 1,7 - 2,7 pour les femmes ménopausées appartenant au tercile le plus élevé en terme de niveau d'œstrogènes, et 1,4 - 2,1 pour le niveau de testostérone, bien qu'aucune association ne soit observée avec les autres androgènes (androsténone et DHEA) (415). De même que pour le cancer du sein, le niveau de SHBG était inversement associé au risque de cancer de l'endomètre. Par ailleurs, aucune association n'était retrouvée parmi les femmes préménopausées.

Les niveaux d'androgènes et de SHBG ont également été analysés par rapport au risque de cancer de l'ovaire chez la femme et de la prostate chez l'homme. Hormis une association inverse entre le niveau de testostérone libre et le risque de cancer de l'ovaire chez les femmes ménopausées, les concentrations des autres androgènes et de SHBG n'étaient pas associées au risque de cancer de l'ovaire (416). Pour le cancer de la prostate, aucune association n'était retrouvée de manière générale, mais une association positive avec la testostérone libre était observée chez les hommes jeunes (417).

Enfin, le risque de cancer du col de l'utérus était augmenté en présence de concentrations élevées d'androgènes et d'œstrogènes (418). Une association inverse avec le niveau de SHBG était observée chez les femmes préménopausées mais pas chez les femmes ménopausées. En revanche, aucune association n'était observée avec le niveau de progestérone chez les femmes préménopausées.

Parmi les cancers hormono-dépendants, les associations attendues avec les taux hormonaux ont donc bien été retrouvés pour le cancer du sein et de l'endomètre, mais non pour le cancer de l'ovaire et de la prostate. La mesure ponctuelle des taux sériques n'est donc pas forcément suffisante pour détecter l'hormono-dépendance d'un cancer, et si l'absence de relation observée avec le risque de mélanome dans

notre étude ne suggère pas une forte influence des hormones sur le risque de ce cancer, elle n'invalide pas définitivement cette hypothèse.

Notre étude comportait plusieurs forces, notamment sa grande taille d'échantillon, son design d'étude cas-témoin nichée dans une grande cohorte prospective, la diversité de la cohorte en termes de phénotype pigmentaire, de latitude et de taux d'incidence du mélanome, et le fait de réaliser l'analyse également chez les hommes. En particulier, en complément de l'étude des facteurs hormonaux tels que les facteurs reproductifs ou menstruels et la prise de traitements hormonaux, le dosage des taux circulants d'hormones stéroïdiennes à partir d'échantillons biologiques constitue une mesure plus objective pour tester l'hypothèse de l'influence hormonale, ce qui n'avait jamais été réalisé dans les précédentes études.

En revanche, plusieurs limites sont à prendre en compte dans l'interprétation de ces résultats. Chez les femmes, les analyses portaient principalement sur une population de femmes post-ménopausées (59 %) ; notre puissance était donc limitée pour évaluer ces associations auprès des femmes préménopausées, chez qui les taux circulants d'hormones stéroïdiennes sont plus élevés. De plus, les échantillons sanguins n'ont été collectés qu'une seule fois, ne prenant pas en compte la potentielle variation temporelle des taux d'hormones. Si une bonne corrélation a déjà été mise en évidence entre des niveaux d'androgènes mesurés avec un écart de 6 à 30 mois chez les femmes ménopausées et préménopausées (419,420), les corrélations sont en revanche plus faibles pour les niveaux d'œstrogènes chez les femmes préménopausées (420). Bien que dans notre étude les femmes préménopausées aient été appariées sur la phase du cycle menstruel, des variations de taux d'œstrogènes sont susceptibles d'avoir atténué nos résultats. Enfin, de même que pour l'étude de la prise de CO et de THM dans EPIC, nous ne disposons pas d'informations sur les facteurs de risque du mélanome tels que le phénotype pigmentaire des participants, leur exposition aux UV et les antécédents familiaux de cancers de la peau.

IX.5 Conclusion

En conclusion, dans cette étude cas-témoin nichée dans la cohorte européenne EPIC, nous n'avons pas observé d'association majeure entre les concentrations sériques d'hormones sexuelles et le risque de mélanome chez les femmes et chez les hommes. Cette étude complémentaire explorant l'hypothèse d'une influence hormonale sur le risque de mélanome à partir de mesures biologiques d'hormones confirme nos résultats précédents sur la prise de traitements hormonaux à partir de données de questionnaire, ne suggérant pas une forte influence des hormones sur le risque de ce cancer. Cependant, notre étude, qui était la première à explorer ces associations, était limitée par une proportion faible de femmes préménopausées ; une relation modeste n'est donc pas à exclure définitivement dans cette population. D'autres études seront nécessaires afin d'améliorer nos connaissances de ces relations, en particulier des études de cohorte prospective incluant un échantillon important de femmes préménopausées ainsi que des données sur l'exposition aux UV, afin d'évaluer une interaction potentielle avec ce facteur, ce qui n'était pas envisageable dans notre étude.

Chapitre X SYNTHÈSE ET CONCLUSION

X.1 Discussion des résultats

X.1.1 Influence limitée des hormones

Dans les cohortes E3N et EPIC, la prise de CO était associée à un risque modestement accru de mélanome, particulièrement pour les longues durées de prise (cf. Chapitre III). Dans la cohorte E3N, l'association tendait à être plus forte avec les CO fortement dosés en œstrogènes, mais n'était pas linéaire avec le dosage. L'ensemble de ces observations, qui ne font pas consensus dans la littérature, ne suggèrent pas d'influence forte de la prise de CO sur le risque de mélanome.

Il n'existait aucune relation entre la prise de traitements de l'infertilité et le risque de mélanome dans la cohorte E3N (cf. Chapitre IV). Ce résultat confirme les conclusions de la plupart des études sur le sujet.

La prise de progestatifs seuls en préménopause semblait modestement associée au risque de mélanome dans la cohorte E3N (cf. Chapitre V). Cependant, aucune association n'a été observée entre risque de mélanome et la durée de prise, les âges ou les délais depuis la première et depuis la dernière prise, ou le délai entre la première prise et la ménopause, ce qui n'est pas en faveur d'une relation dose-effet.

Nous avons mis en évidence des associations positives modestes entre la prise de THM et le risque de mélanome dans les populations E3N et EPIC (cf. Chapitre VI). Cependant, les estimations étaient hétérogènes entre les pays de la cohorte EPIC, et cette hétérogénéité était indépendante des types de traitements utilisés dans chaque pays. Dans les deux études, la durée de prise de THM n'était pas associée à un risque plus élevé de mélanome chez les utilisatrices, ce qui concorde avec la plupart des études précédentes sur le sujet.

Au sein de la cohorte E3N, plus une femme avait été exposée à plusieurs types de traitements hormonaux au cours de sa vie, plus elle était à risque de mélanome, sans pour autant que la relation varie linéairement avec la durée cumulée d'exposition aux hormones exogènes (cf. Chapitre VII). Dans la cohorte EPIC, la prise cumulée de CO et de THM n'était pas associée au risque de mélanome et aucune relation avec la durée cumulée de prise n'a été observée.

Concernant le pronostic des tumeurs, la prise de THM ou de plusieurs traitements hormonaux était associée au risque de mélanome de bon pronostic dans la cohorte E3N (cf. Chapitre VIII). La prise de CO était associée aux mélanomes de stade I, mais également aux mélanomes épais. Toutes les associations avec les mélanomes de bon pronostic semblaient atténuées après ajustement sur les antécédents de pathologies gynécologiques bénignes. Par ailleurs, aucune association n'était retrouvée entre la prise d'hormones exogènes et le risque de mélanome selon le pronostic des tumeurs dans la cohorte EPIC.

L'ensemble de ces observations ne mettent pas en évidence de relation forte entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome. De plus, l'absence de relation dose-effet, dans nos travaux et dans la littérature, n'est pas en faveur de l'hypothèse d'une influence hormonale.

Enfin, dans l'étude cas-témoin complémentaire menée dans la cohorte EPIC, nous n'avons pas observé d'associations majeures entre les concentrations sériques d'hormones sexuelles et le risque de mélanome chez les femmes et chez les hommes (cf. Chapitre IX).

Il est important de noter néanmoins que nos travaux ne peuvent en aucun cas démontrer l'absence d'une influence hormonale.

X.1.2 Comportements d'exposition aux UV : un biais potentiel

À partir de l'étude E3N-SunExp, nous n'avons mis en évidence aucune modification de la relation entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome après prise en compte de l'exposition aux UV des participantes. Néanmoins, aucune des associations observées dans l'ensemble de la cohorte E3N n'était retrouvée au sein de la sous-population E3N-SunExp (hormis pour l'exposition cumulée des traitements au cours de la vie), probablement à cause d'un manque de puissance statistique.

En revanche, les utilisatrices d'hormones exogènes semblaient présenter un profil particulier vis-à-vis de l'exposition aux UV. En effet, les utilisatrices de CO et de traitements de l'infertilité déclaraient plus fréquemment l'utilisation de cabines UV que les non-utilisatrices dans la population des témoins de l'enquête E3N-SunExp. Par ailleurs, les utilisatrices de progestatifs seuls en préménopause avaient des niveaux d'exposition résidentielle aux UV plus bas et déclaraient plus souvent l'utilisation de crème solaire. Les femmes ménopausées utilisant des THM avaient également davantage tendance à utiliser de la crème solaire que les autres, suggérant une exposition récréationnelle et prolongée aux UV (84). Les comportements intentionnels d'exposition aux UV étaient plus flagrants chez les femmes ayant cumulé la prise de plusieurs traitements hormonaux au cours de leur vie, avec à la fois une utilisation accrue de crème solaire et de cabines UV. Cependant, les comportements associés à la prise de traitements hormonaux dans ce projet, avec des participantes nées entre 1925 et 1950, pourraient différer de ceux observés dans une population de génération plus récente ; il est donc important que ces relations soient étudiées dans une population aux profils d'exposition aux UV reflétant les habitudes actuelles.

Ainsi, bien que nos résultats n'aient pas permis de mettre en évidence analytiquement l'existence de facteurs de confusion comportementaux, ils ouvrent la voie à un nouveau raisonnement pour expliquer la divergence des résultats obtenus jusqu'à présent sur le lien entre la prise d'hormones et le risque de mélanome. En effet, les facteurs de risque du mélanome, et notamment l'exposition aux UV, sont rarement pris en compte de manière adéquate dans les travaux de recherche sur l'influence des hormones sur le risque de mélanome (221), or nos travaux suggèrent que les utilisatrices d'hormones exogènes pourraient avoir un profil plus à risque vis-à-vis de l'exposition aux UV que les non-utilisatrices, introduisant un biais dans l'étude de la relation hormones-mélanome.

X.2 Forces et limites

X.2.1 Étude E3N

La majeure partie du projet a été conduite dans E3N, une grande enquête de cohorte prospective française avec une durée de suivi particulièrement longue. Cette cohorte nous a permis d'étudier un grand nombre de paramètres liés à l'exposition aux traitements hormonaux tout au long de la vie, dans un pays où les formulations proposées sont particulièrement diverses.

De plus, grâce à un nombre de cas relativement élevé et aux informations disponibles sur les caractéristiques des tumeurs, nous avons pu examiner les associations en fonction du type et de la localisation des mélanomes.

L'enquête E3N-SunExp fournissant des informations détaillées sur l'exposition résidentielle et récréationnelle aux UV, nous avons pu explorer le rôle potentiel de l'exposition aux UV comme facteur de confusion ou modificateur d'effet dans la relation entre la prise d'hormones exogènes et le risque de mélanome. Cela nous a également permis d'explorer le profil des utilisatrices de traitements hormonaux vis-à-vis de l'exposition aux UV, ce qui n'avait pour l'instant jamais été étudié.

Cependant, l'effet des UV n'est probablement pas complètement pris en compte car la collecte des données dans le questionnaire E3N-SunExp est rétrospective et subjective. De plus, en dehors de ces données sur une sous-population de la cohorte, nous ne disposons pas de données sur l'exposition récréationnelle aux UV sur l'ensemble de la population E3N.

Par ailleurs, si la particularité du profil des utilisatrices de traitements hormonaux se confirme, il est nécessaire d'étendre l'étude à des populations plus diverses socialement. En effet, les participantes de la cohorte E3N, enseignantes pour la plupart, sont en moyenne plus éduquées que la population générale.

Enfin, si la structure d'âge de la cohorte est un atout pour étudier l'exposition aux hormones exogènes au cours de la vie, les femmes étant majoritairement ménopausées en fin de suivi et ayant eu l'opportunité d'être exposées à différents traitements hormonaux, celle-ci ne permettait pas d'étudier les effets des hormones exogènes à court terme, en particulier des CO et des traitements de l'infertilité. En effet, la cohorte incluant les cas incidents de mélanome à partir de 1990, lorsque les femmes étaient âgées de 40 à 65 ans, notre étude n'a pas pu examiner l'effet de ces traitements sur le risque de mélanomes survenant précocement. Nos résultats doivent donc être interprétés avec prudence en ce qui concerne les CO et les traitements de l'infertilité.

X.2.2 Étude EPIC

Les forces des analyses dans la cohorte EPIC incluent également son design prospectif et son nombre très élevé de participantes. Par ailleurs, la diversité des modes de vie de la population européenne incluse constitue une richesse pour l'étude, et malgré le design multicentrique nous bénéficions d'informations très détaillées sur les caractéristiques des tumeurs.

Par ailleurs, la mesure des taux sériques d'hormones circulantes pour une sous-population de cas de mélanome et de témoins dans EPIC nous a permis de réaliser la première étude jamais conduite sur ce sujet, à la fois chez les femmes et chez les hommes.

En revanche, contrairement à l'étude E3N, l'étude EPIC ne disposait pas d'informations sur les principaux facteurs de risque du mélanome. Le nombre d'heures d'activité physique en extérieur pendant l'été a été utilisé comme approximation de l'exposition solaire, mais ce paramètre n'avait pas été recueilli dans l'ensemble des centres, et le risque d'une confusion résiduelle par les UV est élevé. Une autre limite par

rapport à l'étude E3N est l'estimation à l'inclusion de l'exposition aux hormones exogènes, sans prise en compte des variations d'utilisation au cours du temps.

Comme pour l'étude E3N, la structure d'âge de la population EPIC n'a pas permis d'examiner le potentiel effet à court terme des CO sur le risque de mélanome.

X.3 Perspectives de recherche

Les études E3N et EPIC sont les plus grandes études prospectives ayant analysé l'association entre la prise d'hormones exogènes et le risque de mélanome en Europe. La prise en compte de la diversité des traitements, et, dans des sous-populations, de l'exposition aux UV ou des taux sériques d'hormones circulantes, a permis d'accroître les connaissances disponibles sur le rôle des hormones dans l'étiologie du mélanome.

X.3.1 Approfondir l'étude d'une potentielle influence hormonale

X.3.1.1 Hormones et nævi

Si les hormones ne semblent pas fortement influencer le risque de mélanome, elles semblent en revanche liées au nombre de nævi, un facteur de risque majeur du mélanome.

En effet, mise à part l'héritabilité génétique, un phénotype clair et l'exposition aux UV, plusieurs études suggèrent une influence hormonale sur le nombre de nævi : le pic du nombre de nævi à la puberté (421), les modifications de couleur et de taille des nævi pendant la grossesse (422), l'influence des hormones sexuelles sur la pigmentation de la peau (3), l'influence hormonale sur les nævi oculaires (423), et l'association entre les nævi et plusieurs pathologies hormono-dépendantes, telles que les maladies bénignes du sein et le cancer du sein (424–426), le cancer de la thyroïde (427), l'endométriose (296,428,429) et le diabète de type II (430). Une étude cas-témoin nichée dans la cohorte américaine *Nurses' Health Study* a également montré des niveaux plus élevés d'œstradiol et de testostérone libres chez les femmes ménopausées ayant au moins 6 nævi vs. aucun (424).

Aucune association n'a pour l'instant été mise en évidence entre le nombre de nævi et la parité, l'âge au premier accouchement, le nombre de fausses-couches, l'âge à la ménopause, l'âge à la ménarche, ou la prise de contraceptifs oraux (431,432). Cependant, la taille limitée de ces études, incluant 120 (431) et 228 (432) femmes, ne permet pas de documenter l'absence d'association.

Au sein de la cohorte E3N, nous avons examiné dans des analyses préliminaires les associations entre facteurs reproductifs et menstruels, prise d'hormones exogènes et nombre de nævi. S'intéressant aux femmes ayant beaucoup de nævi vs. aucun, nous avons observé des associations positives avec une ménarche précoce (< 13 vs. 13-14 ans : OR = 1,04 ; IC = 1,00 - 1,09, Ptendance = 0,04), une ménopause tardive (≥ 52 vs. 48-51 ans : OR = 1,13 ; IC = 1,05 - 1,22), et une association linéaire avec la durée de la vie ovulatoire (différence entre l'âge de ménopause et l'âge à la ménarche) (OR de 1,07 ; 1,14 et 1,27 pour les quartiles, Ptendance < 0,001). Le nombre de nævi était également positivement associé à la durée des cycles menstruels (≥ 32 vs. 25-31 jours, OR = 1,16 ; IC = 1,05 - 1,28, Ptendance = 0,05). Par ailleurs, la parité était associée à un plus grand nombre de nævi (OR = 1,09 ; IC = 1,02 - 1,16), et ce d'autant plus que l'âge au premier accouchement était élevé ($P_{\text{tendance}} < 0,001$). Parmi les femmes pères, l'allaitement était associé à un nombre plus important de nævi, même après ajustement sur le nombre d'enfants (OR = 1,17 ; IC = 1,10 - 1,23). Enfin, les femmes utilisatrices de CO (OR = 1,16 ; IC = 1,10 - 1,22), de traitements de l'infertilité (OR = 1,34 ; IC = 1,15 - 1,56), de progestatifs en préménopause (OR = 1,30 ; IC = 1,23 - 1,37), ou de THM (OR = 1,14 ; IC = 1,07 - 1,21) rapportaient plus fréquemment avoir beaucoup de nævi.

Ces résultats préliminaires sont donc en faveur d'une influence des hormones sexuelles sur le nombre de nævi et invitent à étudier davantage ces liens, notamment en étudiant les relations avec les taux sériques d'hormones circulantes. Ce sujet fait l'objet d'une étude à venir utilisant les données de l'enquête cas-témoin nichée dans la cohorte EPIC. Cette analyse sera renforcée par des informations sur les facteurs de risque de mélanome dans cette cohorte, qui sont actuellement en cours de centralisation.

X.3.1.2 *Mélanome et perturbateurs endocriniens*

Outre un effet des hormones exogènes sur le risque de mélanome et le nombre de nævi, une perspective intéressante et complémentaire de cette thématique de recherche serait d'explorer les relations entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et le risque de mélanome, notamment à partir de données biologiques, d'utilisation de produits cosmétiques, de l'alimentation, et de données sur l'environnement intérieur, ou les expositions professionnelles.

Plusieurs études suggèrent une augmentation du risque de mélanome suite à des expositions à des perturbateurs endocriniens.

Dans une méta-analyse incluant 10 cohortes professionnelles, l'incidence du mélanome était augmentée de 30 % chez les populations exposées aux polychlorobiphényles (PCB) (433). De plus, dans une étude ayant mesuré les taux sériques de PCB et considéré l'exposition solaire, le risque de mélanome était multiplié par six chez les individus du quartile le plus élevé en concentration de PCB par rapport aux individus du premier quartile (434).

Par ailleurs, l'utilisation professionnelle (435) ou résidentielle (436) de divers pesticides a été associée à un risque de mélanome plus que doublé par rapport au risque des individus pas ou peu exposés, après prise en compte des facteurs de risque du mélanome.

Enfin, il n'est pas exclu que les perturbateurs endocriniens contenus dans certaines crèmes solaires et cosmétiques (notamment les filtres UV 3-benzylidène camphre aujourd'hui interdits dans de nombreux pays, 3-(4-méthyl-benzylidène) camphor et 2-ethylhexyl 4-méthoxycinnamate, les parabens, etc.) favorisent le risque de mélanome chez les femmes (437,438).

Cependant, les perturbateurs endocriniens sont des substances dont les potentiels d'action sont très variés, et l'hypothèse d'un lien avec le risque du mélanome n'a jamais été confirmée.

X.3.1.3 *Hormones et survie après mélanome*

Les femmes ont une meilleure survie après un mélanome que les hommes à tous les âges et indépendamment du site, du type histologique et du stade de la tumeur (cf. I.3.4). La raison de ce bénéfice de survie est inconnue, et on pourrait suspecter un rôle des hormones sexuelles. Cette hypothèse sera prochainement étudiée au sein de l'enquête cas-témoin nichée dans la cohorte EPIC, en utilisant les données sur les taux sériques d'hormones stéroïdiennes.

X.3.2 *Exploration du rôle des UV*

Si ce travail doctoral ne permet pas de conclure quant à l'existence d'une influence directe des hormones exogènes sur le risque de mélanome, il ouvre de nouvelles perspectives en suggérant un profil particulier des utilisatrices de traitements hormonaux vis-à-vis de l'exposition aux UV. Pour obtenir des conclusions suffisamment robustes sur le sujet, il semble ainsi essentiel de disposer de données prospectives sur l'exposition aux UV.

Quelques cohortes prospectives dans le monde fournissent ce type de données, telles que la cohorte QSkin en Australie, la *Nurses' Health Study* (NHS) et la *Health Professional Follow-up Study* (HPFS) aux États-Unis, les études norvégiennes et suédoises *Women's Lifestyle and Health cohort*, et dans quelques années, la cohorte E4N en France.

X.3.2.1 *QSkin*

La cohorte QSkin est la première cohorte prospective développée spécialement pour l'étude des cancers cutanés (439). Établie en 2011 par l'équipe du *QIMR Berghofer Medical Research Institute*, cette étude porte sur 43 794 personnes (19 920 hommes et 23 874 femmes) tirées au sort sur les listes électorales parmi la population âgée de 40 à 69 ans dans l'état du Queensland en Australie.



L'information sur le phénotype pigmentaire et les comportements d'exposition et de protection solaires ont été collectés dès l'inclusion et de manière très détaillée. L'incidence du mélanome étant particulièrement élevée en Australie, peu de recul a été requis pour recueillir un nombre conséquent de cas. À ce jour, plus de 640 cas de mélanomes ont été diagnostiqués au cours du suivi chez les participants de l'étude QSkin, dont la majorité a un phénotype clair (103).

X.3.2.2 *NHS et HPFS*



Plusieurs grandes cohortes de femmes ont été développées aux États-Unis avec l'École de santé publique de Harvard : la NHS initiée en 1976 incluant 121 700 infirmières âgées de 30 à 55 ans à l'inclusion ; puis la NHS II, établie en 1989 auprès de 116 430 infirmières âgées de 25 à 42 ans.

Avec aujourd'hui plus de 1 200 cas de mélanomes incidents dans la NHS et 494 dans la NHS II, ces cohortes sont particulièrement adaptées à l'étude du mélanome (440). Les facteurs de risque de ce cancer, notamment l'exposition détaillée aux UV, ont été recueillis dans une enquête cas-témoin nichée dans NHS, mais de manière prospective avec le questionnaire d'inclusion pour NHS II.

On peut noter que le lien entre la prise de CO et le risque de mélanome a déjà été exploré dans ces populations, montrant un doublement du risque chez les utilisatrices actuelles de CO (240), mais les autres types de traitements hormonaux n'ont pas fait l'objet d'études, et le profil des utilisatrices vis-à-vis de l'exposition solaire n'a pas été exploré.

Par ailleurs, pour départager l'influence hormonale de l'influence sociale, il est essentiel de pouvoir étudier des paramètres habituellement associés au contexte hormonal chez les femmes (tels que le nombre d'enfants), au sein d'une population masculine (232). Ce type d'étude pourrait être mené au sein de la HPFS, qui est la version masculine des NHS. Établie en 1986, la HPFS inclut 51 529 hommes issus de professions médicales, parmi lesquels 470 cas de mélanomes incidents ont été diagnostiqués.



Dans quelques années, la NHS III, incluant des participants hommes et femmes de professions médicales, sera également une source possible pour l'étude de l'influence hormonale sur le risque de mélanome, et du profil des utilisatrices d'hormones exogènes vis-à-vis de l'exposition aux UV.

X.3.2.3 *Études norvégiennes et suédoises*

L'étude *Norwegian Women and Cancer (NOWAC)* a été initiée en 1991, motivée par l'étude de l'effet de la prise de CO sur le risque de cancer du sein (441). Cette étude inclut 165 772 femmes âgées de 30 à 70 ans. En parallèle, l'étude suédoise *Women's Lifestyle and Health* a été conçue en 1991 incluant 49 259 femmes âgées de 29 à 49 ans (442).

Avec plus de 760 cas diagnostiqués au cours du suivi dans la NOWAC (443), 280 cas dans l'étude suédoise *Women's Lifestyle and Health* (442), et un recueil prospectif de l'exposition aux UV, ces études sont des sources pertinentes pour explorer le rôle de l'exposition aux UV dans la relation entre la prise d'hormones exogènes et le risque de mélanome.

X.3.2.4 *Cohorte E4N*

D'ici une dizaine d'années, la cohorte E4N sera également adaptée à la recherche du lien entre les hormones exogènes et le risque de mélanome, et à l'exploration des différents profils d'exposition aux UV. En cours de mise en place chez les enfants et petits-enfants des femmes E3N, cette cohorte prospective recueillera des données sur l'exposition aux UV de manière prospective.

Si l'influence des comportements des utilisatrices d'hormones domine par rapport à l'influence des hormones exogènes elles-mêmes sur le risque de mélanome, l'étude des générations plus jeunes au sein de l'étude E4N seront un apport considérable pour la compréhension des profils à risque de mélanome. En effet, le profil des utilisatrices des traitements hormonaux a très probablement connu des évolutions depuis les débuts de leur diffusion sur le marché où leur accès était principalement cantonné à la population éduquée.

X.4 Implications en termes de santé publique

L'hypothèse d'une influence de la prise d'hormones exogènes sur le risque de mélanome est débattue depuis maintenant près de 40 ans. Le présent projet doctoral a permis d'approfondir la question, en considérant les grands types de traitements hormonaux auxquels une femme peut être exposée au cours de sa vie. Nous avons étudié de manière détaillée dans deux grandes cohortes prospectives l'exposition à chacun de ces traitements, puis leur cumul au cours de la vie, sans observer de relation convainquante avec le risque de mélanome, notamment avec l'absence de relation dose-effet dans les associations observées, quel que soit le traitement hormonal. A l'issue de ces résultats, nous pouvons conclure que l'exposition de la femme aux hormones exogènes de la puberté à la post-ménopause n'a pas d'influence importante sur le risque de mélanome cutané. En termes de santé publique, nos travaux ne justifient pas de modification des prises d'hormones exogènes, vis-à-vis du risque de mélanome.

De plus, nos résultats suggèrent que les utilisatrices d'hormones exogènes pourraient avoir un profil plus à risque vis-à-vis de l'exposition aux UV que les non-utilisatrices. Si ces résultats se confirment dans d'autres études, ces connaissances pourraient être utilisées pour le développement de programmes de prévention ciblés auprès de ce profil de femmes. Cependant, l'accès aux traitements hormonaux ayant fortement évolué ces dernières années, il est nécessaire d'explorer davantage le profil contemporain des utilisatrices d'hormones exogènes.

Nos résultats ont donc un impact important en termes de recherche puisqu'ils suggèrent que d'autres pistes doivent être explorées en ce qui concerne l'identification des profils à risque de mélanome chez la femme.

ANNEXES

Annexe 1 – Principales études sur l'association entre la prise de CO et le risque de mélanome

Auteur, année		Design de l'étude et localisation	Population	Covariables	Résultats
Les résultats des études marquées « m » ont été inclus dans la méta-analyse de Gandini <i>et al.</i>					
	Ramcharan <i>et al</i> , 1980 (239)	Étude de cohorte prospective, États-Unis	Population de 16 638 femmes, de 18 à 54 ans, dont 164 cas	Pas d'ajustement.	RR : risque relatif OR : odds ratio HR : hazard ratio Association avec prise de CO : RR = 3,5 (IC = 1,4 - 9,0) Pas d'association avec la durée de CO chez les utilisatrices (catégories de 0 à > 6 ans)
m	Adam <i>et al</i> , 1981 (290)	Étude cas-témoin, Royaume-Uni	169 cas et 507 témoins, âgées de 15 à 49 ans	Phénotype : ajustement sur la couleur de peau et de cheveux UV : profession, loisirs en extérieur, vacances et séjours à l'étranger	Pas d'association avec prise de CO : OR = 1,34 (IC = 0,92 – 1,75)
	Kay <i>et al</i> , 1981 (287)	Étude de cohorte prospective, Royaume-Uni	40 cas	-	Association avec prise de CO : RR = 1,46 (IC = 0,73 - 2,91)
m	Bain <i>et al</i> , 1982 (246)	Étude cas-témoin nichée, États-Unis	141 cas et 2 820 témoins, infirmières	Autre : Lieu de résidence (État) Les associations semblent plus élevée pour < 40 ans au diagnostic (mais non significatif)	Pas d'association avec prise de CO : OR = 0,8 (IC = 0,5 – 1,3) Pas d'association avec la durée de CO
m	Holly <i>et al</i> , 1983 (247)	Étude cas-témoin, États-Unis	87 cas et 863 témoins, âgées de 37 à 74 ans	Pas d'ajustement	Pas d'association avec prise de CO : OR = 1,2 (IC = 0,7 – 2,1) Association positive avec durée de plus de 5 ans (SSM) (vs. aucune utilisation) : - 5-9 ans : OR = 2,4 - 10 ans et plus : OR = 3,6
m	Beral <i>et al</i> , 1984 (248)	Étude cas-témoin, Australie	287 cas et 574 témoins, âgées de 15 à 24 ans	Phénotype : ajustement sur la couleur des yeux, de la peau et des cheveux, le nombre de nævi, les antécédents de chloasme UV : exposition à l'éclairage fluorescent (intérieur des bureaux), activités en extérieur à 10, 20, 30 et 40 ans et antécédents de coups de soleil	Pas d'association avec prise de CO : OR = 1,0 Association positive avec durée de plus de 5 ans (utilisation commencée au moins 10 ans auparavant) : OR = 1,5 (IC = 1,03 – 2,12)

Auteur, année		Design de l'étude et localisation	Population	Covariables	Résultats
Les résultats des études marquées « m » ont été inclus dans la méta-analyse de Gandini <i>et al.</i>					RR : risque relatif OR : odds ratio HR : hazard ratio
Autres : ajustement sur le statut marital et le niveau d'éducation					
	Helmrich <i>et al.</i> , 1984 (249)	Étude cas-témoin, États-Unis	160 cas et 640 témoins, âgées de 20 à 59 ans	Pas d'ajustement	Pas d'association avec prise de CO : OR = 0,9 (IC = 0,6 - 1,3) Pas d'association avec la durée de CO : OR = 0,9 (IC = 0,5 - 1,6) pour ≥ 5 ans
m	Holman <i>et al.</i> , 1984 (250)	Étude cas-témoin, Australie	276 cas et 276 témoins	Phénotype : ajustement sur réaction de la peau au soleil, la couleur de cheveux, le nombre de nævi sur les bras UV : ajustement sur l'âge d'arrivée en Australie, le niveau d'exposition résidentielle et récréationnelle à 10-24 ans, la fréquence des activités en extérieures pendant l'été	Pas d'association avec prise de CO : OR = 0,97 (IC = 0,59 – 1,61) Pas d'association avec la durée de CO Pas de différences selon le délai au diagnostic ni type de mélanome (LMM, SSM, NM, inclassable)
	Gallagher <i>et al.</i> , 1985 (251)	Étude cas-témoin, Canada	361 cas et 361 témoins	Phénotype : ajustement sur couleur de peau et des cheveux, taches de rousseur à l'adolescence Autre : ajustement sur le niveau d'éducation et sur le nombre d'enfants	Pas d'association avec prise de CO Pas de différence selon âge de la femme (< ou ≥ 40 ans) Pas d'association avec la durée de CO Pas d'association avec le délai depuis l'arrêt de CO
m	Green et Bain, 1985 (252)	Étude cas-témoin, Australie	91 cas et 91 témoins	Phénotype : ajustement sur la couleur des cheveux et des yeux, le nombre de nævi sur les bras et la sensibilité de la peau au soleil UV : ajustement sur l'exposition à la lumière du jour	Pas d'association avec prise de CO : OR = 0,7 (IC = 0,4 – 1,5) Pas d'association avec la durée de CO Pas d'association avec l'âge de fin de prise de CO Pas d'association avec le délai depuis l'arrêt de CO
	Osterlind <i>et al.</i> , 1988 (253)	Étude cas-témoin, Danemark	280 cas et 536 témoins (aucun LMM)	Phénotype : ajustement sur le nombre de nævi et de taches de rousseurs et la couleur des cheveux UV : ajustement sur les bains de soleil	Pas d'association avec prise de CO : OR = 0,8 (IC = 0,6 – 1,1) Pas d'association avec la durée de CO (< 2, 2-4, 5-9 et ≥ 10 ans vs. jamais) Pas d'association avec l'ancienneté de prise, l'âge à la première et dernière utilisation, le type de pilule (combiné, séquentiel ou progestatif seul), et la dose d'œstrogène (< 50 et ≥ 50 µg) Par type de mélanome (NM et SSM) : pas d'association
m	Zanetti <i>et al.</i> , 1990 (254)	Étude cas-témoin, Italie	110 cas et 205 témoins	Phénotype : ajustement sur la sensibilité de la peau au soleil UV : ajustement sur les coups de soleil graves pendant l'enfance et le nombre de semaines à la plage	Pas d'association avec prise de CO : OR = 1,0 (IC = 0,5 – 1,9) (pour les SSM : OR = 1,26 (IC = 0,36 – 4,46)) Pas d'association avec la durée de CO (< 3 et ≥ 3 ans vs. jamais) Pas d'association selon la dose d'œstrogène (< 50 et ≥ 50 µg)

Auteur, année	Design de l'étude et localisation	Population	Covariables	Résultats	
Les résultats des études marquées « m » ont été inclus dans la méta-analyse de Gandini <i>et al.</i>				RR : risque relatif OR : odds ratio HR : hazard ratio	
			Autre : niveau d'éducation		
Hannaforde <i>et al.</i> , 1991 (243)	Étude de cohorte prospective, Royaume-Uni	Royal College of GP : 23 000 utilisatrices de CO et 23 000 non utilisatrices, dont 58 cas Oxford Family Planning Association : 17 032 femmes mariées âgées de 25 à 39 ans, dont 32 cas	Autre : ajustement sur la parité et le statut social	Pas d'association avec prise de CO : RR = 0,92 (IC = 0,55 – 1,54) et RR = 0,82 (IC = 0,38 – 1,76) Pas d'association avec la durée de CO Pas d'association avec le délai depuis l'arrêt de prise	
m	Lê <i>et al.</i> , 1992 (291)	Étude cas-témoin, France	91 cas et 149 témoins, < 45 ans	Phénotype : ajustement sur le type de peau (I : ne bronze pas et brûle toujours ; II : bronze difficilement et brûle fréquemment ; III : bronze facilement et brûle rarement ; IV : bronze toujours et ne brûle jamais) UV : ajustement sur les heures d'exposition au soleil par jour pour les zones du corps couvertes et non couvertes Autre : ajustement sur âge à la ménarche. Les estimations étaient similaires avec ajustement sur le nombre d'enfants, l'âge à la première grossesse, le poids, la taille, le statut marital, l'éducation et la profession.	Pas d'association avec la durée de CO Pas d'association avec l'âge de première prise et le délai depuis la première prise Pas de différence entre SSM, NM et inclassables Association positive avec durée de prise chez les 30-40 ans (non ajusté) : p tendance = 0,03 et pour 10 ans et plus de prise : OR = 4,4 (IC = 1,1 – 17,1)
m	Palmer <i>et al.</i> , 1992 (241)	Étude cas-témoin, États-Unis	615 cas invasifs et 2 107 témoins	Phénotype : ajustement sur la sensibilité de la peau au soleil UV : ajustement sur la zone géographique. Les estimations étaient similaires avec ajustement sur exposition solaire	Cas graves (métastases, épaisseur > 0,75 mm ou Clark IV-V) : • Pas d'association avec prise de CO : OR = 1,1 (IC = 0,8 – 1,5) • Pas d'association avec la durée de CO (pas de différence majeure entre SSM et NM)

Auteur, année		Design de l'étude et localisation	Population	Covariables	Résultats RR : risque relatif OR : odds ratio HR : hazard ratio
Les résultats des études marquées « m » ont été inclus dans la méta-analyse de Gandini <i>et al.</i>					
				<p>Autre : ajustement sur le niveau d'éducation, la religion, l'IMC et le statut ménopausique. Les estimations étaient similaires avec ajustement sur la parité, l'âge au premier accouchement et l'âge à la ménarche.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'association selon le délai depuis la première ou la dernière prise, et selon l'âge de première prise. <p>Cas non-graves :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Association positive avec prise de CO : OR = 1,5 (1,1 - 2,2) • Pas d'association avec la durée de CO
m	Zaridze <i>et al</i> , 1992 (258)	Étude cas-témoin, Russie	54 cas et 54 témoins	<p>Phénotype : ajustement sur la couleur de peau, les nævi et taches de rousseurs sur les bras, les nævi de plus de 6 mm sur le tronc</p> <p>UV : ajustement sur les bains de soleil à 18-20 ans (très rarement, rarement, seulement pendant les vacances, ou souvent)</p>	Association inverse avec prise de CO : OR = 0,04 (IC = 0,003 – 0,53)
				<p>Phénotype : les estimations étaient similaires avec ajustement sur la couleur des cheveux et le nombre de nævi de la taille d'une gomme de crayon ou plus larges</p>	Association inverse avec prise de CO : OR = 0,66 (IC = 0,50 - 0,87) Pas de différence observée entre SSM et NM.
m	Holly <i>et al</i> , 1995 (276)	Étude cas-témoin, États-Unis	452 cas et 930 témoins, de 25 à 59 ans	<p>UV : les estimations étaient similaires avec ajustement sur le nombre d'années passées en Californie ou autres zones ensoleillées, l'utilisation de crème solaire sur les 5 dernières années, le temps passé en extérieur les membres découverts et les bains de soleil intentionnels sur les 10 dernières années</p> <p>Autre : ajustement sur le niveau d'éducation</p>	<p>Pas d'association linéaire avec la durée de CO (mais inverse pour < 5 ans vs. jamais)</p> <p>Pas d'association linéaire avec délai depuis première prise (mais inverse pour ≥ 17 ans vs. jamais)</p> <p>Pas d'association linéaire avec délai depuis dernière prise (mais inverse pour ≥ 10 ans vs. jamais)</p>
m	Westerdahl <i>et al</i> , 1996 (270)	Étude cas-témoin, Suède	173 cas et 280 témoins	<p>Phénotype : ajustement sur la couleur des cheveux et le nombre de nævi surélevés</p> <p>UV : ajustement sur les antécédents de coups de soleil</p>	<p>Pas d'association avec prise de CO : OR = 1,6 (IC = 0,9 - 2,8)</p> <p>Pas d'association avec durée de prise, âge de première prise et de dernière prise, ni avec délai de prise par rapport au premier enfant</p>
	Gefeller <i>et al</i> , 1998 (260)	Méta-analyse	3 796 cas et 9 442 témoins issus de 18 études cas-témoins	Pas d'ajustement	Pas d'association avec prise de CO : OR = 0,95 (IC = 0,87 - 1,04)
m	Smith <i>et al</i> ,	Étude cas-	308 cas et	Phénotype : ajustement sur la couleur naturelle des cheveux avant l'âge	Pas d'association avec prise de CO : OR = 1,10 (IC = 0,67 - 1,81)

Auteur, année	Design de l'étude et localisation	Population	Covariables	Résultats
Les résultats des études marquées « m » ont été inclus dans la méta-analyse de Gandini <i>et al.</i>				RR : risque relatif OR : odds ratio HR : hazard ratio
1998 (255)	témoin, États-Unis	233 témoins	de 20 ans, et le décompte des nævi sur le bras (réalisé par un infirmier). Les estimations étaient similaires après ajustement sur le nombre de taches de rousseurs sur le visage après une exposition solaire avant l'âge de 25 ans et la couleur de la peau. UV : ajustement sur un index d'exposition solaire (vacances, semaines passées au soleil, nombre d'heures passées en extérieur) pour les 10 dernières années et avant l'âge de 15 ans. Les estimations étaient similaires après ajustement sur le nombre de coups de soleils causant des douleurs pendant 2 jours ou plus. Autre : ajustement sur le statut marital. Les estimations étaient similaires après ajustements sur le niveau d'éducation, la profession, l'IMC, le nombre de grossesses et le statut ménopausique.	Pas d'association avec durée de prise de CO Pas d'association avec âge de 1 ^{ère} prise
m Feskanich <i>et al.</i> , 1999 (240)	Étude de cohorte prospective, États-Unis	NHS : 79 571 infirmières préménopausées, dont 146 cas NHSII : 104 122 infirmières préménopausées dont 106 cas (cas considérés si invasifs et confirmés)	Phénotype : ajustement sur la réaction de la peau après 2h d'exposition solaire pendant l'enfance, le nombre de nævi sur le bras gauche ou les jambes et la couleur des cheveux UV : ajustement sur le nombre de coups de soleils entre 15 et 20 ans ou au cours de la vie Autre : ajustement sur les antécédents familiaux de mélanome, la parité, la taille, l'IMC, et la durée d'utilisation de CO Estimations similaires dans les modèles non-ajustés	Utilisation actuelle Association positive avec prise de CO : RR = 2,0 (IC = 1,2 - 3,4) L'association semble plus élevée chez les femmes à risque (exposition solaire et phénotype clair) RR = 3,1 (IC = 1,6 - 5,9) mais interaction ns : p = 0,7 Association positive avec durée de prise actuelle (≥10 ans) Pas de relation avec la dose en œstrogène (< 35, 35-49 et > 50 µg) Utilisation passée Pas d'association avec prise de CO : RR = 1,4 (IC = 0,8 - 1,6) Pas d'association avec durée de prise passée Mais prise ≥ 10 ans : RR = 1,4 (IC = 0,8 - 2,5) et RR = 1,7 (IC = 0,8 - 3,5) Pas d'association avec le délai depuis l'arrêt ou depuis la 1 ^{ère} prise, ni avec l'âge à la 1 ^{ère} prise
m Young <i>et al.</i> , 2001 (256)	Étude cas-témoin nichée,	12 cas et 85 témoins, infertiles	Pas d'ajustement	Pas d'association avec prise de CO : OR = 0,94 (IC = 0,11 – 8,40) Pas d'association avec durée de CO parmi les utilisatrices

Auteur, année	Design de l'étude et localisation	Population	Covariables	Résultats
Les résultats des études marquées « m » ont été inclus dans la méta-analyse de Gandini <i>et al.</i>	Australie	2 391 cas et 3 199 témoins, issus de 10 études cas-témoins	Pas d'ajustement Les estimations étaient similaires avec la réaction de la peau au soleil, le nombre de <i>nævi</i> , et les facteurs liés à l'exposition solaire le plus fortement associés au mélanome dans chaque étude (coups de soleils, exposition solaire, âge de migration en Australie)	Résultats RR : risque relatif OR : odds ratio HR : hazard ratio Par rapport à aucune prise de CO ou <1 an : Pas d'association avec prise de CO : OR = 0,86 (IC = 0,74 - 1,01) Pas d'association avec la durée de prise : <ul style="list-style-type: none"> • <5 ans : OR = 0,83 (IC = 0,68 - 1,01) • 5-9 ans : OR = 0,95 (IC = 0,75 - 1,20) • ≥10 ans : OR = 0,95 (IC = 0,71 - 1,26) Pas d'association avec l'âge de première prise (inverse pour tardif) : <ul style="list-style-type: none"> • <25 ans : OR = 0,88 (IC = 0,70 - 1,10) • 25-29 ans : OR = 0,84 (IC = 0,61 - 1,15) • 30-34 ans : OR = 0,67 (IC = 0,46 - 0,98) Pas d'association avec délai depuis première prise : <ul style="list-style-type: none"> • ≤10 ans : OR = 0,89 (IC = 0,52 - 1,53) • 11-15 ans : OR = (IC = 0,77 - 1,26) • >15 ans : OR = 0,78 (IC = 0,63 - 0,98) Pas d'association avec délai depuis l'arrêt de prise : <ul style="list-style-type: none"> • <2 ans : OR = 0,94 (IC = 0,68 - 1,30) • 2-5 ans : OR = 0,94 (IC = 0,52 - 1,68) • >5 ans : OR = 0,79 (IC = 0,66 - 0,96) Selon l'année de la première utilisation : <ul style="list-style-type: none"> • Pas d'association si <1970 : OR = 0,88 (IC = 0,73 - 1,07) • Association inverse si ≥1970 : OR = 0,75 (IC = 0,58 - 0,97) Pas d'association selon les durées d'utilisation (< et ≥ 5 ans) combinées aux délais depuis la première prise (< et ≥ 10 ans)
m Freedman <i>et al.</i> , 2003 (334)	Étude de cohorte prospective, États-Unis	159 cas dans une population de femmes blanches, techniciennes en radiologie	Phénotype : ajustement sur la couleur de peau et des cheveux UV : ajustement sur l'exposition solaire dans l'État de résidence pendant l'enfance et à l'âge adulte	Pas d'association avec prise de CO : OR = 1,2 (IC = 0,8 - 1,8) Ni pour prise actuelle ou passée Pas d'association avec la durée de prise (< et ≥ 5 ans vs. jamais) Pas d'association avec l'âge de première prise

Auteur, année		Design de l'étude et localisation	Population	Covariables	Résultats
Les résultats des études marquées « m » ont été inclus dans la méta-analyse de Gandini <i>et al.</i>					RR : risque relatif OR : odds ratio HR : hazard ratio
				Autres : ajustement sur la consommation d'alcool et de tabac, les antécédents personnels de cancers de la peau hors mélanome, l'année de début d'emploi de technicien, le niveau d'éducation	
m	Naldi <i>et al</i> , 2005 (257)	Étude cas-témoin, Italie	316 cas et 308 témoins	Phénotype : ajustement sur le décompte de nævi, la quantité de taches de rousseur, la couleur de la peau, des cheveux et des yeux et la réaction de la peau au soleil UV : ajustement sur les antécédents de coups de soleil (jamais, premier avant 15 ans, premier à partir de 15 ans) Autres : ajustement sur le niveau d'éducation et l'IMC	Pas d'association avec prise de CO : OR = 1,05 (IC = 0,63 – 1,73) Pas d'association avec la durée ou le type de CO Mais seulement 16% d'utilisatrices de CO dans la population d'étude
m	Vessey <i>et al</i> , 2006 (244)	Étude de cohorte, prospective Royaume-Uni	17 032 femmes âgées de 25 à 39 ans, dont 94 cas	Autres : ajustement sur la classe sociale, le tabagisme, la taille	Pas d'association avec prise de CO : OR = 0,8 (IC = 0,5 – 1,2) Pas d'association avec la durée de prise (mais inverse pour ≤ 4 ans) Pas d'association avec le délai depuis l'arrêt (mais inverse pour ≤ 4 ans)
m	Hannaford <i>et al</i> , 2007 (245)	Étude de cohorte prospective, Royaume-Uni	28 762 femmes, dont 146 cas	Autres : ajustement sur la parité, le tabagisme et le statut social (travail manuel ou non) (+ THM pour les données de médecins généralistes)	Pas d'association avec prise de CO : OR = 0,92 (IC = 0,65 – 1,29) (avec les données de médecins : OR = 1,03 (IC = 0,66 – 1,60) Pas d'association avec la durée de prise Pas d'association avec le délai depuis l'arrêt
m	Lea <i>et al</i> , 2007 (269)	Étude cas-témoin, États-Unis	318 cas et 395 témoins	Phénotype : ajustement sur la présence de naevus dysplasique et le décompte de nævi et la quantité de taches de rousseur Autres : ajustement sur le niveau d'éducation et le lieu d'étude Pas de différence observée entre les types histologiques de mélanome	Pas d'association avec prise de CO : OR = 1,3 (IC = 0,8 – 2,0) Pas d'association avec durée, âge de première prise, délais depuis le début ou l'arrêt de prise, et l'année de première prise
m	Koomen <i>et al</i> , 2009 (242)	Étude cas-témoin, Pays-Bas	778 cas et 4 072 témoins	Autres : ajustement sur le nombre de prescriptions différentes (hormis œstrogènes), comme approximation du rapport au système de soin ; et sur la consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens Relation plus forte avec THM qu'avec CO, même si la différence n'était	Association positive avec prise de CO de plus de 6 mois (vs. aucune prise ou ≤ 6 mois) : OR = 1,28 (IC = 1,06 – 1,54) Association positive avec la durée cumulée de prise et la dose cumulée de prise d'œstrogène

Auteur, année	Design de l'étude et localisation	Population	Covariables	Résultats
Les résultats des études marquées « m » ont été inclus dans la méta-analyse de Gandini <i>et al.</i>			<p>pas significative (OR = 1,28 vs. 2,08)</p> <p>Association positive avec la prise totale d'œstrogène (THM et CO) sur plus de 6 mois. La durée et la dose cumulée étaient également positivement associées au risque de mélanome.</p> <p>L'association avec les traitements œstrogéniques semblait légèrement plus forte pour SSM que les autres types (LMM, NM, autres) (OR = 1,46 vs. 1,12).</p>	RR : risque relatif OR : odds ratio HR : hazard ratio
Gandini <i>et al.</i> , 2011 (221)	Méta-analyse	5 626 cas, 22 études (4 cohortes et 18 cas-témoins)	Ajustement selon les résultats disponibles Les modèles crus donnent des estimations légèrement plus élevées que les modèles ajustés sur le phénotype et l'exposition solaire (p=0,09).	Pas d'association avec prise de CO : RR = 1,04 (IC = 0,92 - 1,18), P _{homogénéité} = 0,03 Pas d'association avec durée (par an) : RR = 1,01 (IC = 0,99 - 1,03) Pas d'association avec âge de 1 ^{ère} prise Pas d'association avec délai depuis 1 ^{ère} ou dernière prise
Donley <i>et al.</i> , 2019 (223)	Étude de cohorte prospective, États-Unis	167 503 femmes blanches ménopausées, dont 1 061 cas, sur un suivi médian de 15,5 ans (NIH-AARP Diet and Health Study)	UV : résidentiels (géocodage du lieu de résidence à l'inclusion) Autres : ajustement sur la cohorte de naissance, éducation, IMC, tabagisme, statut marital, antécédents familiaux de cancers, colonoscopie/sigmoïdoscopie, prise de THM. Les estimations étaient similaires avec la consommation d'alcool, l'activité physique, et la consommation de café. THM et OC (jamais ou <1an) Pas d'association avec utilisation cumulée ou non <ul style="list-style-type: none"> • THM seulement : HR=1,07 (IC=0,91-1,25) • OC seulement : HR=1,07 (IC=0,87-1,31) • OC et THM : HR=1,06 (IC=0,89-1,26) 	Mélanomes invasifs CO (vs. jamais ou <1 an) Pas d'association avec prise de CO : HR = 1,02 (IC = 0,89 - 1,16) Pas d'association avec durée de CO (p = 0,41) : <ul style="list-style-type: none"> • 1-4 ans : HR = 0,95 (IC = 0,80 - 1,13) • 5-9 ans : HR = 1,06 (IC = 0,87 - 1,28) • ≥ 10 ans : HR = 1,09 (IC = 0,88 - 1,34) Interaction entre OC et UV résidentiels (quartiles) : association avec UV semble plus forte chez les utilisatrices de CO (P _{interaction} = 0,09) Mélanomes in situ Pas d'association avec OC ou THM

Annexe 2 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses de sensibilité sur l'association entre la prise de CO et le risque de mélanome, cohorte E3N (n = 79 365)

Ajustements additionnels ¹	HR (IC 95 % CI)	P-value
Statut ménopausique	1,14 (0,94 - 1,40)	0,19
THM combiné au statut ménopausique	1,11 (0,91 - 1,36)	0,31
Autres traitements hormonaux (progestatifs, traitements de l'infertilité, THM combiné au statut ménopausique)	1,10 (0,90 - 1,35)	0,34
Taille	1,14 (0,94 - 1,40)	0,19
IMC	1,14 (0,94 - 1,40)	0,19
Salaire	1,14 (0,93 - 1,39)	0,2
Niveau d'éducation	1,14 (0,94 - 1,40)	0,19
Profession	1,14 (0,94 - 1,40)	0,19
Consommation de tabac	1,15 (0,94 - 1,41)	0,17
Statut marital	1,15 (0,94 - 1,41)	0,17
Parité combinée à l'âge au premier accouchement	1,13 (0,93 - 1,38)	0,23
Âge à la ménarche	1,14 (0,94 - 1,40)	0,19
Durée des cycles menstruels	1,14 (0,94 - 1,40)	0,19
Antécédent de kystes ovariens ²	1,14 (0,93 - 1,39)	0,2
Antécédent d'endométriose ²	1,17 (0,95 - 1,43)	0,14
Antécédent de fibrome utérin ²	1,17 (0,95 - 1,43)	0,14
Antécédent de polypes utérins ²	1,15 (0,94 - 1,41)	0,17
Antécédent de maladies bénignes de l'utérus et de l'ovaire ²	1,20 (0,97 - 1,48)	0,09
Antécédent de frottis	1,13 (0,93 - 1,38)	0,22
Antécédent de mammographies	1,14 (0,94 - 1,40)	0,19
Antécédent de maladies bénignes du sein	1,27 (1,00 - 1,62)	0,05

¹ Le modèle de base était le modèle principal, ajusté sur les facteurs de risque principaux du mélanome (phénotype pigmentaire, exposition résidentielle aux UV et antécédents familiaux de cancer de la peau).

² Les cas non confirmés de ces pathologies sont exclus des analyses.

Annexe 3 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses d'interaction avec la prise de CO dans la relation au risque de mélanome, cohorte E3N (n = 79 365)

Facteur testé en interaction avec la prise de CO¹	P interaction
Phénotype pigmentaire	
Couleur de peau	0,87
Couleur des cheveux	0,88
Nombre de nævi	0,26
Nombre de taches de rousseur	0,56
Sensibilité de la peau au soleil	0,25
Facteurs socio-économiques	
Niveau d'éducation	0,81
Statut en couple	0,82
Salaire	0,12
Profession	0,07
Prise d'autres traitements hormonaux	
THM combiné au statut ménopausique	0,21
Progestatifs seuls	0,20
Traitements de l'infertilité	0,53
Taille	0,68
Antécédents de maladies gynécologiques bénignes²	
Endométriose	0,82
Kyste ovarien	0,44
Fibrome utérin	0,16
Polypes utérins	0,82
Maladies bénignes du sein	0,09
Historique d'examens gynécologiques	
Frottis	1,00
Mammographies	0,90

¹ Modèles ajustés sur l'âge et stratifiés sur l'année de naissance.

² Seules les pathologies confirmées sont considérées, les autres sont exclues des analyses.

Annexe 4 - Odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses de sensibilité sur l'association entre la prise de CO et le risque de mélanome, E3N-SunExp (n = 1 218)

Ajustements additionnels¹	OR (IC 95 %)
Aucun	1,10 (0,80 - 1,50)
Nombre total d'heures d'exposition UV	1,09 (0,80 - 1,49)
Nombre d'heures d'exposition UV résidentielle	1,11 (0,81 - 1,51)
Nombre d'heures d'exposition UV récréationnelle	1,11 (0,81 - 1,51)
Score UV total	1,08 (0,79 - 1,48)
Score UV résidentiel	1,09 (0,80 - 1,49)
Score UV récréationnel	1,09 (0,80 - 1,49)
Coups de soleil à < 15 ans	1,08 (0,79 - 1,49)
Coups de soleil à 15-25 ans	1,09 (0,79 - 1,50)
Coups de soleil à > 25 ans	1,11 (0,81 - 1,51)
Crème solaire à < 15 ans	1,09 (0,80 - 1,50)
Crème solaire à 15-25 ans	1,09 (0,80 - 1,50)
Crème solaire à > 25 ans	1,09 (0,80 - 1,50)
Utilisation de cabines UV	1,11 (0,81 - 1,51)
Réapplication de crème solaire	1,11 (0,81 - 1,51)
Ajustements complets	1,15 (0,82 - 1,61)

¹ Le modèle de base était conditionnel stratifié sur les triplets de cas-témoins et ajusté sur le phénotype pigmentaire.

Annexe 5 - Odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour l'association entre l'exposition aux UV et la prise de CO, E3N-SunExp (n = 4 196)

	Effectif parmi les utilisatrices de CO ¹ n = 2 398	OR (IC 95 %) ²
Nombre total d'heures d'exposition solaire		
Tercile 1	828	Ref
Tercile 2	786	1,03 (0,93 - 1,14)
Tercile 3	784	1,00 (0,91 - 1,11)
<i>P-tendance</i>		0,95
Nombre d'heures d'exposition solaire résidentielle (jours de la semaine)		
Tercile 1	858	Ref
Tercile 2	759	0,98 (0,88 - 1,08)
Tercile 3	781	0,97 (0,88 - 1,08)
<i>P - tendance</i>		0,61
Nombre d'heures d'exposition solaire récréationnelle (week-ends et vacances)		
Tercile 1	808	Ref
Tercile 2	774	1,03 (0,93 - 1,14)
Tercile 3	816	1,04 (0,94 - 1,15)
<i>P - tendance</i>		0,42
Score UV total		
Tercile 1	827	Ref
Tercile 2	799	1,06 (0,96 - 1,17)
Tercile 3	772	0,99 (0,89 - 1,10)
<i>P - tendance</i>		0,87
Score UV résidentiel		
Tercile 1	826	Ref
Tercile 2	798	1,02 (0,93 - 1,13)
Tercile 3	774	0,99 (0,89 - 1,09)
<i>P - tendance</i>		0,79
Score UV récréationnel		
Tercile 1	771	Ref
Tercile 2	809	1,09 (0,98 - 1,20)
Tercile 3	818	1,08 (0,97 - 1,19)
<i>P - tendance</i>		0,15
Nombre de coups de soleil à < 15 ans		
Aucun	1 059	Ref
1	234	1,05 (0,91 - 1,21)
2-3	322	1,01 (0,89 - 1,15)
4-5	118	1,07 (0,88 - 1,31)
≥6	125	1,02 (0,84 - 1,24)
<i>P - tendance</i>		0,77
Nombre de coups de soleil à 15-25 ans		
Aucun	669	Ref
1	456	1,06 (0,94 - 1,20)

	Effectif parmi les utilisatrices de CO ¹ n = 2 398	OR (IC 95 %) ²
2-3	646	1,07 (0,95 - 1,19)
4-5	226	1,11 (0,95 - 1,30)
≥6	173	1,11 (0,93 - 1,33)
<i>P – tendance</i>		0,14
Nombre de coups de soleil à > 25 ans		
Aucun	908	Ref
1	384	1,07 (0,94 - 1,20)
2-3	529	1,08 (0,97 - 1,21)
4-5	194	1,15 (0,98 - 1,35)
≥6	156	1,11 (0,93 - 1,32)
<i>P – tendance</i>		0,07
Utilisation de crème solaire à < 15 ans		
Non	1 428	Ref
Oui	209	0,96 (0,83 - 1,12)
IP 8	92	0,94 (0,76 - 1,17)
IP 8-15	67	1,04 (0,81 - 1,34)
IP 15-30 or 30+	50	0,91 (0,68 - 1,22)
<i>P – tendance</i>		0,62
Utilisation de crème solaire à 15-25 ans		
Non	802	Ref
Oui	1 053	1,02 (0,92 - 1,12)
IP 8	368	1,02 (0,90 - 1,16)
IP 8-15	329	1,04 (0,91 - 1,18)
IP 15-30	273	1,01 (0,88 - 1,17)
IP 30+	83	0,92 (0,73 - 1,17)
<i>P – tendance</i>		0,95
Utilisation de crème solaire à > 25 ans		
Non	293	Ref
Oui	1 899	1,11 (0,98 - 1,26)
IP 8	214	1,13 (0,94 - 1,35)
IP 8-15	352	1,09 (0,93 - 1,27)
IP 15-30	664	1,13 (0,98 - 1,30)
IP 30+	669	1,08 (0,94 - 1,24)
<i>P – tendance</i>		0,36
Ré-application de crème solaire		
Jamais	315	Ref
Parfois	1 433	1,11 (0,98 - 1,26)
Souvent/toujours	435	1,12 (0,97 - 1,30)
<i>P – tendance</i>		0,15
Utilisation de cabines UV		
Non	2 090	Ref
Oui	308	1,15 (1,01 - 1,29)*

* Résultat significatif au seuil de $\leq 0,05$.

¹ La somme ne reflète pas les totaux car les catégories manquantes ne sont pas présentées dans le tableau : il y avait 957 (22,8 %) données manquantes pour le nombre de coups de soleil à < 15 ans ; 445 (10,6 %) pour le

nombre de coups de soleil à 15-25 ans ; 423 (10.1 %) pour le nombre de coups de soleil à > 25 ans ; 1 332 (31.8 %) pour l'utilisation de crème solaire à < 15 ans ; 992 (23.6 %) pour l'utilisation de crème solaire à 15-25 ans ; 441 (10.5 %) pour l'utilisation de crème solaire à > 25 ans ; 496 (11.8 %) pour la ré-application de crème solaire.

² Modèle ajusté sur l'âge, l'année de naissance et le phénotype pigmentaire.

Annexe 6 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses d'interaction avec la prise de CO dans la relation au risque de mélanome, cohorte EPIC (n = 334 483)

Facteur testé en interaction avec la prise de CO¹	P interaction
Niveau d'éducation	0,90
Statut marital ²	0,34
Taille	0,24
IMC	0,51
Prise de THM selon le statut ménopausique ³	0,30
Activité physique en extérieur pendant l'été ⁴	0,10

¹ Modèle 2 : modèle stratifié sur le centre et l'âge au recrutement avec ajout d'ajustements sur le niveau d'éducation, l'âge à la ménarche, la durée des cycles menstruels, le nombre de grossesses à terme, le statut ménopausique, la taille, l'IMC et le tabagisme.

² Les participantes issues du Danemark (n = 29 010) et de l'Espagne (n = 25 321) ont été exclues de cette analyse.

³ Les participantes issues de la Grèce (n = 15 531) et de la Suède (n = 20 494) ont été exclues de cette analyse.

⁴ Les participantes issues de la Norvège (n = 34 666) ont été exclues de cette analyse.

Annexe 7 - Principales études sur l'utilisation de traitements de l'infertilité et le risque de mélanome

Auteur, année	Design et localisation	Population	Covariables	Résultats
Ron <i>et al</i> , 1987 (272)	Israël, cohorte rétrospective	2 632 femmes traitées pour infertilité entre 1964 et 1974, dont 4 cas de mélanome	Pas d'ajustement	Femmes traitées pour infertilité vs. population générale - De manière générale : Ratio d'indidence standardisée (SIR) = 2,0 (non significatif) - Femmes déficientes en progestérone : SIR = 4,0 (IC = 1,0 - 10,9) - Femmes avec oligoménorrhée : SIR = 7,7 (IC = 1,3 - 25,4)
Brinton <i>et al</i> , 1989 (275)	États-Unis, cohorte rétrospective	2 335 femmes examinées pour infertilité entre 1935 et 1964, dont 4 cas de mélanome	Pas d'ajustement	Femmes examinées pour infertilité vs. population générale - De manière générale : SIR = 1,15 (non significatif) - Femmes déficientes en progestérone : SIR = 2,58 (non significatif)
Rossing <i>et al</i> , 1995 (273)	États-Unis, étude cas-témoin nichée	Population issue d'une cohorte de 3 837 femmes examinées pour infertilité entre 1974 et 1985, dont 12 cas de mélanome	Pas d'ajustement	Femmes examinées pour infertilité vs. population générale SIR = 1,8 (IC = 0,9 - 3,1) Parmi les femmes examinées pour infertilité Citrate de clomifène < 12 cycles menstruels : RR = 0,7 (IC = 0,2 - 3,1) ≥ 12 cycles menstruels : RR = 2,2 (IC = 0,5 - 10,2) HCG RR = 1,7 (IC = 0,5 - 6,2)
Holly <i>et al</i> , 1995 (276)	États-Unis, étude cas-témoin	452 cas et 930 témoins, de 25-59 ans	Pas d'ajustement	Pas d'association avec la prise d'un traitement de l'infertilité vs. aucun traitement (infertile ou non) OR = 0,83 (IC = 0,33 - 2,0)
Venn <i>et al</i> , 1995 (277)	Australie, cohorte rétrospective	10 358 femmes enregistrées pour une FIV entre 1978 et 1992, dont 16 cas de mélanome	Pas d'ajustement	Infertile vs. population générale - Toutes les femmes enregistrées : SIR = 1,07 (IC = 0,66 - 1,75) - Stimulatoir ovarienne : SIR = 0,95 (IC = 0,45 - 1,99) (7 cas) - Pas de stimulation ovarienne : SIR = 1,19 (IC = 0,62 - 2,29) (9 cas)
Modan <i>et al</i> , 1998 (278)	Israël, cohorte rétrospective	2 496 femmes diagnostiquées pour infertilité entre 1964 et 1974, dont 8 cas de mélanome	Pas d'ajustement	Femmes diagnostiquées pour infertilité vs. population générale SIR=1,1 (IC = 0,5 - 2,2)

Auteur, année	Design et localisation	Population	Covariables	Résultats
Young <i>et al</i> , 2001 (289)	Australie, cohorte rétrospective	3 186 femmes âgées de 19 à 46 ans ayant consulté pour infertilité entre 1980 et 1990, dont 14 cas de mélanome	Phénotype : les relations étaient indépendantes de la densité de nævi déclarée et de la sensibilité de la peau au soleil.	<p>Comparé aux femmes de la population de Queensland</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toutes femmes infertiles : SIR = 0,89 (IC = 0,54 - 1,48) - Prise de citrate de clomifène : SIR = 0,98 (IC = 0,59 - 1,67) - Prise de HMG : SIR = 0,94 (IC = 0,58 - 1,63) - Prise de HCG : SIR = 0,64 (IC = 0,43 - 1,57) <p>Parmi les femmes ayant consulté pour infertilité</p> <ul style="list-style-type: none"> Citrate de clomifène (ref ≤1 cycle), ≥2 cycles : OR = 0,27 (IC = 0,08 - 0,94) HMG (ref ≤1 cycle), ≥2 cycles : OR = 0,23 (IC = 0,07 - 0,84) HCG (ref ≤1 cycle), ≥2 cycles : OR = 0,37 (IC = 0,11 - 1,27) HCG (cumulé à clomifène et HMG vs never) : OR = 0,10 (IC = 0,02 - 0,42) Prise d'un traitement alors que partenaire infertile : OR = 3,17 (IC = 1,01 - 9,98)
Althuis <i>et al</i> , 2005 (274)	États-Unis, cohorte rétrospective (suite de Brinton <i>et al</i> .)	8 422 femmes examinées pour infertilité entre 1965 et 1988, dont 42 cas de mélanome	<p>Autres: les relations étaient similaires selon les causes de l'infertilité et la parité.</p> <p>Le citrate de clomifène semblait plus fortement associé au risque de mélanome chez les femmes nullipares que chez les femmes pares (RR = 2,0 vs. 0,96).</p>	<p>Comparé aux femmes de la population de générale</p> <p>SIR = 1,57 (IC = 1,1 - 2,1)</p> <p>Parmi les femmes infertiles</p> <p>Citrate de clomifène : RR = 1,7 (IC = 0,9 - 3,1)</p> <p><i>Dosage</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 1-900 mg RR = 1,8 (IC = 0,8 - 4,1) - 901-2250mg RR = 2,2 (IC = 1,0 - 5,0) - >2250 mg RR = 0,9 (IC = 0,3 - 2,9) <p><i>Cycles</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <6 RR = 1,9 (IC = 0,9 - 3,7) - ≥6 RR = 1,2 (IC = 0,4 - 3,3) <p><i>Délai depuis la première utilisation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <15 ans RR = 1,5 (IC = 0,7 - 3,2) - ≥15 ans RR = 2,1 (IC = 0,9 - 4,9) <p>Gonadotrophines : RR = 0,9 (IC = 0,3 - 2,6)</p>
Karagas <i>et al</i> ,	Analyse poolée de	785 cas de mélanome et	Pas d'ajustement	Prise de traitement de l'infertilité : OR = 0,80 (IC = 0,01 - 63,19)

Auteur, année	Design et localisation	Population	Covariables	Résultats
2006 (444)	deux études cas-témoins	1 292 témoins, dont 13 cas exposés aux traitements de l'infertilité		<p>Prise de traitement l'infertilité : RR = 0,97 (IC = 0,65 - 1,45)</p> <p>Citrate de clomifène : RR = 1,12 (IC = 0,74 - 1,70)</p> <p>Nombre de cycles</p> <p>- 1-5 : RR = 1,31 (IC = 0,82 - 2,09)</p> <p>- ≥6 : RR = 0,85 (IC = 0,45 - 1,52)</p> <p>Délai depuis la première utilisation</p> <p>- <5 ans : RR = 1,05 (IC = 0,50 - 2,19)</p> <p>- ≥5 ans : RR = 1,16 (IC = 0,72 - 1,86)</p> <p>Chez les femmes nullipares / pares RR = 0,79 (IC = 0,41 - 1,52) / RR = 1,42 (IC = 0,85 - 2,36)</p>
Hannibal <i>et al</i> , 2008 (284)	Danemark, étude cas-témoin nichée	112 cas de mélanome et 1 226 témoins, diagnostiqués pour infertilité	<p>Autres: ajustement sur la parité. Le nombre d'enfants, l'âge au premier accouchement et l'âge au dernier accouchement n'étaient pas associés au risque de mélanome</p>	<p>HMG ou FSH: RR = 1,65 (IC = 0,93 - 2,94)</p> <p>Nombre de cycles</p> <p>- 1-5 : RR = 1,84 (IC = 1,00 - 3,37)</p> <p>- ≥6 : RR = 0,77 (IC = 0,22 - 2,79)</p> <p>Délai depuis la première utilisation</p> <p>- <5 ans : RR = 2,27 (IC = 1,14 - 4,53)</p> <p>- ≥5 ans : RR = 1,14 (IC = 0,36 - 2,31)</p> <p>Chez les femmes nullipares / pares RR = 0,94 (IC = 0,38 - 2,34) / RR = 2,41 (IC = 1,29 - 4,52)</p> <p>HCG : RR = 1,10 (IC = 0,74 - 1,65)</p> <p>Nombre de cycles</p> <p>- 1-5 : RR = 1,04 (IC = 0,64 - 1,68)</p> <p>- ≥6 : RR = 1,24 (IC = 0,70 - 2,20)</p> <p>Délai depuis la première utilisation</p> <p>- <5 ans : RR = 1,68 (IC = 0,91 - 3,11)</p>

Auteur, année	Design et localisation	Population	Covariables	Résultats
				<p>- ≥5 ans : RR = 0,84 (IC = 0,50 - 1,41) Chez les femmes nullipares / pares RR = 0,88 (IC = 0,44 - 1,75) / RR = 1,27 (IC = 0,77 - 2,09)</p> <p>GnRH : RR = 1,55 (IC = 0,77 - 3,10) Nombre de cycles - 1-5 : RR = 1,57 (IC = 0,78 - 3,15) - ≥6 : RR = - Délais depuis la première prise - <5 ans : RR = 1,79 (IC = 0,86 - 3,74) - ≥5 ans : RR = 0,97 (IC = 0,21 - 4,51) Chez les femmes nullipares / pares RR = 0,60 (IC = 0,18 - 1,96) / RR = 3,46 (IC = 1,64 - 7,29)</p>
Santos Silva <i>et al</i> , 2009 (279)	Royaume-Uni, cohorte prospective	7 355 femmes avec des troubles ovariens, dont 14 cas de mélanome	Autre : ajustement sur un indice de déprivation sociale	Utilisatrices de traitement de l'infertilité vs. femmes de la population de générale SIR = 0,74 (IC = 0,27 - 1,60)
Calderon-Margalit <i>et al</i> . 2009 (187)	Israël, cohorte rétrospective	15 030 femmes ayant donné naissance entre 1974 et 1976, dont 78 cas de mélanome	Autres : pas de modification après ajustement sur âge à la première grossesse, parité, IMC, pays d'origine, niveau d'éducation, régularité des règles, utilisation de CO	Prise de tous types de traitements de l'infertilité : HR = 2,14 (IC = 0,93 - 4,92) Prise de citrate de clomifène : HR = 3,39 (IC = 1,47 - 7,79) Chez les femmes primipares uniquement : Prise de tous types de traitements : HR = 0,82 (IC = 0,20 - 3,45) Prise de citrate de clomifène : HR = 1,37 (IC = 0,33 - 5,72)
Yli-Kuha <i>et al</i> , 2012 (280)	Finlande, cohorte rétrospective	9 175 femmes traitées pour une FIV et 9 175 femmes tirées aléatoirement, dont 21 cas	Autres : ajustement sur profession et statut marital	Femmes avec FIV vs. femmes de la population générale OR = 1,27 (IC = 0,34 - 4,8)
Stewart <i>et al</i> , 2013 (285)	Australie, cohorte rétrospective	21 604 femmes âgées de 20 à 44 ans consultant	Phénotype : pays d'origine	Traitement FIV : HR = 1,16 (IC = 0,83 - 1,62) - Chez les nullipares : HR = 0,63 (IC = 0,30 - 1,31)

Auteur, année	Design et localisation	Population	Covariables	Résultats
Brinton <i>et al</i> , 2015 (288)	États-Unis, cohorte rétrospective	9 892 femmes examinées pour infertilité entre 1965 et 1988, dont 70 cas de mélanome	Autres : indice socio-économique Autres : origine ethnique, âge au premier accouchement, âge à la ménarche, utilisation d'hormones exogènes, IMC, tabagisme et cause de l'infertilité.	- Chez les pares : HR = 1,45 (IC = 0,99 - 2,13) Pas de différence entre 1 ou plusieurs cycles de traitement
				Citrate de clomifène : HR = 1,95 (IC = 1,18 - 3,22) Dosage (mg) (P _{tendance} = 0,04) 1-900 HR = 2,35 (IC = 1,28 - 4,33) 901-2250 HR = 1,77 (IC = 0,87 - 3,59) ≥2251 HR = 1,61 (IC = 0,76 - 3,44) Nombre de cycles (P _{tendance} = 0,04) <6 HR = 2,11 (IC = 1,24 - 3,59) 6-12 HR = 1,84 (IC = 0,82 - 4,15) ≥12 HR = 1,05 (IC = 0,25 - 4,51) Âge à la première utilisation (ans) <30 HR = 2,38 (IC = 1,34 - 4,23) 30-34 HR = 1,88 (IC = 0,96 - 3,71) ≥35 HR = 0,39 (IC = 0,05 - 2,95) Gonadotrophines : HR = 1,03 (IC = 0,49 - 2,16) Dosage (ampoules) (P _{tendance} = 0,97) 1-25 HR = 1,35 (IC = 0,47 - 3,82) 26-64 HR = 0,65 (IC = 0,16 - 2,72) ≥65 HR = 1,10 (IC = 0,34 - 3,61) Nombre de cycles (P _{tendance} = 0,70) <6 HR = 1,23 (IC = 0,58 - 2,58) ≥6 aucun cas Âge à la première utilisation (ans) <30 HR = 2,27 (IC = 0,94 - 5,51) 30-34 HR = 0,78 (IC = 0,24 - 2,55) ≥35 aucun cas Combinaisons vs. aucun traitement Citrate de clomifène seul HR = 1,97 (IC = 1,18 - 3,29)

Auteur, année	Design et localisation	Population	Covariables	Résultats
				Gonadotrophines seules HR = 1,20 (IC = 0,16 - 8,84) Les deux traitements HR = 1,98 (IC = 0,90 - 4,37)
Spaan <i>et al</i> , 2015 (281)	Pays-Bas, cohorte rétrospective	19 158 femmes ayant eu une FIV et 5 950 femmes traitées pour infertilité sans FIV, dont 93 cas de mélanome	Pas d'ajustement	Femmes infertiles vs. femmes de la population générale - avec FIV : SIR = 0,89 (IC = 0,69 - 1,12) - sans FIV : SIR = 0,75 (IC = 0,47 - 1,15) Pas d'association avec le nombre d'ampoules de FSH/hMG utilisées pour la FIV.
Luke <i>et al</i> , 2015 (282)	États-Unis, cohorte rétrospective	53 859 femmes avec reproduction médicalement assistée entre 2004 et 2009, dont 42 cas de mélanome	Pas d'ajustement	Femmes avec reproduction médicalement assistée pour la première fois vs. population générale SIR = 1,15 (IC = 0,83 - 1,55) Parmi les femmes traitées : - pas de lien avec l'âge lors du traitement - pas de lien avec la dose cumulée de FSH (ajusté sur le nombre de cycles, le diagnostic de l'infertilité, la parité, et l'âge lors du traitement)
Reigstad <i>et al</i> , 2017 (283)	Norvège, cohorte rétrospective	Population norvégienne née entre 1960 et 1996, dont 14 645 femmes nullipares et 41 549 femmes pares traitées pour infertilité	Analyses stratifiées sur la parité	Reproduction médicalement assistée (HR = 0,97, ns 42 cas) ou citrate de clomifène (HR = 1,06, ns 53 cas) vs. population générale n'étaient pas associés au risque de mélanome, quelque que soit la dose des traitements, chez les femmes pares et nullipares

Annexe 8 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses de sensibilité sur l'association entre la prise de médicaments de l'infertilité et le risque de mélanome, cohorte E3N (n = 86 653)

Ajustements additionnels ¹	HR (IC 95 % CI)	P-value
Statut ménopausique	1,14 (0,73 - 1,78)	0,58
Autres traitements hormonaux (CO, progestatifs, THM combiné au statut ménopausique)	1,12 (0,71 - 1,75)	0,63
Taille	1,14 (0,75 - 1,74)	0,53
IMC	1,13 (0,72 - 1,77)	0,59
Salaire	1,15 (0,76 - 1,75)	0,51
Niveau d'éducation	1,14 (0,75 - 1,74)	0,53
Profession	1,14 (0,75 - 1,74)	0,53
Consommation de tabac	1,15 (0,75 - 1,74)	0,53
Statut marital	1,14 (0,75 - 1,73)	0,54
Parité combinée à l'âge au premier accouchement	1,17 (0,77 - 1,79)	0,46
Âge à la ménarche	1,15 (0,76 - 1,75)	0,51
Durée des cycles menstruels	1,17 (0,77 - 1,77)	0,47
Antécédent de kystes ovariens ²	1,10 (0,72 - 1,69)	0,65
Antécédent d'endométriose ²	1,11 (0,72 - 1,70)	0,64
Antécédent de fibrome utérin ²	1,19 (0,78 - 1,81)	0,41
Antécédent de polypes utérins ²	1,15 (0,76 - 1,75)	0,52
Antécédent de maladies bénignes de l'utérus et de l'ovaire ²	1,12 (0,72 - 1,74)	0,61
Antécédent de frottis	1,13 (0,72 - 1,77)	0,59
Antécédent de mammographies	1,13 (0,72 - 1,77)	0,59
Antécédent de maladies bénignes du sein	1,09 (0,62 - 1,94)	0,76

¹ Le modèle de base était le modèle principal, ajusté ajusté sur l'âge, sur les interventions non médicamenteuses contre l'infertilité (chirurgie et autre), stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur les facteurs de risque principaux du mélanome (phénotype pigmentaire, exposition résidentielle aux UV et antécédents familiaux de cancer de la peau).

² Les cas non confirmés de ces pathologies sont exclus des analyses.

Annexe 9 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses d'interaction avec la prise de médicaments de l'infertilité dans la relation au risque de mélanome, cohorte E3N (n = 86 653)

Facteur testé en interaction avec la prise de CO¹	P interaction
Phénotype pigmentaire	
Couleur de peau	0,47
Couleur des cheveux	0,65
Nombre de nævi	0,90
Nombre de taches de rousseur	0,73
Sensibilité de la peau au soleil	0,38
Facteurs socio-économiques	
Niveau d'éducation	0,37
Statut en couple	0,57
Salaire	0,35
Profession	0,89
Prise d'autres traitements hormonaux	
THM combiné au statut ménopausique	0,07
Progestatifs seuls	0,88
Contraceptifs oraux	0,67
Taille	0,24
Antécédents de maladies gynécologiques bénignes²	
Endométriose	0,90
Kyste ovarien	0,47
Fibrome utérin	0,65
Polypes utérins	0,89
Maladies bénignes du sein	0,75
Historique d'examens gynécologiques	
Frottis	0,96
Mammographies	0,95

¹ Modèles ajustés sur l'âge et sur les interventions non médicamenteuses contre l'infertilité (chirurgie et autre), et stratifiés sur l'année de naissance.

² Seules les pathologies confirmées sont considérées, les autres sont exclues des analyses.

Annexe 10 - Odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses de sensibilité sur l'association entre la prise de médicaments de l'infertilité et le risque de mélanome, E3N-SunExp (n = 1 162)

Ajustements additionnels¹	OR (IC 95 %)
Aucun	0,79 (0,39 - 1,59)
Nombre total d'heures d'exposition UV	0,78 (0,39 - 1,57)
Nombre d'heures d'exposition UV résidentielle	0,78 (0,39 - 1,59)
Nombre d'heures d'exposition UV récréationnelle	0,80 (0,40 - 1,61)
Score UV total	0,77 (0,38 - 1,55)
Score UV résidentiel	0,79 (0,39 - 1,59)
Score UV récréationnel	0,79 (0,39 - 1,59)
Coups de soleil à < 15 ans	0,81 (0,39 - 1,67)
Coups de soleil à 15-25 ans	0,81 (0,40 - 1,65)
Coups de soleil à > 25 ans	0,77 (0,38 - 1,55)
Crème solaire à < 15 ans	0,75 (0,37 - 1,52)
Crème solaire à 15-25 ans	0,76 (0,38 - 1,54)
Crème solaire à > 25 ans	0,80 (0,39 - 1,63)
Utilisation de cabines UV	0,79 (0,39 - 1,60)
Réapplication de crème solaire	0,76 (0,37 - 1,54)
Ajustements complets	0,78 (0,36 - 1,66)

¹ Le modèle de base était conditionnel stratifié sur les triplets de cas-témoins, ajustés sur le phénotype pigmentaire sur les traitements non médicamenteux contre l'infertilité (chirurgie et autre).

Annexe 11 - Odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour l'exposition solaire en relation avec l'utilisation de traitements de l'infertilité, E3N-SunExp (n = 4 008)

	Effectif parmi les utilisatrices de traitements de l'infertilité ¹ n = 177	Utilisation de traitements de l'infertilité OR (IC 95 %) ²
Nombre total d'heures d'exposition solaire		
Tercile 1	62	Ref
Tercile 2	54	0,99 (0,68 - 1,42)
Tercile 3	61	1,18 (0,82 - 1,69)
<i>P-tendance</i>		0,37
Nombre d'heures d'exposition solaire résidentielle (jours de la semaine)		
Tercile 1	62	Ref
Tercile 2	63	1,17 (0,82 - 1,66)
Tercile 3	52	1,01 (0,69 - 1,47)
<i>P - tendance</i>		0,92
Nombre d'heures d'exposition solaire récréationnelle (weekends et vacances)		
Tercile 1	61	Ref
Tercile 2	61	1,13 (0,79 - 1,61)
Tercile 3	55	1,01 (0,70 - 1,47)
<i>P - tendance</i>		0,92
Score UV total		
Tercile 1	62	Ref
Tercile 2	57	1,04 (0,72 - 1,49)
Tercile 3	58	1,13 (0,78 - 1,63)
<i>P - tendance</i>		0,52
Score UV résidentiel		
Tercile 1	63	Ref
Tercile 2	59	1,03 (0,72 - 1,47)
Tercile 3	55	1,01 (0,70 - 1,46)
<i>P - tendance</i>		0,93
Score UV récréationnel		
Tercile 1	59	Ref
Tercile 2	67	1,24 (0,87 - 1,76)
Tercile 3	51	0,95 (0,65 - 1,38)
<i>P - tendance</i>		0,81
Nombre de coups de soleil à < 15 ans		
Aucun	71	Ref
1	13	0,79 (0,43 - 1,43)
2-3	24	0,96 (0,60 - 1,54)
4-5	11	1,27 (0,66 - 2,42)
≥6	9	0,95 (0,46 - 1,93)
<i>P – tendance</i>		0,95
Nombre de coups de soleil à 15-25 ans		
Aucun	36	Ref

	Effectif parmi les utilisatrices de traitements de l'infertilité ¹ n = 177	Utilisation de traitements de l'infertilité OR (IC 95 %) ²
1	31	1,25 (0,77 - 2,04)
2-3	65	1,83 (1,20 - 2,80)*
4-5	17	1,34 (0,74 - 2,44)
≥6	14	1,28 (0,67 - 2,44)
<i>P – tendance</i>		0,14
Nombre de coups de soleil à > 25 ans		
Aucun	56	Ref
1	33	1,45 (0,94 - 2,24)
2-3	47	1,48 (1,00 - 2,20)*
4-5	11	0,91 (0,47 - 1,75)
≥6	11	1,05 (0,55 - 2,03)
<i>P – tendance</i>		0,58
Utilisation de crème solaire à < 15 ans		
Non	91	Ref
Oui	21	1,39 (0,86 - 2,25)
IP 8	12	1,73 (0,95 - 3,18)
IP 8-15	3	0,66 (0,21 - 2,09)
IP 15-30 or 30+	6	1,78 (0,78 - 4,08)
<i>P – tendance</i>		0,27
Utilisation de crème solaire à 15-25 ans		
Non	55	Ref
Oui	85	1,06 (0,75 - 1,51)
IP 8	29	1,01 (0,64 - 1,60)
IP 8-15	27	1,04 (0,65 - 1,67)
IP 15-30	22	1,18 (0,71 - 1,95)
IP 30+	7	1,06 (0,48 - 2,35)
<i>P – tendance</i>		0,61
Utilisation de crème solaire à > 25 ans		
Non	21	Ref
Oui	144	1,11 (0,69 - 1,77)
IP 8	16	1,16 (0,60 - 2,24)
IP 8-15	21	0,82 (0,44 - 1,52)
IP 15-30	48	1,06 (0,63 - 1,79)
IP 30+	59	1,28 (0,77 - 2,13)
<i>P – tendance</i>		0,28
Ré-application de crème solaire		
Jamais	20	Ref
Parfois	119	1,36 (0,84 - 2,20)
Souvent/toujours	28	0,99 (0,55 - 1,78)
<i>P – tendance</i>		0,77
Utilisation de cabines UV		
Non	146	Ref
Oui	31	1,50 (1,01 - 2,22)*

* Résultat significatif à un seuil de 5%

¹ La somme ne reflète pas les totaux car les catégories manquantes ne sont pas présentées dans le tableau : il y avait 49 (22,7 %) données manquantes pour le nombre de coups de soleil à < 15 ans; 14 (10,5 %) pour le nombre de coups de soleil à 15-25 ans; 19 (10,1 %) pour le nombre de coups de soleil à > 25 ans; 65 (31,7 %) pour l'utilisation de crème solaire à < 15 ans; 37 (23,4 %) pour l'utilisation de crème solaire à 15-25 ans; 12 (8,3 %) pour l'utilisation de crème solaire à > 25 ans; 10 (11,6 %) pour la ré-application de crème solaire.

² Modèle ajusté sur l'âge, l'année de naissance et le phénotype pigmentaire.

Annexe 12 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses de sensibilité sur l'association entre la prise de progestatifs seuls en préménopause et le risque de mélanome, cohorte E3N (n = 79 558)

Ajustements additionnels ¹	HR (IC 95% CI)	P-value
Statut ménopausique	1,15 (0,96 - 1,38)	0,14
Autres traitements hormonaux (CO, traitement de l'infertilité, THM combiné au statut ménopausique)	1,10 (0,91 - 1,34)	0,32
Taille	1,15 (0,96 - 1,39)	0,13
IMC	1,15 (0,96 - 1,39)	0,13
Salaire	1,15 (0,95 - 1,38)	0,14
Niveau d'éducation	1,15 (0,96 - 1,38)	0,14
Profession	1,15 (0,96 - 1,38)	0,14
Consommation de tabac	1,15 (0,96 - 1,38)	0,13
Statut marital	1,15 (0,95 - 1,38)	0,14
Parité combinée à l'âge au premier accouchement	1,15 (0,96 - 1,38)	0,14
Âge à la ménarche	1,15 (0,96 - 1,38)	0,14
Durée des cycles menstruels	1,14 (0,95 - 1,37)	0,16
Antécédent de kystes ovariens ²	1,14 (0,95 - 1,38)	0,16
Antécédent d'endométriose ²	1,15 (0,96 - 1,39)	0,13
Antécédent de fibrome utérin ²	1,14 (0,95 - 1,38)	0,17
Antécédent de polypes utérins ²	1,14 (0,94 - 1,37)	0,18
Antécédent de maladies bénignes de l'utérus et de l'ovaire ²	1,10 (0,91 - 1,34)	0,32
Antécédent de frottis	1,14 (0,94 - 1,37)	0,18
Antécédent de mammographies	1,14 (0,95 - 1,38)	0,15
Antécédent de maladies bénignes du sein	1,11 (0,89 - 1,40)	0,36

¹ Le modèle de base était le modèle principal, ajusté sur l'âge, stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur les facteurs de risque principaux du mélanome (phénotype pigmentaire, exposition résidentielle aux UV et antécédents familiaux de cancer de la peau).

² Les cas non confirmés de ces pathologies sont exclus des analyses.

Annexe 13 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses d'interaction avec la prise de progestatifs dans la relation au risque de mélanome, cohorte E3N (n = 79 558)

Facteur testé en interaction avec la prise de progestatifs¹	P interaction
Phénotype pigmentaire	
Couleur de peau	0,54
Couleur des cheveux	0,66
Nombre de nævi	0,41
Nombre de taches de rousseur	0,16
Sensibilité de la peau au soleil	0,84
Facteurs socio-économiques	
Niveau d'éducation	0,24
Statut en couple	0,26
Salaire	0,69
Profession	0,52
Prise d'autres traitements hormonaux	
THM combiné au statut ménopausique	0,36
Traitements de l'infertilité	0,72
Contraceptifs oraux	0,33
Taille	0,96
Antécédents de maladies gynécologiques bénignes²	
Endométriose	0,68
Kyste ovarien	0,33
Fibrome utérin	0,02*
Polypes utérins	0,59
Maladies bénignes du sein	0,30
Historique d'examens gynécologiques	
Frottis	0,96
Mammographies	0,84

* Résultat significatif au seuil de $\leq 0,05$.

¹ Modèles ajustés sur l'âge et stratifiés sur l'année de naissance.

² Seules les pathologies confirmées sont considérées, les autres sont exclues des analyses.

Annexe 14 - Odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour l'association entre la prise de progestatifs seuls en préménopause et le risque de mélanome, après ajustements sur l'exposition solaire, E3N-SunExp (n = 1 219)

Ajustements additionnels ¹	OR (IC 95 %)
Aucun	1,07 (0,80 - 1,43)
Nombre total d'heures d'exposition aux UV	1,07 (0,80 - 1,43)
Nombre d'heures d'exposition UV résidentielle	1,07 (0,80 - 1,43)
Nombre d'heures d'exposition UV récréationnelle	1,07 (0,80 - 1,43)
Score UV total	1,07 (0,80 - 1,43)
Score UV résidentiel	1,07 (0,80 - 1,43)
Score UV récréationnel	1,07 (0,80 - 1,42)
Nombre de coups de soleil à < 15 ans	1,03 (0,77 - 1,39)
Nombre de coups de soleil à 15-25 ans	1,04 (0,77 - 1,40)
Nombre de coups de soleil à > 25 ans	1,06 (0,79 - 1,41)
Utilisation de crème solaire à < 15 ans	1,07 (0,80 - 1,43)
Utilisation de crème solaire à 15-25 ans	1,08 (0,81 - 1,44)
Utilisation de crème solaire à > 25 ans	1,07 (0,80 - 1,44)
Réapplication de crème solaire	1,07 (0,80 - 1,43)
Utilisation de cabines UV	1,07 (0,80 - 1,43)

¹ Tous les modèles sont ajustés sur le phénotype pigmentaire.

Annexe 15 - Odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour la relation entre l'exposition aux UV et l'utilisation de progestatifs en préménopause, E3N-SunExp (n = 4 210)

	Nombre de cas parmi les utilisatrices de progestatifs seuls ¹	Utilisation de progestatifs seuls en préménopause vs. non-utilisation OR (IC 95 %) ²
Nombre total d'heures d'exposition solaire		
Tercile 1	567	Ref
Tercile 2	522	1,00 (0,89 - 1,13)
Tercile 3	473	0,90 (0,80 - 1,02)
<i>P - tendance</i>		0,11
Nombre d'heures d'exposition solaire résidentielle (jours de la semaine)		
Tercile 1	601	ref
Tercile 2	497	0,91 (0,81 - 1,02)
Tercile 3	464	0,84 (0,74 - 0,95)*
<i>P - tendance</i>		<0,01*
Nombre d'heures d'exposition solaire récréationnelle (week-ends et vacances)		
Tercile 1	532	Ref
Tercile 2	521	1,06 (0,94 - 1,19)
Tercile 3	509	1,00 (0,88 - 1,13)
<i>P - tendance</i>		0,99
Score UV total		
Tercile 1	566	Ref
Tercile 2	510	0,99 (0,88 - 1,12)
Tercile 3	486	0,93 (0,82 - 1,05)
<i>P - tendance</i>		0,26
Score UV résidentiel		
Tercile 1	576	Ref
Tercile 2	502	0,92 (0,82 - 1,04)
Tercile 3	484	0,90 (0,80 - 1,02)
<i>P - tendance</i>		0,08
Score UV récréationnel		
Tercile 1	508	Ref
Tercile 2	535	1,08 (0,96 - 1,22)
Tercile 3	519	1,04 (0,92 - 1,18)
<i>P - tendance</i>		0,52
Nombre de coups de soleil à <15 ans		
Aucun	685	Ref
1	158	1,08 (0,91 - 1,29)
2-3	200	0,96 (0,82 - 1,12)
4-5	69	0,94 (0,73 - 1,21)
≥6	97	1,22 (0,98 - 1,52)
<i>P - tendance</i>		0,51
Nombre de coups de soleil à 15-25 ans		
Aucun	442	Ref

	Nombre de cas parmi les utilisatrices de progestatifs seuls ¹	Utilisation de progestatifs seuls en préménopause vs. non-utilisation OR (IC 95 %) ²
1	294	1,02 (0,87 - 1,18)
2-3	430	1,04 (0,91 - 1,19)
4-5	137	0,97 (0,80 - 1,18)
≥6	121	1,13 (0,92 - 1,40)
<i>P- tendance</i>		0,44
Nombre de coups de soleil à >25 ans		
Aucun	599	Ref
1	251	1,04 (0,90 - 1,21)
2-3	342	1,04 (0,91 - 1,19)
4-5	126	1,10 (0,90 - 1,33)
≥6	99	1,04 (0,83 - 1,28)
<i>P- tendance</i>		0,42
Utilisation de crème solaire à <15 ans		
Non	943	Ref
Oui	136	0,95 (0,80 - 1,14)
IP 8	61	0,94 (0,73 - 1,22)
IP 8-15	36	0,85 (0,61 - 1,19)
IP 15-30 or 30+	39	1,07 (0,77 - 1,47)
<i>P- tendance</i>		0,80
Utilisation de crème solaire à 15-25 ans		
Non	508	Ref
Oui	714	1,07 (0,95 - 1,21)
IP 8	252	1,08 (0,93 - 1,26)
IP 8-15	205	1,00 (0,85 - 1,19)
IP 15-30	196	1,12 (0,94 - 1,32)
IP 30+	61	1,09 (0,83 - 1,43)
<i>P- tendance</i>		0,28
Utilisation de crème solaire à >25 ans		
Non	194	Ref
Oui	1 255	1,10 (0,94 - 1,28)
IP 8	128	1,02 (0,81 - 1,27)
IP 8-15	214	0,98 (0,81 - 1,20)
IP 15-30	442	1,11 (0,94 - 1,32)
IP 30+	471	1,14 (0,97 - 1,36)
<i>P- tendance</i>		0,04*
Ré-application de crème solaire		
Jamais	206	Ref
Parfois	943	1,10 (0,94 - 1,28)
Souvent/toujours	291	1,11 (0,92 - 1,33)
<i>P- tendance</i>		0,29
Utilisation de cabines UV		
Non	1 379	Ref
Oui	183	1,00 (0,86 - 1,17)

* Résultat significatif au seuil de $\leq 0,05$

¹ La somme ne reflète pas les totaux car les catégories manquantes ne sont pas présentées dans le tableau : il y avait 353 (23 %) données manquantes pour le nombre de coups de soleil à < 15 ans ; 138 (9 %) pour le nombre de coups de soleil à 15-25 ans ; 145 (9 %) pour le nombre de coups de soleil à > 25 ans ; 483 (31 %) pour l'utilisation de crème solaire à < 15 ans ; 340 (22 %) pour l'utilisation de crème solaire à 15-25 ans ; 113 (7 %) pour l'utilisation de crème solaire à > 25 ans ; 122 (8 %) pour la ré-application de crème solaire.

² Modèle ajusté sur l'âge, l'année de naissance et le phénotype pigmentaire.

Annexe 16 - Principales études sur l'utilisation de traitements hormonaux de la ménopause et le risque de mélanome

Auteur, année		Design de l'étude et localisation	Population	Covariables	Résultats
Les résultats des études marquées « m » ont été inclus dans la méta-analyse de Gandini <i>et al.</i>					
m	Holly <i>et al</i> , 1983 (247)	Étude cas-témoin, États-Unis	87 cas et 863 témoins, âgées de 37 à 74 ans	Pas d'ajustement	Pas d'association avec la durée de THM
m	Beral <i>et al</i> , 1984 (248)	Étude cas-témoin, Australia	287 cas et 574 témoins, âgées de 15 à 24 ans	Phénotype : ajustement sur la couleur des yeux, de la peau et des cheveux, le nombre de nævi, les antécédents de chloasme. UV : exposition à l'éclairage fluorescent (intérieur des bureaux), activités en extérieur à 10, 20, 30 et 40 ans et antécédents de coups de soleil Autres : ajustement sur le statut marital et le niveau d'éducation	Pas d'association avec prise THM : OR = 1,4 (IC = 0,78 - 2,61)
	Gallagher <i>et al</i> , 1985 (251)	Étude cas-témoin, Canada	361 cas et 361 témoins	Phénotype : ajustement sur couleur de peau et des cheveux, taches de rousseur à l'adolescence Autre : ajustement sur le niveau d'éducation	Œstrogènes autres que CO (principalement THM) : Pas d'association avec la prise : OR = 0,9 - 1,0 Pas d'association avec la durée
m	Osterlind <i>et al</i> , 1988 (253)	Étude cas-témoin, Danemark	280 cas et 536 témoins	Phénotype : ajustement sur le nombre de nævi UV : ajustement sur les bains de soleil	Pas d'association avec prise de THM : OR = 1,0 (IC = 0,7 - 1,6) Pas d'association avec la durée de THM
				Pas d'association avec SSM ni NM (et aucun LMM)	Pas d'association avec le type de THM (œstrogènes seuls ou combinés)
m	Adami <i>et al</i> , 1989 (265)	Étude de cohorte prospective, Suède	23 244 femmes, dont 31 cas de mélanomes sur un suivi médian de 6,7 ans	Pas d'ajustement	Association positive avec prise de THM : RR = 1,45 (IC = 0,99 - 2,06) Association semblant plus forte pour les femmes <60 ans à l'inclusion, utilisant de l'estriol plutôt que des œstrogènes forts (œstrogènes conjugués et œstradiol).
m	Holly <i>et al</i> , 1994 (259)	Étude cas-témoin, États-Unis	452 cas et 930 témoins, âgées	Phénotype : les estimations étaient similaires avec ajustement sur la couleur des cheveux et le	Ménopause naturelle Pas d'association avec prise d'hormones tous types : OR = 0,88 (IC = 0,50 - 1,60)

Auteur, année		Design de l'étude et localisation	Population	Covariables	Résultats
Les résultats des études marquées « m » ont été inclus dans la méta-analyse de Gandini <i>et al.</i>					
		Unis	de 25 à 59 ans	nombre de nævi de la taille d'une gomme de crayon ou plus larges UV : les estimations étaient similaires avec ajustement sur le nombre d'années passées en Californie ou autres zones ensoleillées, l'utilisation de crème solaire sur les 5 dernières années, le temps passé en extérieur, les membres découverts et les bains de soleil intentionnels sur les 10 dernières années. Autre : ajustement sur le niveau d'éducation Étude reproduite sur SSM et NM	Pas d'association avec la durée de prise (\leq et $>$ 2 ans) Après hystérectomie et ablation d'un ovaire ou moins Pas d'association avec prise d'hormones tous types : OR = 2,0 (IC = 0,85 - 4,50) Association positive avec la durée de prise ($>$ 2 ans) Après hystérectomie et ovariectomie bilatérale Association positive avec prise d'hormones tous types : OR = 2,2 (IC = 1,0 - 4,7) Pas d'association significative avec la durée de prise Après hystérectomie Association positive avec dosage d'œstrogène conjugué seul \geq 1,25 mg vs. jamais : OR = 2,8 (IC = 1,2 - 6,4) ($p_{tendance}=0,02$)
m	Persson <i>et al</i> , 1996 (268)	Étude de cohorte prospective, Suède	22 597 utilisatrices de THM, dont 60 cas de mélanome	Autre : ajustement sur le taux d'ovariectomie et d'hystérectomie	Pas d'association avec prise de THM : SIR = 0,9 (IC = 0,7 - 1,1)
	Westerdahl <i>et al</i> , 1996 (270)	Étude cas-témoin, Suède	173 cas et 280 témoins	Phénotype : ajustement sur la couleur des cheveux et le nombre de nævi surélevés UV : ajustement sur les antécédents de coups de soleil	Pas d'association avec prise de THM : OR = 1,0 (IC = 0,5 - 1,8) Pas d'association avec la durée, l'âge de 1 ^{ère} et de dernière prise
	Smith <i>et al</i> , 1998 (255)	Étude cas-témoin, États-Unis	308 cas et 233 témoins	Phénotype : ajustement sur la couleur naturelle des cheveux avant l'âge de 20 ans, et le décompte des nævi sur le bras (réalisé par un infirmier). Les estimations étaient similaires après ajustement sur le nombre de taches de rousseurs sur le visage après une exposition solaire avant l'âge de 25 ans et la couleur de la peau.	Pas d'association avec prise actuelle de THM : OR = 0,99 (IC = 0,42 - 2,33)

Auteur, année	Design de l'étude et localisation	Population	Covariables	Résultats
Les résultats des études marquées « m » ont été inclus dans la méta-analyse de Gandini <i>et al.</i>			<p>UV : ajustement sur un index d'exposition solaire (vacances, semaines passées au soleil, nombre d'heures passées en extérieur) pour les 10 dernières années et avant l'âge de 15 ans. Les estimations étaient similaires après ajustement sur le nombre de coups de soleils causant des douleurs pendant 2 jours ou plus.</p> <p>Autre : ajustement sur le statut marital. Les estimations étaient similaires après ajustements sur le niveau d'éducation, la profession, l'IMC, et le nombre de grossesses.</p>	
m	Freedman <i>et al.</i> , 2003 (334)	Étude de cohorte prospective, États-Unis	<p>159 cas de mélanome dans une population de femmes blanches, techniciennes en radiologie</p>	<p>Phénotype : ajustement sur la couleur de peau et des cheveux</p> <p>UV : ajustement sur l'exposition solaire dans l'État de résidence pendant l'enfance et à l'âge adulte</p> <p>Autres : ajustement sur la consommation d'alcool et de tabac, les antécédents personnels de cancers de la peau hors mélanome, l'année de début d'emploi de technicien, le niveau d'éducation</p> <p>Pas d'association avec la prise de THM : OR = 1,2 (IC = 0,8 - 1,8)</p>
m	Naldi <i>et al.</i> , 2005 (257)	Étude cas-témoin, Italie	316 cas et 308 témoins	<p>Phénotype : ajustement sur le décompte de nævi, la quantité de taches de rousseur, la couleur de la peau, des cheveux et des yeux et la réaction de la peau au soleil</p> <p>UV : ajustement sur les antécédents de coups de soleil (jamais, 1^{er} < 15 ans, 1^{er} à partir de 15 ans)</p> <p>Pas d'association avec la prise de THM : OR = 1,05 (IC = 0,49 - 2,26)</p> <p>Pas d'association avec la durée ou le type de THM</p> <p>Mais seulement 5 % d'utilisatrices de THM dans la population d'étude</p>

Auteur, année		Design de l'étude et localisation	Population	Covariables	Résultats
Les résultats des études marquées « m » ont été inclus dans la méta-analyse de Gandini <i>et al.</i>					
				Autres : ajustement sur le niveau d'éducation et l'IMC	
m	Lea <i>et al</i> , 2007 (269)	Étude cas-témoin, États-Unis	318 cas et 395 témoins	<p>Phénotype : ajustement sur la présence de nævus dysplasique et le décompte de nævi et la quantité de taches de rousseur.</p> <p>Autres : ajustement sur le niveau d'éducation et le lieu d'étude</p> <p>Pas de différence observée entre les types histologiques de mélanome</p>	<p>Chez les non-utilisatrices de CO</p> <p>Pas d'association avec prise de THM : OR = 0,8 (IC = 0,45 - 1,4)</p> <p>Pas d'association avec la durée, l'âge de première prise, et les délais depuis le début ou l'arrêt de prise.</p>
	Corrao <i>et al</i> , 2008 (266)	Étude de cohorte prospective, Italie	73 505 femmes utilisatrices de THM, âgées de 45 à 75 ans, dont 66 cas de mélanome	Pas d'ajustement	<p>Pas d'association avec durée de THM chez les utilisatrices ($p_{tendance} = 0,26$) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1-6 mois (ref) • 7-12 mois : RR = 0,67 (IC = 0,34 - 1,32) • 13-24 mois : RR = 0,99 (IC = 0,51 - 1,96) • ≥25 mois : RR = 0,54 (IC = 0,21 - 1,34)
m	Koomen <i>et al</i> , 2009 (242)	Étude cas-témoin, Pays-Bas	778 cas et 4 072 témoins	<p>Autres : ajustement sur le nombre de prescriptions différentes (hormis œstrogènes), comme approximation du rapport au système de soin ; et sur la consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.</p> <p>Relation plus forte avec THM qu'avec CO, même si la différence n'était pas significative (OR = 1,28 vs. 2,08)</p> <p>Association positive avec la prise d'œstrogène totale (THM et CO) sur plus de 6 mois. La durée et la dose cumulée étaient également positivement</p>	<p>Association positive avec prise de THM > 6 mois (vs. aucune prise ou ≤ 6 mois) : OR = 2,08 (IC = 1,37 - 3,14)</p> <p>L'association se retrouve également pour des durées longues et des doses élevées d'œstrogènes.</p>

Auteur, année	Design de l'étude et localisation	Population	Covariables	Résultats
Les résultats des études marquées « m » ont été inclus dans la méta-analyse de Gandini <i>et al.</i>				
Gandini <i>et al.</i> , 2011 (221)	Méta-analyse	5 626 mélanomes, 36 études dont 10 avec THM (3 cohortes et 7 cas témoins)	associées au risque de mélanome. Ajustement selon les résultats disponibles Les modèles simples donnent des estimations légèrement plus élevées que les modèles ajustés sur le phénotype et l'exposition solaire (p=0,45)	Pas d'association avec prise de THM : RR = 1,16 (IC = 0,93 - 1,44), p = 0,05 Pas d'association avec durée de THM : par an, RR = 1,06 (IC = 0,92 - 1,23)
Tang <i>et al.</i> , 2011 (271)	Analyses post hoc sur essai clinique randomisé de WHI, États-Unis	Étude de CEE combiné : 16 608 femmes avec utérus intact, dont 57 cas de mélanome, sur un suivi moyen de 5,6 ans. Étude de CEE seul : 10 739 femmes avec hystérectomie, dont 38 cas de mélanome, sur un suivi moyen de 7,1 ans. Toutes ces femmes étaient ménopausées et âgées de 50 à 79 ans à l'inclusion.	UV : Les estimations étaient similaires lorsque les analyses étaient stratifiées sur la dose UV régionale. Autre : Les estimations étaient similaires lorsque les analyses étaient stratifiées selon l'âge, l'IMC, les antécédents personnels de cancers cutanés hors mélanome, le tabagisme, l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens à l'inclusion. Pas de différence entre les mélanomes <i>in situ</i> et invasifs.	Pas d'association pour CEE + medroxyprogestérone acétate vs. placebo : HR = 0,96 (IC = 0,57 - 1,61) Pas d'association pour CEE seul vs. placebo : HR = 0,85 (IC = 0,45 - 1,61) Pas d'association pour prise de THM : HR = 0,92 (IC = 0,61 - 1,37)
Simin <i>et al.</i> , 2017 (264)	Étude de cohorte rétrospective,	290 186 femmes de plus de 40 ans avec une 1 ^{ère} prescription	Autre : Les estimations étaient plus élevées pour la tranche d'âge 60-69 ans lors de la prescription.	Association positive avec prise de THM : SIR = 1,19 (IC = 1,11 - 1,27) Selon les types : • Association positive avec E seul : SIR = 1,26 (IC = 1,15 - 1,39)

Auteur, année	Design de l'étude et localisation	Population	Covariables	Résultats
Les résultats des études marquées « m » ont été inclus dans la méta-analyse de Gandini <i>et al.</i>	Suède	de THM entre 2005-2012, dont 898 cas de mélanome, comparées à la population nationale		<ul style="list-style-type: none"> Association positive avec E+P : SIR = 1,13 (IC = 1,02 - 1,24)
Botteri <i>et al</i> , 2018 (263)	Étude de cohorte prospective, Norvège	684 696 femmes âgées de 45 à 79 ans, dont 1 476 cas de mélanome sur un suivi médian de 4,8 ans	<p>UV : ajustement sur la dose UV dans le comté de résidence</p> <p>Pas d'interaction entre doses d'œstrogène ou de progestatif et dose UV ($p = 0,78$ et $0,48$ respectivement)</p> <p>Autre : ajustement sur le niveau d'éducation, la parité, l'âge au premier accouchement, le statut marital, et l'utilisation d'anti-hypertenseurs, d'antidiabétiques, de statines et de traitement pour la thyroïde. Pas d'information sur le statut ménopausique, mais les résultats étaient similaires chez les ≥ 55 ans uniquement.</p> <p>Exclusion des femmes ayant utilisé d'autres types de traitements hormonaux</p> <p>Estimations similaires observées pour SSM, mais nombre d'exposées pour NM et LMM trop faible pour regarder avec ces autres types.</p>	<p>Association positive avec prise actuelle de THM : RR = 1,19 (IC = 1,03 - 1,37)</p> <p>Pas d'association avec prise passée de plus de 4 mois : RR = 1,00 (IC = 0,82 - 1,21)</p> <p>Prises actuelles vs. aucune prise :</p> <p>Association positive avec œstrogènes seuls (œstradiol et estriol) : RR = 1,45 (IC = 1,21 - 1,73)</p> <p>L'association reste positive pour la voie orale et la voie vaginale, mais pas d'association avec la voie transdermale.</p> <p>En revanche, pas d'association avec la prise d'œstrogènes seuls dans le groupe avec la dose UV résidentielle la plus faible (pas d'interaction)</p> <p>Pas d'association avec œstrogènes et acétate de noréthisterone : RR = 0,91 (IC = 0,70 - 1,19)</p> <p>Il n'y pas d'association non plus avec distinction des voies orale ou transdermale, ni avec le régime continu. En revanche, le régime séquentiel semble positivement associé : RR = 1,70 (IC = 0,98 - 2,94)</p> <p>Pas d'association avec tibolone : RR = 1,39 (IC = 0,88 - 2,18)</p> <p>Les associations entre œstrogènes seuls et œstrogènes combinés sont significativement différentes ($p = 0,004$)</p> <p>Doses mutuellement ajustées dans les prises orales (E seul ou combiné) : Dose d'œstrogène positivement associée : RR = 1,24 (IC = 1,00 - 1,53) par mg/jour</p>

Auteur, année	Design de l'étude et localisation	Population	Covariables	Résultats
Les résultats des études marquées « m » ont été inclus dans la méta-analyse de Gandini <i>et al.</i>				
Donley <i>et al.</i> , 2019 (223)	Étude de cohorte prospective, États-Unis	167 503 femmes blanches ménopausées, dont 1 061 mélanomes, sur un suivi médian de 15,5 ans (NIH-AARP Diet and Health Study)	<p>UV : résidentiels (géocodage du lieu de résidence à l'inclusion)</p> <p>Autres : ajustement sur la cohorte de naissance, éducation, IMC, tabagisme, statut marital, antécédents familiaux de cancers, coloscopie/sigmoïdoscopie, prise de CO. Les estimations étaient similaires avec la consommation d'alcool, l'activité physique, et la consommation de café</p> <p>THM et OC (jamais ou <1an)</p> <p>Pas d'association avec utilisation cumulée ou non</p> <ul style="list-style-type: none"> • THM seulement : HR = 1,07 (0,91-1,25) • OC seulement : HR = 1,07 (0,87-1,31) • OC et THM : HR = 1,06 (0,89-1,26) 	<p>Dose de progestatif inversement associée : RR = 0,71 (IC = 0,57 - 0,89) par 10 mg/mois</p> <p>Mélanomes invasifs</p> <p>THM (vs. jamais)</p> <p>Pas d'association avec prise de THM : HR = 1,02 (IC = 0,89 - 1,15)</p> <p>Pas d'association avec prise actuelle ou passée de THM</p> <p>Pas d'association avec durée de THM (p = 0,68)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <5 ans : HR = 0,95 (IC = 0,80 - 1,13) • 5-9 ans : HR = 1,10 (IC = 0,92 - 1,33) • ≥10 ans : HR = 1,01 IC = (0,86 - 1,18) <p>Pas d'association avec les différents types de THM (dans un sous-groupe de la cohorte (n = 108 295) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pas d'association avec prise œstrogènes seuls, dose, durée • Pas d'association avec prise combinés, dose, durée <p>Pas d'association avec prise de THM ni durée de THM en stratifiant sur ménopause naturelle ou artificielle.</p> <p>Pas d'interaction avec UV résidentiels (p = 0,67)</p> <p>Mélanomes in situ</p> <p>Pas d'association avec OC ou THM</p>

Annexe 17 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses de sensibilité sur l'association entre la prise de THM et le risque de mélanome, cohorte E3N (n = 75 523)

Ajustements additionnels ¹	HR (IC 95 % CI)	P-value
Type de ménopause	1,34 (1,06 - 1,69)	0,01
Autres traitements hormonaux (CO, progestatifs, traitements de l'infertilité)	1,29 (1,02 - 1,63)	0,04
Taille	1,35 (1,07 - 1,71)	0,01
IMC	1,36 (1,08 - 1,72)	0,01
Salaire	1,34 (1,07 - 1,70)	0,01
Niveau d'éducation	1,35 (1,07 - 1,71)	0,01
Profession	1,35 (1,07 - 1,71)	0,01
Consommation de tabac	1,35 (1,07 - 1,71)	0,01
Statut marital	1,33 (1,06 - 1,68)	0,02
Parité combinée à l'âge au premier accouchement	1,34 (1,06 - 1,69)	0,01
Âge à la ménarche	1,35 (1,07 - 1,70)	0,01
Durée des cycles menstruels	1,34 (1,06 - 1,68)	0,01
Antécédent de kystes ovariens ²	1,33 (1,05 - 1,68)	0,02
Antécédent d'endométriose ²	1,33 (1,06 - 1,69)	0,02
Antécédent de fibrome utérin ²	1,40 (1,10 - 1,77)	0,01
Antécédent de polypes utérins ²	1,35 (1,07 - 1,71)	0,01
Antécédent de maladies bénignes de l'utérus et de l'ovaire ²	1,36 (1,07 - 1,74)	0,01
Antécédent de frottis	1,32 (1,05 - 1,67)	0,02
Antécédent de mammographies	1,36 (1,07 - 1,72)	0,01
Antécédent de maladies bénignes du sein ²	1,35 (1,07 - 1,71)	0,01

¹ Le modèle de base était le modèle principal, ajusté ajusté sur l'âge, stratifié sur l'année de naissance et ajusté sur les facteurs de risque principaux du mélanome (phénotype pigmentaire, exposition résidentielle aux UV et antécédents familiaux de cancer de la peau).

² Les cas non confirmés de ces pathologies sont exclus des analyses.

Annexe 18 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses d'interaction avec la prise de THM dans la relation au risque de mélanome, cohorte E3N (n = 75 523)

Facteur testé en interaction avec la prise de THM¹	P interaction
Phénotype pigmentaire	
Couleur de peau	0,96
Couleur des cheveux	0,27
Nombre de nævi	0,59
Nombre de taches de rousseur	0,16
Sensibilité de la peau au soleil	0,69
Facteurs socio-économiques	
Niveau d'éducation	0,16
Statut en couple	0,23
Salaire	0,69
Profession	0,53
Prise d'autres traitements hormonaux	
Traitement de l'infertilité	0,14
Progestatifs seuls	0,17
Contraceptifs oraux	0,58
Taille	0,82
Antécédents de maladies gynécologiques bénignes²	
Endométriose	0,70
Kyste ovarien	0,25
Fibrome utérin	0,33
Polypes utérins	0,37
Maladies bénignes du sein	0,72
Historique d'examens gynécologiques	
Frottis	0,96
Mammographies	0,10

¹ Modèles ajustés sur l'âge et stratifiés sur l'année de naissance.

² Seules les pathologies confirmées sont considérées, les autres sont exclues des analyses.

Annexe 19 - Odds ratios (ORs) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour la prise de THM en relation au risque de mélanome après ajustements additionnels pour l'exposition solaire, E3N-SunExp (n = 1 210)

Ajustements additionnels ¹	OR (IC 95 %)
Aucun	1,28 (0,92 - 1,79)
Nombre total d'heures d'exposition solaire	1,28 (0,92 - 1,79)
Nombre d'heures d'exposition solaire résidentielle	1,28 (0,92 - 1,78)
Nombre d'heures d'exposition solaire récréationnelle	1,29 (0,92 - 1,80)
Score UV total	1,28 (0,92 - 1,79)
Score UV résidentiel	1,28 (0,92 - 1,79)
Score UV récréationnel	1,27 (0,91 - 1,77)
Nombre de coups de soleil à < 15 ans	1,22 (0,86 - 1,71)
Nombre de coups de soleil à 15-25 ans	1,22 (0,87 - 1,72)
Nombre de coups de soleil à > 25 ans	1,29 (0,92 - 1,81)
Utilisation de crème solaire à < 15 ans	1,29 (0,92 - 1,81)
Utilisation de crème solaire à 15-25 ans	1,25 (0,89 - 1,75)
Utilisation de crème solaire à >25 ans	1,26 (0,90 - 1,77)
Réapplication de crème solaire	1,27 (0,91 - 1,78)
Utilisation de cabines UV	1,28 (0,92 - 1,79)

¹ Tous les modèles étaient ajustés sur le phénotype pigmentaire.

Annexe 20 - Odds ratios (ORs) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre l'exposition aux UV et la prise de THM, E3N-SunExp (n = 4 178)

	Effectif chez les utilisatrices de THM ¹	Prise de THM OR (IC 95 %) ²	Prise d'œstrogènes seuls OR (IC 95 %) ²	Prise de traitements combinés OR (IC 95 %) ²
Nombre total d'heures d'exposition solaire				
Tercile 1	1 048	Ref	Ref	Ref
Tercile 2	1 013	1,02 (0,94 - 1,11)	1,33 (0,91-1,94)	1,18 (0,96-1,44)
Tercile 3	1 040	0,98 (0,90 - 1,07)	1,04 (0,70-1,53)	0,99 (0,81-1,21)
<i>P-tendance</i>		0,63	0,88	0,89
Nombre d'heures d'exposition solaire résidentielle (jours de la semaine)				
Tercile 1	1 043	Ref	Ref	Ref
Tercile 2	1 013	0,97 (0,89 - 1,06)	1,13 (0,77-1,65)	0,94 (0,77-1,15)
Tercile 3	1 045	0,95 (0,87 - 1,04)	0,96 (0,65-1,42)	0,88 (0,72-1,07)
<i>P-tendance</i>		0,29	0,82	0,21
Nombre d'heures d'exposition solaire récréationnelle (week-ends et vacances)				
Tercile 1	1 019	Ref	Ref	Ref
Tercile 2	1 050	1,07 (0,98 - 1,17)	1,25 (0,85-1,85)	1,40 (1,15-1,71)*
Tercile 3	1 032	1,01 (0,93 - 1,10)	1,20 (0,82-1,74)	1,11 (0,91-1,36)
<i>P-tendance</i>		0,79	0,35	0,29
Score UV total				
Tercile 1	1 060	Ref	Ref	Ref
Tercile 2	1 011	1,02 (0,93 - 1,11)	1,31 (0,90-1,92)	1,14 (0,93-1,39)
Tercile 3	1 030	0,97 (0,89 - 1,06)	0,95 (0,64-1,41)	0,96 (0,79-1,17)
<i>P-tendance</i>		0,51	0,80	0,69
Score UV résidentiel				
Tercile 1	1 048	Ref	Ref	Ref
Tercile 2	1 015	0,96 (0,88 - 1,05)	1,16 (0,80-1,69)	0,86 (0,70-1,05)
Tercile 3	1 038	0,96 (0,88 - 1,05)	0,84 (0,56-1,25)	0,86 (0,70-1,05)
<i>P-tendance</i>		0,39	0,40	0,35

	Effectif chez les utilisatrices de THM ¹	Prise de THM OR (IC 95 %)²	Prise d'œstrogènes seuls OR (IC 95 %)²	Prise de traitements combinés OR (IC 95 %)²
Score UV récréationnel				
Tercile 1	1 033	Ref	Ref	Ref
Tercile 2	1 042	1,03 (0,94 - 1,12)	0,89 (0,61-1,30)	1,17 (0,96-1,42)
Tercile 3	1 026	1,00 (0,92 - 1,10)	0,93 (0,64-1,36)	1,08 (0,89-1,32)
<i>P-tendance</i>		0,91	0,72	0,43
Nombre de coups de soleil à < 15 ans				
Aucun	1 429	Ref	Ref	Ref
1	277	0,99 (0,87 - 1,13)	0,89 (0,51-1,57)	0,78 (0,57-1,05)
2-3	391	1,03 (0,92 - 1,15)	0,94 (0,56-1,57)	1,11 (0,85-1,45)
4-5	134	1,01 (0,84 - 1,21)	1,27 (0,63-2,55)	0,90 (0,59-1,37)
≥ 6	136	0,98 (0,82 - 1,17)	0,85 (0,39-1,84)	0,80 (0,53-1,20)
<i>P-tendance</i>		0,95	0,83	0,43
Nombre de coups de soleil à 15-25 ans				
Aucun	948	Ref	Ref	Ref
1	582	1,01 (0,91 - 1,12)	0,96 (0,60-1,53)	0,85 (0,39-1,84)
2-3	809	1,05 (0,95 - 1,16)	1,39 (0,92-2,10)	1,32 (1,05-1,65)*
4-5	257	1,02 (0,88 - 1,17)	0,66 (0,33-1,34)	1,13 (0,82-1,58)
≥ 6	178	1,01 (0,86 - 1,19)	0,69 (0,32-1,47)	0,92 (0,63-1,34)
<i>P-tendance</i>		0,67	0,66	0,44
Nombre de coups de soleil à > 25 ans				
Aucun	1 248	Ref	Ref	Ref
1	499	1,05 (0,95 - 1,17)	1,31 (0,83-2,05)	1,25 (0,98-1,60)
2-3	652	1,04 (0,94 - 1,14)	1,03 (0,67-1,58)	1,27 (1,02-1,59)*
4-5	212	1,05 (0,91 - 1,22)	0,80 (0,39-1,65)	1,18 (0,83-1,68)
≥ 6	173	1,03 (0,87 - 1,21)	1,04 (0,53-2,08)	1,10 (0,76-1,60)
<i>P-tendance</i>		0,50	0,76	0,14
Utilisation de crème solaire à < 15 ans				
Non	1 848	Ref	Ref	Ref

	Effectif chez les utilisatrices de THM ¹	Prise de THM OR (IC 95 %)²	Prise d'œstrogènes seuls OR (IC 95 %)²	Prise de traitements combinés OR (IC 95 %)²
Oui	266	1,03 (0,91 - 1,18)	0,73 (0,39-1,37)	0,98 (0,72-1,33)
IP 8	118	1,03 (0,85 - 1,24)	0,36 (0,11-1,18)	0,94 (0,60-1,47)
IP 8-15	73	1,00 (0,79 - 1,27)	0,71 (0,24-2,09)	0,89 (0,52-1,53)
IP 15-30 ou 30+	75	1,07 (0,85 - 1,35)	1,55 (0,61-3,98)	1,16 (0,65-2,06)
<i>P-tendance</i>		0,59	0,93	0,92
Utilisation de crème solaire à 15-25 ans				
Non	1 082	Ref	Ref	Ref
Oui	1,306	1,06 (0,97 - 1,15)	0,99 (0,69-1,42)	1,23 (1,01-1,49)*
IP 8	437	1,05 (0,94 - 1,17)	0,76 (0,45-1,28)	1,19 (0,92-1,56)
IP 8-15	409	1,10 (0,98 - 1,23)	1,29 (0,78-2,12)	1,39 (1,05-1,85)*
IP 15-30	346	1,03 (0,91 - 1,17)	0,79 (0,44-1,41)	1,15 (0,86-1,53)
IP 30+	114	1,02 (0,84 - 1,24)	1,35 (0,64-2,86)	1,08 (0,69-1,68)
<i>P-tendance</i>		0,38	0,68	0,15
Utilisation de crème solaire à > 25 ans				
Non	406	Ref	Ref	Ref
Oui	2 409	1,16 (1,05 - 1,30)*	1,40 (0,90-2,17)	1,86 (1,48-2,33)*
IP 8	260	1,15 (0,99 - 1,35)	1,44 (0,74-2,80)	1,68 (1,17-2,41)*
IP 8-15	417	1,11 (0,96 - 1,27)	0,86 (0,46-1,58)	1,64 (1,21-2,20)*
IP 15-30	849	1,20 (1,06 - 1,36)*	1,65 (0,99-2,74)	2,25 (1,72-2,94)*
IP 30+	883	1,14 (1,01 - 1,28)*	1,41 (0,86-2,32)	1,63 (1,25-2,11)*
<i>P-tendance</i>		0,03*	0,07	<0,01*
Réapplication de crème solaire				
Jamais	451	Ref	Ref	Ref
Parfois	1 799	1,08 (0,98 - 1,20)	1,13 (0,72-1,77)	1,47 (1,17-1,85)*
Souvent	528	1,11 (0,97 - 1,26)	1,73 (1,01-2,94)*	1,69 (1,26-2,27)*
<i>P-tendance</i>		0,12	0,03*	<0,01*
Utilisation de cabines UV				
Non	2 773	Ref	Ref	Ref

	Effectif chez les utilisatrices de THM¹	Prise de THM OR (IC 95 %)²	Prise d'œstrogènes seuls OR (IC 95 %)²	Prise de traitements combinés OR (IC 95 %)²
Oui	328	1,04 (0,93 - 1,17)	0,62 (0,33-1,18)	1,37 (1,03-1,82)*

* Résultat significatif au seuil de $\leq 0,05$.

¹ La somme ne reflète pas nécessairement les totaux à cause des données manquantes : il y avait 953 (23 %) données manquantes pour le nombre de coups de soleil à < 15 ans ; 443 (11 %) pour le nombre de coups de soleil à 15-25 ans ; 424 (10 %) pour le nombre de coups de soleil à > 25 ans ; 1 330 (32 %) pour l'utilisation de crème solaire à < 15 ans ; 991 (24 %) pour l'utilisation de crème solaire à 15-25 ans ; 441 (11 %) pour l'utilisation de crème solaire à > 25 ans ; 496 (12 %) pour la réapplication de crème solaire.

² Modèle ajusté sur l'âge, l'année de naissance et le phénotype pigmentaire.

Annexe 21 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses d'interaction avec la prise de THM dans la relation au risque de mélanome, cohorte EPIC (n = 134 758)

Facteur testé en interaction avec la prise de THM¹	P interaction
Niveau d'éducation	0,51
Statut marital ²	0,59
Taille	0,50
IMC	0,09
Prise de CO	0,90
Activité physique en extérieur pendant l'été ³	0,48

¹ Modèle 2 : modèle stratifié sur le centre et l'âge au recrutement avec ajout d'ajustements sur le niveau d'éducation, l'âge à la ménarche, la durée des cycles menstruels, le nombre de grossesses à terme, l'utilisation de CO, la taille, l'IMC et le tabagisme.

² Les participantes issues du Danemark (n = 22 427) et de l'Espagne (n = 9 355) ont été exclues de cette analyse.

³ Les participantes issues de la Norvège (n = 10 487) ont été exclues de cette analyse.

Annexe 22 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses de sensibilité sur l'association entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome, cohorte E3N (n = 71 894)

Ajustements additionnels ¹	Utilisation de traitements hormonaux				
	Aucun	Un	Deux	Trois	P homogénéité
Aucun	Ref	1,25 (0,88 - 1,78)	1,53 (1,08 - 2,19)	1,77 (1,20 - 2,61)	0,002
Type de ménopause	Ref	1,24 (0,87 - 1,77)	1,54 (1,08 - 2,20)	1,79 (1,21 - 2,64)	0,002
Taille	Ref	1,25 (0,88 - 1,78)	1,53 (1,08 - 2,19)	1,77 (1,20 - 2,61)	0,002
IMC	Ref	1,26 (0,89 - 1,80)	1,55 (1,09 - 2,22)	1,79 (1,21 - 2,65)	0,002
Salaire	Ref	1,25 (0,88 - 1,78)	1,52 (1,07 - 2,17)	1,75 (1,19 - 2,58)	0,003
Niveau d'éducation	Ref	1,25 (0,88 - 1,79)	1,54 (1,08 - 2,19)	1,77 (1,20 - 2,61)	0,002
Profession	Ref	1,25 (0,88 - 1,79)	1,54 (1,08 - 2,19)	1,77 (1,20 - 2,61)	0,002
Consommation de tabac	Ref	1,26 (0,88 - 1,79)	1,55 (1,09 - 2,21)	1,79 (1,21 - 2,64)	0,002
Statut marital	Ref	1,24 (0,87 - 1,77)	1,52 (1,06 - 2,17)	1,74 (1,18 - 2,57)	0,003
Parité combinée à l'âge au premier accouchement	Ref	1,24 (0,87 - 1,77)	1,51 (1,06 - 2,15)	1,73 (1,17 - 2,56)	0,003
Âge à la ménarche	Ref	1,25 (0,88 - 1,78)	1,53 (1,07 - 2,18)	1,76 (1,19 - 2,60)	0,002
Durée des cycles menstruels	Ref	1,24 (0,87 - 1,77)	1,51 (1,06 - 2,16)	1,74 (1,18 - 2,56)	0,003
Antécédent de kystes ovariens ²	Ref	1,22 (0,86 - 1,74)	1,51 (1,06 - 2,16)	1,71 (1,16 - 2,53)	0,003
Antécédent d'endométriose ²	Ref	1,28 (0,89 - 1,82)	1,59 (1,11 - 2,27)	1,74 (1,17 - 2,58)	0,003
Antécédent de fibrome utérin ²	Ref	1,21 (0,84 - 1,73)	1,57 (1,10 - 2,25)	1,78 (1,20 - 2,63)	0,001
Antécédent de polypes utérins ²	Ref	1,25 (0,88 - 1,79)	1,54 (1,08 - 2,21)	1,76 (1,18 - 2,60)	0,003
Antécédent de maladies bénignes de l'utérus et de l'ovaire ²	Ref	1,22 (0,84 - 1,76)	1,66 (1,15 - 2,39)	1,73 (1,15 - 2,59)	0,002
Antécédent de frottis	Ref	1,20 (0,84 - 1,71)	1,46 (1,02 - 2,08)	1,68 (1,14 - 2,48)	0,005
Antécédent de mammographies	Ref	1,25 (0,88 - 1,79)	1,53 (1,07 - 2,20)	1,77 (1,19 - 2,62)	0,003
Antécédent de maladies bénignes du sein	Ref	1,26 (0,88 - 1,79)	1,54 (1,08 - 2,20)	1,78 (1,21 - 2,64)	0,002
Ajustement complet	Ref	1,16 (0,80 - 1,68)	1,57 (1,08 - 2,29)	1,65 (1,08 - 2,50)	0,008

¹ Le modèle de base était le modèle principal, ajusté sur les traitements de l'infertilité et les facteurs de risque principaux du mélanome (phénotype pigmentaire, exposition résidentielle aux UV et antécédents familiaux de cancer de la peau).

² Les cas non confirmés de ces pathologies sont exclus des analyses.

Annexe 23 - Rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses d'interaction avec la prise de traitements hormonaux dans la relation au risque de mélanome, cohorte E3N (n = 71 894)

Facteur testé en interaction avec la prise de traitements hormonaux¹	P interaction
Phénotype pigmentaire	
Couleur de peau	1,00
Couleur des cheveux	0,26
Nombre de nævi	0,37
Nombre de taches de rousseur	0,38
Sensibilité de la peau au soleil	0,37
Facteurs socio-économiques	
Niveau d'éducation	0,63
Statut en couple	0,65
Salaire	0,67
Profession	0,59
Traitements de l'infertilité ²	0,20
Taille	0,57
Antécédents de maladies gynécologiques bénignes³	
Endométriose	0,35
Kyste ovarien	0,92
Fibrome utérin	0,06
Polypes utérins	0,51
Maladies bénignes du sein	0,62
Historique d'examens gynécologiques	
Frottis	1,00
Mammographies	0,69

¹ Modèles ajustés sur l'âge et stratifiés sur l'année de naissance, la prise de traitements hormonaux était considérée en un, deux ou trois traitements parmi les CO, les progestatifs seuls en préménopause et les THM.

² Ajustement supplémentaire sur les traitements non médicamenteux contre l'infertilité (chirurgie ou autre).

³ Seules les pathologies confirmées sont considérées, les autres sont exclues des analyses.

Annexe 24 - Odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses de sensibilité sur l'association entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome, E3N-SunExp (n = 1 210)

Ajustements additionnels ¹	Utilisation de traitements hormonaux			
		OR (IC 95 %)		
	Aucun	Un	Deux	Trois
Aucun	Ref	1,79 (0,98 - 3,24)	1,96 (1,09 - 3,55)	1,82 (0,97 - 3,39)
Nombre total d'heures d'exposition UV	Ref	1,80 (0,99 - 3,27)	1,97 (1,09 - 3,56)	1,82 (0,98 - 3,40)
Nombre d'heures d'exposition UV résidentielle	Ref	1,78 (0,98 - 3,24)	1,96 (1,09 - 3,54)	1,82 (0,98 - 3,39)
Nombre d'heures d'exposition UV récréationnelle	Ref	1,79 (0,99 - 3,24)	1,97 (1,09 - 3,55)	1,83 (0,98 - 3,42)
Score UV total	Ref	1,82 (1,00 - 3,33)	2,00 (1,10 - 3,63)	1,83 (0,98 - 3,42)
Score UV résidentiel	Ref	1,82 (1,00 - 3,31)	1,99 (1,10 - 3,61)	1,83 (0,98 - 3,42)
Score UV récréationnel	Ref	1,80 (0,99 - 3,28)	1,95 (1,08 - 3,53)	1,80 (0,97 - 3,37)
Coups de soleil à < 15 ans	Ref	1,82 (0,99 - 3,33)	1,89 (1,04 - 3,43)	1,71 (0,91 - 3,21)
Coups de soleil à 15-25 ans	Ref	1,91 (1,05 - 3,51)	1,91 (1,05 - 3,47)	1,80 (0,96 - 3,39)
Coups de soleil à > 25 ans	Ref	1,86 (1,02 - 3,40)	2,02 (1,11 - 3,68)	1,86 (0,99 - 3,50)
Crème solaire à < 15 ans	Ref	1,88 (1,02 - 3,47)	2,10 (1,14 - 3,85)	1,89 (1,00 - 3,57)
Crème solaire à 15-25 ans	Ref	1,81 (0,99 - 3,30)	1,92 (1,06 - 3,49)	1,81 (0,97 - 3,41)
Crème solaire à > 25 ans	Ref	1,83 (1,00 - 3,36)	1,98 (1,09 - 3,60)	1,83 (0,98 - 3,44)
Utilisation de cabines UV	Ref	1,79 (0,98 - 3,25)	1,97 (1,09 - 3,56)	1,83 (0,98 - 3,41)
Réapplication de crème solaire	Ref	1,82 (0,99 - 3,33)	1,99 (1,09 - 3,62)	1,83 (0,98 - 3,43)
Ajustements complets	Ref	2,31 (1,19 - 4,47)	2,21 (1,15 - 4,27)	2,12 (1,06 - 4,22)

¹ Le modèle de base était conditionnel stratifié sur les triplets de cas-témoins et ajustés sur le phénotype pigmentaire.

Annexe 25 - Odds ratios (ORs) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour l'exposition aux UV en relation à l'utilisation de traitements hormonaux, E3N-SunExp (n = 4 178)

Utilisation de traitements hormonaux vs. non-utilisation OR (IC 95 %) ¹			
	Un n = 1 178	Deux n = 1 566	Trois n = 907
Nombre total d'heures d'exposition solaire			
Tercile 1	Ref	Ref	Ref
Tercile 2	1,16 (0,88-1,53)	1,25 (0,94-1,66)	1,20 (0,88-1,63)
Tercile 3	0,82 (0,64-1,07)	0,94 (0,72-1,23)	0,74 (0,55-0,99)*
<i>P-tendance</i>	<i>0,11</i>	<i>0,55</i>	<i>0,04*</i>
Nombre d'heures d'exposition solaire résidentielle (jours de la semaine)			
Tercile 1	Ref	Ref	Ref
Tercile 2	1,03 (0,77-1,36)	0,85 (0,64-1,13)	0,74 (0,54-1,02)
Tercile 3	0,78 (0,59-1,02)	0,75 (0,57-0,99)*	0,55 (0,40-0,74)*
<i>P-tendance</i>	<i>0,05*</i>	<i>0,04*</i>	<i><0,0001*</i>
Nombre d'heures d'exposition solaire récréationnelle (week-ends et vacances)			
Tercile 1	Ref	Ref	Ref
Tercile 2	1,15 (0,88-1,50)	1,37 (1,04-1,80)*	1,46 (1,08-1,97)*
Tercile 3	1,00 (0,77-1,30)	1,18 (0,90-1,54)	1,12 (0,83-1,51)
<i>P-tendance</i>	<i>0,99</i>	<i>0,24</i>	<i>0,46</i>
Score UV total			
Tercile 1	Ref	Ref	Ref
Tercile 2	1,11 (0,84-1,47)	1,17 (0,88-1,55)	1,21 (0,89-1,65)
Tercile 3	0,79 (0,61-1,02)	0,88 (0,68-1,15)	0,73 (0,54-0,98)*
<i>P-tendance</i>	<i>0,06</i>	<i>0,30</i>	<i>0,03*</i>
Score UV résidentiel			
Tercile 1	Ref	Ref	Ref
Tercile 2	1,19 (0,90-1,57)	0,97 (0,74-1,29)	0,91 (0,67-1,24)
Tercile 3	0,81 (0,62-1,06)	0,85 (0,65-1,11)	0,67 (0,49-0,90)*
<i>P-tendance</i>	<i>0,09</i>	<i>0,20</i>	<i>0,006*</i>
Score UV récréationnel			
Tercile 1	Ref	Ref	Ref
Tercile 2	0,95 (0,73-1,23)	1,20 (0,92-1,56)	1,36 (1,01-1,83)*
Tercile 3	0,99 (0,76-1,29)	1,21 (0,93-1,59)	1,24 (0,91-1,67)
<i>P-tendance</i>	<i>0,95</i>	<i>0,16</i>	<i>0,17</i>
Nombre de coups de soleil à < 15 ans			
Jamais	Ref	Ref	Ref
1	1,32 (0,87-2,00)	1,37 (0,90-2,07)	1,34 (0,84-2,12)
2-3	1,19 (0,82-1,73)	1,05 (0,72-1,53)	1,14 (0,76-1,70)
4-5	1,42 (0,78-2,60)	1,21 (0,65-2,24)	1,34 (0,69-2,58)
≥ 6	0,87 (0,47-1,61)	0,93 (0,51-1,70)	1,28 (0,68-2,41)
<i>P-tendance</i>	<i>0,37</i>	<i>0,78</i>	<i>0,23</i>
Nombre de coups de soleil à 15-25 ans			
Jamais	ref Ref	Ref	Ref

Utilisation de traitements hormonaux vs. non-utilisation OR (IC 95 %) ¹			
	Un n = 1 178	Deux n = 1 566	Trois n = 907
1	1,29 (0,95-1,75)	1,34 (0,98-1,84)	1,27 (0,89-1,81)
2-3	1,04 (0,77-1,40)	1,37 (1,01-1,85)*	1,29 (0,92-1,81)
4-5	0,92 (0,58-1,48)	1,23 (0,78-1,96)	1,09 (0,66-1,81)
≥ 6	2,11 (0,95-4,67)	1,36 (0,75-2,46)	1,32 (0,71-2,47)
<i>P-tendance</i>	0,66	0,09	0,21
Nombre de coups de soleil à > 25 ans			
Jamais	Ref	Ref	Ref
1	1,23 (0,88-1,70)	1,43 (1,03-2,00)*	1,51 (1,04-2,18)*
2-3	1,07 (0,79-1,46)	1,38 (1,02-1,87)*	1,39 (0,99-1,94)
4-5	1,15 (0,66-1,98)	1,57 (0,92-2,69)	1,78 (1,01-3,16)*
≥ 6	0,87 (0,48-1,58)	1,46 (0,83-2,57)	1,22 (0,66-2,25)
<i>P-tendance</i>	0,80	0,01*	0,04*
Utilisation de crème solaire à < 15 ans			
Non	Ref	Ref	Ref
Oui	1,65 (1,06-2,59)*	1,19 (0,75-1,90)	1,31 (0,80-2,15)
IPS 8	1,56 (0,81-3,01)	1,10 (0,56-2,18)	1,26 (0,61-2,60)
IPS 8-15	1,46 (0,63-3,34)	1,14 (0,49-2,66)	1,09 (0,44-2,69)
IPS 15-30 ou 30+	2,03 (0,91-4,55)	1,43 (0,62-3,34)	1,62 (0,65-4,04)
<i>P-tendance</i>	0,03*	0,39	0,28
Utilisation de crème solaire à 15-25 ans			
Non	Ref	Ref	Ref
Oui	1,16 (0,89-1,51)	1,18 (0,91-1,54)	1,48 (1,10-1,99)*
IPS 8	1,02 (0,69-1,52)	1,22 (0,83-1,80)	1,35 (0,89-2,07)
IPS 8-15	1,90 (1,24-2,91)*	1,80 (1,16-2,77)*	2,19 (1,37-3,48)*
IPS 15-30	0,98 (0,66-1,46)	0,99 (0,66-1,48)	1,31 (0,85-2,02)
IPS 30+	0,70 (0,40-1,22)	0,58 (0,33-1,02)	1,01 (0,55-1,86)
<i>P-tendance</i>	0,79	0,84	0,09
Utilisation de crème solaire à > 25 ans			
Non	Ref	Ref	Ref
Oui	1,15 (0,88-1,52)	1,69 (1,27-2,26)*	2,14 (1,51-3,04)*
IPS 8	0,94 (0,58-1,52)	1,61 (1,00-2,60)*	1,80 (1,04-3,10)*
IPS 8-15	0,97 (0,65-1,44)	1,31 (0,87-1,97)	1,46 (0,91-2,32)
IPS 15-30	1,49 (1,05-2,13)*	2,36 (1,64-3,41)*	2,95 (1,94-4,50)*
IPS 30+	1,07 (0,78-1,47)	1,44 (1,03-2,01)*	2,01 (1,35-2,98)*
<i>P-tendance</i>	0,22	0,007*	<0,0001*
Ré-application de crème solaire			
Jamais	Ref	Ref	Ref
Parfois	1,04 (0,79-1,38)	1,33 (0,99-1,79)	1,87 (1,32-2,65)*
Souvent	1,02 (0,69-1,52)	1,40 (0,93-2,09)	1,99 (1,27-3,14)*
<i>P-tendance</i>	0,82	0,06	0,003*
Utilisation de cabines UV			
Non	Ref	Ref	Ref
Oui	1,45 (0,87-2,43)	1,89 (1,14-3,13)*	2,04 (1,21-3,44)*

* Résultat significatif au seuil de $\leq 0,05$.

¹Modèle ajusté sur l'âge, l'année de naissance et le phénotype pigmentaire.

Annexe 26 - Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses de sensibilité sur l'association entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome selon les facteurs pronostiques, ajusté sur le suivi gynécologique, cohorte E3N (n = 71 894)

	Cas n = 435	CO HR (IC 95 %) ^{2,3}	Progestatifs seuls en préménopause HR (IC 95 %) ^{2,3}	THM HR (IC 95 %) ^{2,3}	Nombre de traitements hormonaux différents utilisés au cours de la vie vs. aucun ¹ HR (IC 95 %) ²		
					Un	Deux	Trois
Épaisseur de Breslow⁴							
≤ 0,8 mm	204	0,99 (0,72 - 1,35)	1,22 (0,90 - 1,65)	1,55 (1,07 - 2,25)*	1,20 (0,67 - 2,13)	1,60 (0,91 - 2,82)	1,76 (0,96 - 3,23)
> 0,8 mm	95	1,61 (1,00 - 2,60)*	1,00 (0,63 - 1,59)	0,86 (0,54 - 1,38)	1,27 (0,61 - 2,65)	1,55 (0,73 - 3,29)	1,39 (0,59 - 3,25)
<i>P homogénéité entre les épaisseurs</i>		0,10	0,48	0,05	0,91	0,95	0,66
Comportement de la tumeur⁴							
<i>In situ</i>	99	1,30 (0,83 - 2,05)	1,77 (1,14 - 2,75)*	1,49 (0,87 - 2,55)	2,32 (0,98 - 5,48)	2,45 (1,01 - 5,95)*	4,59 (1,82 - 11,56)*
Invasif	308	1,17 (0,90 - 1,52)	1,06 (0,82 - 1,36)	1,26 (0,95 - 1,67)	1,09 (0,71 - 1,67)	1,40 (0,91 - 2,14)	1,46 (0,91 - 2,33)
<i>P homogénéité entre les comportements</i>		0,68	0,05*	0,58	0,12	0,26	0,03*
Stade de Clark⁴							
I	69	1,80 (1,02 - 3,16)*	1,83 (1,08 - 3,10)*	1,06 (0,59 - 1,93)	1,75 (0,62 - 4,90)	2,20 (0,78 - 6,23)	4,05 (1,37 - 11,96)*
II	137	0,94 (0,64 - 1,37)	1,28 (0,88 - 1,84)	1,20 (0,79 - 1,83)	0,90 (0,48 - 1,70)	1,24 (0,66 - 2,32)	1,26 (0,63 - 2,50)
III	98	1,42 (0,89 - 2,27)	0,85 (0,54 - 1,34)	1,35 (0,81 - 2,25)	0,96 (0,45 - 2,06)	1,60 (0,76 - 3,37)	1,34 (0,58 - 3,37)
IV/V	49	1,37 (0,71 - 2,65)	1,05 (0,56 - 2,00)	1,12 (0,55 - 2,28)	1,64 (0,53 - 5,06)	1,58 (0,50 - 5,00)	1,98 (0,57 - 6,88)
<i>P homogénéité entre les stades</i>		0,25	0,17	0,94	0,76	0,82	0,31
Stade de Clark avec regroupements⁴							
I/II	206	1,17 (0,85 - 1,60)	1,43 (1,06 - 1,93)*	1,16 (0,83 - 1,64)	1,11 (0,65 - 1,90)	1,49 (0,87 - 2,54)	1,85 (1,04 - 3,28)*
III-V	147	1,41 (0,96 - 2,06)	0,91 (0,63 - 1,32)	1,26 (0,83 - 1,90)	1,15 (0,61 - 2,15)	1,58 (0,85 - 2,95)	1,50 (0,75 - 2,99)
<i>P homogénéité entre les stades</i>		0,46	0,06	0,78	0,93	0,88	0,65
Ulcération⁴							
Oui	5	1,90 (0,55 - 6,56)	1,38 (0,44 - 4,36)	2,84 (0,56 - 14,32)	1,78 (0,17 - 18,94)	4,19 (0,41 - 43,33)	6,10 (0,49 - 75,70)
Non	120	0,99 (0,66 - 1,50)	1,01 (0,67 - 1,51)	1,48 (0,91 - 2,41)	1,30 (0,64 - 2,63)	1,29 (0,63 - 2,64)	1,55 (0,72 - 3,34)
<i>P homogénéité selon ulcération</i>		0,33	0,62	0,45	0,80	0,35	0,31
Régression⁴							

	Cas n = 435	CO	Progestatifs seuls en préménopause	THM	Nombre de traitements hormonaux différents utilisés au cours de la vie vs. aucun ¹ HR (IC 95 %) ²		
		HR (IC 95 %) ^{2,3}	HR (IC 95 %) ^{2,3}	HR (IC 95 %) ^{2,3}	Un	Deux	Trois
Oui	30	1,34 (0,60 - 2,97)	0,55 (0,24 - 1,29)	0,96 (0,41 - 2,23)	0,74 (0,21 - 2,61)	1,26 (0,39 - 4,12)	0,44 (0,09 - 2,17)
Non	86	0,94 (0,58 - 1,53)	1,24 (0,78 - 1,97)	1,42 (0,80 - 2,51)	0,79 (0,35 - 1,75)	0,74 (0,33 - 1,66)	1,33 (0,58 - 3,03)
<i>P homogénéité selon régression</i>		<i>0,46</i>	<i>0,10</i>	<i>0,46</i>	<i>0,94</i>	<i>0,47</i>	<i>0,23</i>

* Résultats significatifs au seuil de $\leq 0,05$.

Les résultats **en gras** sont ceux pour lesquels des différences majeures ont été observées avec les estimations des analyses principales (résultat devenant statistiquement significatif ou perdant sa significativité)

¹ Parmi les contraceptifs oraux, les progestatifs seuls en préménopause et les traitements hormonaux de la ménopause.

² Modèles à risques compétitifs stratifiés sur l'année de naissance et ajustés sur la prise de traitements de l'infertilité, l'exposition résidentielle aux UV à la naissance et à l'inclusion, le phénotype pigmentaire et les antécédents familiaux de cancers de la peau et les antécédents de suivi gynécologique (frottis et mammographies).

³ Modèles mutuellement ajustés pour les autres types de traitements hormonaux.

⁴ Les cas pour lesquels le facteur pronostique était manquant ont été exclus séparément pour chaque analyse : n = 136 cas sans information sur l'épaisseur de Breslow ; n = 28 cas sans information sur le comportement de la tumeur ; n = 82 cas sans information sur le stade de Clark ; n = 300 cas sans information sur l'ulcération ; et n = 319 cas sans information sur la régression de la tumeur.

Annexe 27 - Rapports des risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les analyses de sensibilité sur l'association entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome selon les facteurs pronostiques, ajusté sur les antécédents de pathologies gynécologiques bénignes, cohorte E3N (n = 71 894)

	Cas n = 435	CO HR (IC 95 %) ^{2,3}	Progestatifs seuls en préménopause HR (IC 95 %) ^{2,3}	THM HR (IC 95 %) ^{2,3}	Nombre de traitements hormonaux différents utilisés au cours de la vie vs. aucun ¹ HR (IC 95 %) ²		
					Un	Deux	Trois
Épaisseur de Breslow⁴							
≤ 0,8 mm	204	0,95 (0,65 - 1,40)	1,31 (0,89 - 1,92)	1,51 (0,97 - 2,36)	1,02 (0,53 - 1,98)	1,66 (0,88 - 3,12)	1,57 (0,77 - 3,22)
> 0,8 mm	95	2,19 (1,22 - 3,96)*	0,76 (0,41 - 1,40)	1,13 (0,64 - 2,01)	1,36 (0,60 - 3,12)	2,11 (0,92 - 4,85)	1,74 (0,63 - 4,79)
<i>P homogénéité entre les épaisseurs</i>		0,02*	0,14	0,43	0,59	0,65	0,87
Comportement de la tumeur⁴							
<i>In situ</i>	99	1,19 (0,70 - 2,04)	1,49 (0,87 - 2,54)	1,54 (0,83 - 2,87)	2,57 (0,95 - 6,96)	2,89 (1,04 - 8,04)*	3,76 (1,24 - 11,44)*
Invasif	308	1,31 (0,95 - 1,81)	0,97 (0,70 - 1,34)	1,35 (0,96 - 1,89)	1,09 (0,67 - 1,77)	1,69 (1,05 - 2,73)*	1,50 (0,85 - 2,63)
<i>P homogénéité entre les comportements</i>		0,76	0,18	0,71	0,13	0,35	0,15
Stade de Clark⁴							
I	69	1,53 (0,80 - 2,91)	1,51 (0,80 - 2,84)	1,18 (0,59 - 2,36)	2,14 (0,69 - 6,68)	2,60 (0,81 - 8,30)	3,48 (0,98 - 12,33)
II	137	0,92 (0,58 - 1,46)	1,29 (0,82 - 2,04)	1,03 (0,64 - 1,67)	0,68 (0,34 - 1,37)	1,05 (0,54 - 2,03)	0,97 (0,45 - 2,11)
III	98	2,04 (1,10 - 3,79)*	0,81 (0,44 - 1,48)	1,62 (0,86 - 3,05)	0,95 (0,37 - 2,43)	2,33 (0,97 - 5,60)	1,97 (0,70 - 5,59)
IV/V	49	1,49 (0,67 - 3,29)	0,62 (0,25 - 1,51)	2,11 (0,83 - 5,35)	2,18 (0,59 - 8,08)	3,09 (0,83 - 11,52)	1,99 (0,39 - 10,05)
<i>P homogénéité entre les stades</i>		0,20	0,26	0,48	0,24	0,28	0,36
Stade de Clark avec regroupements⁴							
I/II	206	1,11 (0,76 - 1,61)	1,35 (0,93 - 1,95)	1,08 (0,73 - 1,60)	0,98 (0,55 - 1,75)	1,37 (0,78 - 2,44)	1,44 (0,75 - 2,77)
III-V	147	1,83 (1,13 - 2,97)*	0,74 (0,45 - 1,22)	1,74 (1,03 - 2,93)*	1,31 (0,62 - 2,76)	2,55 (1,24 - 5,26)*	1,99 (0,83 - 4,74)
<i>P homogénéité entre les stades</i>		0,11	0,06	0,15	0,55	0,19	0,56
Ulcération⁴							
Oui	5	1,32 (0,27 - 6,59)	1,09 (0,18 - 6,63)	4,19 (0,45 - 38,69)	1,67 (0,14 - 20,68)	3,62 (0,32 - 40,93)	4,30 (0,18 - 103,17)
Non	120	1,26 (0,76 - 2,09)	1,00 (0,60 - 1,68)	1,53 (0,87 - 2,70)	1,34 (0,60 - 2,99)	1,80 (0,81 - 4,01)	1,88 (0,75 - 4,72)
<i>P homogénéité selon ulcération</i>		0,96	0,93	0,39	0,87	0,59	0,62
Régression⁴							

	Cas n = 435	CO	Progestatifs seuls en préménopause	THM	Nombre de traitements hormonaux différents utilisés au cours de la vie vs. aucun ¹ HR (IC 95 %) ²		
		HR (IC 95 %) ^{2,3}	HR (IC 95 %) ^{2,3}	HR (IC 95 %) ^{2,3}	Un	Deux	Trois
Oui	30	1,43 (0,60 - 3,39)	0,59 (0,23 - 1,56)	1,88 (0,68 - 5,24)	1,15 (0,28 - 4,77)	2,26 (0,58 - 8,72)	1,12 (0,19 - 6,47)
Non	86	1,09 (0,59 - 2,03)	1,12 (0,60 - 2,07)	1,16 (0,60 - 2,24)	0,85 (0,34 - 2,10)	0,91 (0,37 - 2,28)	1,32 (0,49 - 3,61)
<i>P homogénéité selon régression</i>		<i>0,62</i>	<i>0,28</i>	<i>0,43</i>	<i>0,73</i>	<i>0,28</i>	<i>0,87</i>

* Résultats significatifs au seuil de $\leq 0,05$.

Les résultats **en gras** sont ceux pour lesquels des différences majeures ont été observées avec les estimations des analyses principales (résultat devenant statistiquement significatif ou perdant sa significativité)

¹ Parmi les contraceptifs oraux, les progestatifs seuls en préménopause et les traitements hormonaux de la ménopause.

² Modèles à risques compétitifs stratifiés sur l'année de naissance et ajustés sur la prise de traitements de l'infertilité, l'exposition résidentielle aux UV à la naissance et à l'inclusion, le phénotype pigmentaire et les antécédents familiaux de cancers de la peau, et les maladies gynécologiques bénignes (les cas non reportés simultanément avec un examen ou un traitement sont exclus des analyses).

³ Modèles mutuellement ajustés pour les autres types de traitements hormonaux.

⁴ Les cas pour lesquels le facteur pronostique était manquant ont été exclus séparément pour chaque analyse : n = 136 cas sans information sur l'épaisseur de Breslow ; n = 28 cas sans information sur le comportement de la tumeur ; n = 82 cas sans information sur le stade de Clark ; n = 300 cas sans information sur l'ulcération ; et n = 319 cas sans information sur la régression de la tumeur.

Annexe 28 - Odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95 % pour les associations entre les taux circulants d'hormones et le risque de mélanome chez les femmes, selon le statut ménopausique, cas-témoin nichée dans la cohorte EPIC (n = 1 336)

	Préménopause			Péri-ménopause			Post-ménopause		
	Témoins n (%)	Cas n (%)	Modèle 2 ¹ OR (IC 95 %)	Témoins n (%)	Cas n (%)	Modèle 2 ¹ OR (IC 95 %)	Témoins n (%)	Cas n (%)	Modèle 2 ¹ OR (IC 95 %)
Taux circulant d'androsténone (nmol/L)	n = 170	n = 170		n = 103	n = 103		n = 382	n = 382	
< 1,61	16 (9,41)	10 (5,88)	Ref	23 (22,33)	26 (25,24)	Ref	176 (46,07)	173 (45,29)	Ref
1,61-2,54	46 (27,06)	59 (34,71)	2,24 (0,69 - 7,23)	36 (34,95)	33 (32,04)	1,20 (0,39 - 3,68)	136 (35,60)	136 (35,60)	0,92 (0,62 - 1,38)
≥ 2,55	108 (63,53)	101 (59,41)	1,60 (0,53 - 4,90)	44 (42,72)	44 (42,72)	1,27 (0,49 - 3,32)	70 (18,32)	73 (19,11)	0,85 (0,51 - 1,44)
Taux circulant de testostérone (pmol/L)	n = 168	n = 168		n = 103	n = 103		n = 380	n = 380	
< 534,76	34 (20,24)	37 (22,02)	Ref	31 (30,10)	36 (34,95)	Ref	148 (38,95)	154 (40,53)	Ref
534,76-772,31	59 (35,12)	50 (29,76)	0,71 (0,32 - 1,55)	33 (32,04)	33 (32,04)	0,72 (0,30 - 1,71)	124 (32,63)	119 (31,32)	0,87 (0,56 - 1,35)
≥ 772,32	75 (44,64)	81 (48,21)	0,93 (0,47 - 1,83)	39 (37,86)	34 (33,01)	0,79 (0,32 - 1,96)	108 (28,42)	107 (28,16)	1,07 (0,69 - 1,66)
Taux circulant de DHEA (µmol/L)	n = 162	n = 162		n = 96	n = 96		n = 368	n = 368	
< 0,005	29 (17,90)	29 (17,90)	Ref	34 (35,42)	35 (36,46)	Ref	142 (38,59)	148 (40,22)	Ref
0,005 - 0,009	53 (32,72)	50 (30,86)	1,45 (0,58 - 3,64)	33 (34,38)	29 (30,21)	0,99 (0,32 - 3,06)	122 (33,15)	120 (32,61)	0,94 (0,60 - 1,48)
≥ 0,01	80 (49,38)	83 (51,23)	1,44 (0,59 - 3,53)	29 (30,21)	32 (33,33)	1,29 (0,43 - 3,90)	104 (28,26)	100 (27,17)	0,73 (0,45 - 1,21)
Taux circulant d'estrone (pmol/L)	n = 156	n = 156		n = 87	n = 87		n = 316	n = 316	
< 71,28	7 (4,49)	6 (3,85)	Ref	19 (21,84)	19 (21,84)	Ref	156 (49,37)	148 (46,84)	Ref
71,28-139,93	31 (19,87)	27 (17,31)	1,02 (0,29 - 3,61)	23 (26,44)	20 (22,99)	0,69 (0,21 - 2,23)	130 (41,14)	123 (38,92)	0,83 (0,54 - 1,27)
≥ 139,94	118 (75,64)	123 (78,85)	1,32 (0,39 - 4,44)	45 (51,72)	48 (55,17)	0,65 (0,21 - 2,04)	30 (9,49)	45 (14,24)	1,38 (0,69 - 2,79)
Taux circulant d'œstradiol (pmol/L)	n = 160	n = 160		n = 83	n = 83		n = 300	n = 300	
< 12,84	4 (2,50)	3 (1,88)	Ref	11 (13,25)	16 (19,28)	Ref	156 (52,00)	140 (46,67)	Ref
12,84-101,39	22 (13,75)	18 (11,25)	1,07 (0,15 - 7,64)	26 (31,33)	18 (21,69)	0,42 (0,09 - 1,99)	130 (43,33)	140 (46,67)	1,21 (0,79 - 1,85)
≥ 101,40	134 (83,75)	139 (86,88)	1,50 (0,25 - 8,98)	46 (55,42)	49 (59,04)	0,57 (0,13 - 2,50)	14 (4,67)	20 (6,67)	1,62 (0,57 - 4,62)
Taux circulant de SHBG (nmol/L)	n = 172	n = 172		n = 104	n = 104		n = 390	n = 390	
< 41,14	46 (26,74)	44 (25,58)	Ref	40 (38,46)	36 (34,62)	Ref	134 (34,36)	156 (40,00)	Ref
41,14-62,41	54 (31,40)	62 (36,05)	1,07 (0,56 - 2,02)	31 (29,81)	31 (29,81)	1,18 (0,46 - 3,01)	134 (34,36)	125 (32,05)	0,97 (0,64 - 1,47)
≥ 62,42	72 (41,86)	66 (38,37)	0,92 (0,47 - 1,81)	33 (31,73)	37 (35,58)	1,59 (0,61 - 4,13)	122 (31,28)	109 (27,95)	0,83 (0,54 - 1,30)

	Préménopause			Péri-ménopause			Post-ménopause		
	Témoins n (%)	Cas n (%)	Modèle 2 ¹ OR (IC 95 %)	Témoins n (%)	Cas n (%)	Modèle 2 ¹ OR (IC 95 %)	Témoins n (%)	Cas n (%)	Modèle 2 ¹ OR (IC 95 %)
Fractions libres de testostérone (pmol/L)	n = 167	n = 167		n = 103	n = 103		n = 379	n = 379	
< 6,76	45 (26,95)	50 (29,94)	Ref	25 (24,27)	31 (30,10)	Ref	142 (37,47)	137 (36,15)	Ref
6,76-10,16	54 (32,34)	52 (31,14)	0,97 (0,48 - 1,95)	41 (39,81)	37 (35,92)	1,11 (0,45 - 2,74)	121 (31,93)	121 (31,93)	0,89 (0,58 - 1,36)
≥ 10,17	68 (40,72)	65 (38,92)	1,03 (0,52 - 2,04)	37 (35,92)	35 (33,98)	0,91 (0,38 - 2,18)	116 (30,61)	121 (31,93)	1,11 (0,71 - 1,75)
Fractions libres d'œstradiol (pmol/L)	n = 159	n = 159		n = 83	n = 83		n = 300	n = 300	
< 0,31	4 (2,52)	3 (1,89)	Ref	10 (12,05)	16 (19,28)	Ref	159 (53,00)	138 (46,00)	Ref
0,31-2,53	21 (13,21)	23 (14,47)	1,38 (0,20 - 9,77)	26 (31,33)	19 (22,89)	0,26 (0,05 - 1,45)	127 (42,33)	142 (47,33)	1,43 (0,93 - 2,21)
≥ 2,54	134 (84,28)	133 (83,65)	1,50 (0,25 - 8,98)	47 (56,63)	48 (57,83)	0,42 (0,08 - 2,26)	14 (4,67)	20 (6,67)	1,70 (0,59 - 4,83)

¹ Modèle stratifié sur le centre, l'âge au recrutement et la paire d'appariement et ajusté sur le niveau d'étude, le statut marital, la taille, l'IMC, le statut tabagique, l'âge à la ménarche, la durée des cycles menstruels, le nombre de grossesses à terme, la prise de THM et la prise de CO

RÉFÉRENCES

1. Nordlund JJ. The melanocyte and the epidermal melanin unit: an expanded concept. *Dermatol Clin.* juill 2007;25(3):271-281, vii.
2. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature.* 22 févr 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.* oct 2004;84(4):1155-228.
4. Ac. Une pincée de biologie: La peau sous le soleil [Internet]. Une pincée de biologie. 2009 [cité 29 oct 2019]. Disponible sur: <http://unepinceedebiologie.blogspot.com/2009/04/la-peau-sous-le-soleil.html>
5. Videira IF dos S, Moura DFL, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol.* févr 2013;88(1):76.
6. Leblanc V, May P. Activation et modifications post-traductionnelles de p53 après dommage de l'ADN. *médecine/sciences.* 1 mai 2002;18(5):577-84.
7. Hearing VJ, Leong SPL, éditeurs. *From Melanocytes to Melanoma: The Progression to Malignancy* [Internet]. Humana Press; 2006 [cité 13 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.springer.com/us/book/9781588294593>
8. de Giorgi V, Sestini S, Massi D, Lotti T. Melanocytic aggregation in the skin: diagnostic clues from lentigines to melanoma. *Dermatol Clin.* juill 2007;25(3):303-320, vii-viii.
9. Bastiaens M, Hoefnagel J, Westendorp R, Vermeer B-J, Bavinck JNB. Solar Lentigines are Strongly Related to Sun Exposure in Contrast to Ephelides. *Pigment Cell Res.* 2004;17(3):225-9.
10. Goldstein AM, Tucker MA. Dysplastic Nevi and Melanoma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* avr 2013;22(4):528-32.
11. BW S, CP W. World Cancer Report 2014 [Internet]. [cité 29 mars 2019]. Disponible sur: <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>
12. Miller AJ, Mihm MC. Melanoma. *N Engl J Med.* 6 juill 2006;355(1):51-65.
13. AboutKidsHealth [Internet]. [cité 29 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.aboutkidshealth.ca:443/fr/article?contentid=2305&language=French>
14. Colebatch AJ, Scolyer RA. Trajectories of premalignancy during the journey from melanocyte to melanoma. *Pathology (Phila).* 1 janv 2018;50(1):16-23.
15. Ribas A, Slingluff CL, Rosenberg SA. Cutaneous melanoma. *DeVita Hellman Rosenb Cancer Princ Pract Oncol Tenth Ed* [Internet]. 7 janv 2015 [cité 29 mars 2019]; Disponible sur: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/cutaneous-melanoma>

RÉFÉRENCES

16. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg.* nov 1970;172(5):902-8.
17. Payette MJ, Katz M, Grant-Kels JM. Melanoma prognostic factors found in the dermatopathology report. *Clin Dermatol.* févr 2009;27(1):53-74.
18. Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res.* mars 1969;29(3):705-27.
19. Aung PP, Nagarajan P, Prieto VG. Regression in primary cutaneous melanoma: etiopathogenesis and clinical significance. *Lab Investig J Tech Methods Pathol.* 27 févr 2017;
20. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin.* nov 2017;67(6):472-92.
21. Netgen. Diagnostic histopathologique du mélanome primaire en 2011, et après ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 19 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-289/Diagnostic-histopathologique-du-melanome-primaire-en-2011-et-apres>
22. Duncan LM. The Classification of Cutaneous Melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* juin 2009;23(3):501-13.
23. Société française de dermatologie. Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://www.sfdermato.org/media/pdf/recommandation/reco-melanome-stade-iii-iv-synthese-final-compile-c5f48aad36038fae11a5cdb1448fc6ce.pdf>
24. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, et al. Melanoma. *Lancet Lond Engl.* 15 sept 2018;392(10151):971-84.
25. Cancer today [Internet]. [cité 1 mars 2019]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>
26. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* nov 2018;68(6):394-424.
27. Matthews NH, Li W-Q, Qureshi AA, Weinstock MA, Cho E. Epidemiology of Melanoma. In: Ward WH, Farma JM, éditeurs. *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481862/>
28. Baade P, Meng X, Youlden D, Aitken J, Youl P. Time trends and latitudinal differences in melanoma thickness distribution in Australia, 1990–2006. *Int J Cancer.* 1 janv 2012;130(1):170-8.
29. Eide MJ, Weinstock MA. Association of uv index, latitude, and melanoma incidence in nonwhite populations—us surveillance, epidemiology, and end results (seer) program, 1992 to 2001. *Arch Dermatol.* 1 avr 2005;141(4):477-81.

30. Dimitriou F, Krattinger R, Ramelyte E, Barysch MJ, Micaletto S, Dummer R, et al. The World of Melanoma: Epidemiologic, Genetic, and Anatomic Differences of Melanoma Across the Globe. *Curr Oncol Rep*. 24 sept 2018;20(11):87.
31. Desai A, Ugorji R, Khachemoune A. Acral melanoma foot lesions. Part 1: epidemiology, aetiology, and molecular pathology. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42(8):845-8.
32. Crombie IK. Distribution of malignant melanoma on the body surface. *Br J Cancer*. juin 1981;43(6):842-9.
33. Elwood JM, Gallagher RP. Body site distribution of cutaneous malignant melanoma in relationship to patterns of sun exposure. *Int J Cancer*. 29 oct 1998;78(3):276-80.
34. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol*. févr 2009;27(1):3-9.
35. Olsen CM, Green AC, Pandeya N, Whiteman DC. Trends in Melanoma Incidence Rates in Eight Susceptible Populations through 2015. *J Invest Dermatol*. 1 juin 2019;139(6):1392-5.
36. Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. *J Invest Dermatol*. 1 juin 2016;136(6):1161-71.
37. Merrill SJ, Subramanian M, Godar DE. Worldwide cutaneous malignant melanoma incidences analyzed by sex, age, and skin type over time (1955-2007): Is HPV infection of androgenic hair follicular melanocytes a risk factor for developing melanoma exclusively in people of European-ancestry? *Dermatoendocrinol*. déc 2016;8(1):e1215391.
38. Autier P, Koechlin A, Boniol M. The forthcoming inexorable decline of cutaneous melanoma mortality in light-skinned populations. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mai 2015;51(7):869-78.
39. Cancer Survival Statistics - Surveillance Research Program [Internet]. [cité 3 juill 2019]. Disponible sur: <https://surveillance.cancer.gov/statistics/types/survival.html>
40. Anonymous. Melanoma of the skin statistics [Internet]. 2015 [cité 3 juill 2019]. Disponible sur: <https://melanoma.canceraustralia.gov.au/statistics>
41. Crocetti E, Mallone S, Robsahm TE, Gavin A, Agius D, Ardanaz E, et al. Survival of patients with skin melanoma in Europe increases further: Results of the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. oct 2015;51(15):2179-90.
42. Mahendraraj K, Sidhu K, Lau CSM, McRoy GJ, Chamberlain RS, Smith FO. Malignant Melanoma in African-Americans. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 14 avr 2017 [cité 2 juill 2019];96(15). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5403065/>
43. Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schüz J, Zeeb H, Greinert R, Breitbart EW, et al. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953–2008—are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer*. 2013;132(2):385–400.

RÉFÉRENCES

44. Welch HG, Woloshin S, Schwartz LM. Skin biopsy rates and incidence of melanoma: population based ecological study. *BMJ*. 3 sept 2005;331(7515):481.
45. Glusac EJ. The melanoma 'epidemic', a dermatopathologist's perspective. *J Cutan Pathol*. 2011;38(3):264-7.
46. Giorgi VD, Gori A, Grazzini M, Rossari S, Oranges T, Longo AS, et al. Epidemiology of melanoma: is it still epidemic? What is the role of the sun, sunbeds, Vit D, betablocks, and others? *Dermatol Ther*. 2012;25(5):392-6.
47. Oke JL, O'Sullivan JW, Perera R, Nicholson BD. The mapping of cancer incidence and mortality trends in the UK from 1980–2013 reveals a potential for overdiagnosis. *Sci Rep [Internet]*. 2 oct 2018 [cité 3 juill 2019];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6168593/>
48. Johansson M, Brodersen J, Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for reducing morbidity and mortality in malignant melanoma. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2019 [cité 8 juill 2019];(6). Disponible sur: <https://www-cochranelibrary-com.gate2.inist.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012352.pub2/full>
49. Beddingfield FC. The Melanoma Epidemic: Res Ipsa Loquitur. *The Oncologist*. 1 oct 2003;8(5):459-65.
50. Shaikh WR, Dusza SW, Weinstock MA, Oliveria SA, Geller AC, Halpern AC. Melanoma Thickness and Survival Trends in the United States, 1989–2009. *JNCI J Natl Cancer Inst [Internet]*. 12 nov 2015 [cité 3 juill 2019];108(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4857148/>
51. Sacchetto L, Zanetti R, Comber H, Bouchardy C, Brewster DH, Broganelli P, et al. Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. *Eur J Cancer*. 1 mars 2018;92:108-18.
52. Czarnecki D. The incidence of melanoma is increasing in the susceptible young Australian population. *Acta Derm Venereol*. sept 2014;94(5):539-41.
53. 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*. nov 2012;167(5):1124-30.
54. Thuret A, Binder-Foucard F, Coutard L, Belot A, Danzon A, Guizard AV, et al. Mélanome cutané infiltrant en France: évolution de l'incidence en fonction des facteurs histopronostiques sur la période 1998-2005. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire ; 2012. 17p. Disponible sur le site l'InVS (www.InVS.sante.fr).
55. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique*. avr 2014;62(2):95-108.
56. INCA - Les cancers en France [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/
57. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 - Partie I - tumeurs solides [Internet]. 2013. (Les Données / Epidémiologie). Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et->

publications/Catalogue-des-publications/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012-Partie-1-Tumeurs-solides

58. Thuret A, Binder-Foucard F, Coutard L, Belot A, Danzon A, Guizard A-V, et le réseau français des registres de cancer, Francim. Mélanome cutané infiltrant en France : évolution de l'incidence en fonction des facteurs histopronostiques sur la période 1998-2005. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2012. 17 p [Internet]. [cité 4 juill 2019]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2012/Melanome-cutane-infiltrant-en-France-evolution-de-l-incidence-en-fonction-des-facteurs-histopronostiques-sur-la-periode-1998-2005>
59. Les cancers en France - Édition 2017 - Ref : ETKFRANCE18 [Internet]. [cité 7 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-Edition-2017>
60. Roh MR, Eliades P, Gupta S, Grant-Kels JM, Tsao H. Cutaneous melanoma in women. *Int J Womens Dermatol.* mars 2017;3(1 Suppl):S11-5.
61. Sharouni M-AE, Witkamp AJ, Sigurdsson V, Diest PJ van, Louwman MWJ, Kukutsch NA. Sex matters: Men with melanoma have a worse prognosis than women. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2019 [cité 5 juill 2019];0(ja). Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.gate2.inist.fr/doi/abs/10.1111/jdv.15760>
62. Slape D, Tang J, Lawless R, McCrossin I, Frew JW. A retrospective cohort study of melanoma prevalence stratified by body site in a Regional Australian Population 1994-2017: Site-specific protective mechanisms. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2019;35(3):135-40.
63. Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F, Eigentler T, Metzler G, Moehrl M, et al. Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer.* 15 avr 2008;112(8):1795-804.
64. ENCR factsheet 2015
http://www.encl.eu/images/docs/factsheets/ENCR_Factsheet_Malignant_Melanoma_2015.pdf.
65. Joosse A, de Vries E, Eckel R, Nijsten T, Eggermont AMM, Hölzel D, et al. Gender differences in melanoma survival: female patients have a decreased risk of metastasis. *J Invest Dermatol.* mars 2011;131(3):719-26.
66. de Vries E, Nijsten TEC, Visser O, Bastiaannet E, van Hattem S, Janssen-Heijnen ML, et al. Superior survival of females among 10,538 Dutch melanoma patients is independent of Breslow thickness, histologic type and tumor site. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mars 2008;19(3):583-9.
67. Crocetti E, Fancelli L, Manneschi G, Caldarella A, Pimpinelli N, Chiarugi A, et al. Melanoma survival: sex does matter, but we do not know how. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* 2016;25(5):404-9.
68. Tsao H, Sober AJ. Ultraviolet radiation and malignant melanoma. *Clin Dermatol.* févr 1998;16(1):67-73.

RÉFÉRENCES

69. WHO | Solar ultraviolet radiation: Global burden of disease from solar ultraviolet radiation [Internet]. WHO. 2015 [cité 12 févr 2015]. Disponible sur: <http://www.who.int/uv/publications/solaradgbd/en/>
70. Friedman B, English JC, Ferris LK. Indoor Tanning, Skin Cancer and the Young Female Patient: A Review of the Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. août 2015;28(4):275-83.
71. Zhang M, Qureshi AA, Geller AC, Frazier L, Hunter DJ, Han J. Use of tanning beds and incidence of skin cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mai 2012;30(14):1588-93.
72. Nilsen L t. n., Hannevik M, Veierød M b. Ultraviolet exposure from indoor tanning devices: a systematic review. *Br J Dermatol*. 1 avr 2016;174(4):730-40.
73. Décret no 2013-1261 du 27 décembre 2013 relatif à la vente et à la mise à disposition du public de certains appareils utilisant des rayonnements ultraviolets — SBSSA [Internet]. [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: <http://sbssa.discipline.ac-lille.fr/ressources-par-sections/bacpro/bacpro-ecp/decret-no-2013-1261-du-27-decembre-2013-relatif-a-la-vente-et-a-la-mise-a-disposition-du-public-de-certains-appareils-utilisant-des-rayonnements-ultraviolets/view>
74. Van Deventer E, Sinclair C. WHO | Artificial tanning devices: public health interventions to manage sunbeds [Internet]. 2017 [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.who.int/uv/publications/artificial-tanning-devices/en/>
75. Køster B, Thorgaard C, Philip A, Clemmensen H. Sunbed use and campaign initiatives in the Danish population, 2007-2009: a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. nov 2011;25(11):1351-5.
76. Beck F, Gautier A. Baromètre cancer 2010 [Internet]. Inpes; 2012 p. 272. (Baromètres Santé). Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1405.pdf>
77. 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*. août 2009;10(8):751-2.
78. Chen H, Weng QY, Fisher DE. UV signaling pathways within the skin. *J Invest Dermatol*. août 2014;134(8):2080-5.
79. Bertolotto C. Melanoma: from melanocyte to genetic alterations and clinical options. *Scientifica*. 2013;2013:635203.
80. Arisi M, Zane C, Caravello S, Rovati C, Zanca A, Venturini M, et al. Sun Exposure and Melanoma, Certainties and Weaknesses of the Present Knowledge. *Front Med* [Internet]. 30 août 2018 [cité 7 août 2019];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6126418/>
81. 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*. juin 2014;23(6):1080-9.
82. 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*. janv 2001;12(1):69-82.

83. Autier P, Doré JF, Gefeller O, Cesarini JP, Lejeune F, Koelmel KF, et al. Melanoma risk and residence in sunny areas. EORTC Melanoma Co-operative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer*. 1997;76(11):1521-4.
84. Savoye I, Olsen CM, Whiteman DC, Bijon A, Wald L, Dartois L, et al. Patterns of Ultraviolet Radiation Exposure and Skin Cancer Risk: the E3N-SunExp Study. *J Epidemiol*. 5 janv 2018;28(1):27-33.
85. Ghasvand R, Rueegg CS, Weiderpass E, Green AC, Lund E, Veierød MB. Indoor Tanning and Melanoma Risk: Long-Term Evidence From a Prospective Population-Based Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 01 2017;185(3):147-56.
86. Berwick M, Buller DB, Cust A, Gallagher R, Lee TK, Meyskens F, et al. Melanoma Epidemiology and Prevention. *Cancer Treat Res*. 2016;167:17-49.
87. 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*. janv 2005;41(1):45-60.
88. Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B*. oct 2001;63(1-3):8-18.
89. English DR, Armstrong BK, Kricger A, Fleming C. Sunlight and cancer. *Cancer Causes Control CCC*. mai 1997;8(3):271-83.
90. Whiteman DC, Stickley M, Watt P, Hughes MC, Davis MB, Green AC. Anatomic Site, Sun Exposure, and Risk of Cutaneous Melanoma. *J Clin Oncol*. 1 juill 2006;24(19):3172-7.
91. Armstrong BK, Cust AE. Sun exposure and skin cancer, and the puzzle of cutaneous melanoma: A perspective on Fears et al. Mathematical models of age and ultraviolet effects on the incidence of skin cancer among whites in the United States. *American Journal of Epidemiology* 1977; 105: 420–427. *Cancer Epidemiol*. 1 juin 2017;48:147-56.
92. Køster B, Søndergaard J, Nielsen JB, Allen M, Olsen A, Bentzen J. The validated sun exposure questionnaire: association of objective and subjective measures of sun exposure in a Danish population-based sample. *Br J Dermatol*. févr 2017;176(2):446-56.
93. Hopkins ZH, Carlisle R, Secrest AM. Using Google Search Data for Sunburn as a Surrogate for Sunburn Prevalence in the United States. *J Clin Aesthetic Dermatol*. févr 2019;12(2):32-6.
94. Kirchberger MC, Heppt MV, Eigentler TK, Kirchberger MA, Schuler G, Heinzerling L. The tanning habits and interest in sunscreen of Google users: what happened in 12 years? *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2017;33(2):68-74.
95. Wu S, Cho E, Li W-Q, Weinstock MA, Han J, Qureshi AA. History of Severe Sunburn and Risk of Skin Cancer Among Women and Men in 2 Prospective Cohort Studies. *Am J Epidemiol*. 1 mai 2016;183(9):824-33.
96. Whiteman D, Green A. Melanoma and sunburn. *Cancer Causes Control CCC*. nov 1994;5(6):564-72.

RÉFÉRENCES

97. Suppa M, Gandini S, Bulliard JL, Daxhelet M, Zamagni M, Forsea AM, et al. Who, why, where: an overview of determinants of sunbed use in Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(S2):6-12.
98. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2012 [cité 27 avr 2015];345. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3404185/>
99. Suppa M, Gandini S, Njimi H, Bulliard JL, Correia O, Duarte AF, et al. Association of sunbed use with skin cancer risk factors in Europe: an investigation within the Euromelanoma skin cancer prevention campaign. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(S2):76-88.
100. Scope A, Marchetti MA, Marghoob AA, Dusza SW, Geller AC, Satagopan JM, et al. The study of nevi in children: Principles learned and implications for melanoma diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. oct 2016;75(4):813-23.
101. 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*. janv 2005;41(1):28-44.
102. Cho E, Rosner BA, Colditz GA. Risk Factors for Melanoma by Body Site. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 1 mai 2005;14(5):1241-4.
103. Olsen CM, Pandeya N, Thompson BS, Dusingize JC, Green AC, Neale RE, et al. Association between Phenotypic Characteristics and Melanoma in a Large Prospective Cohort Study. *J Invest Dermatol*. 1 mars 2019;139(3):665-72.
104. Morze CJ, Olsen CM, Perry SL, Jackman LM, Ranieri BA, O'Brien SM, et al. Good test-retest reproducibility for an instrument to capture self-reported melanoma risk factors. *J Clin Epidemiol*. déc 2012;65(12):1329-36.
105. 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*. 1 août 2012;131(3):706-15.
106. Belbasis L, Stefanaki I, Stratigos AJ, Evangelou E. Non-genetic risk factors for cutaneous melanoma and keratinocyte skin cancers: An umbrella review of meta-analyses. *J Dermatol Sci*. 13 sept 2016;
107. Echeverría B, Bulliard J-L, Guillén C, Nagore E. Indicators for the total number of melanocytic naevi: an adjunct for screening campaigns. Observational study on 292 patients. *Br J Dermatol*. janv 2014;170(1):144-9.
108. Veierød MB, Weiderpass E, Thörn M, Hansson J, Lund E, Armstrong B, et al. A Prospective Study of Pigmentation, Sun Exposure, and Risk of Cutaneous Malignant Melanoma in Women. *J Natl Cancer Inst*. 15 oct 2003;95(20):1530-8.
109. 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*. juill 2010;19(7):1686-95.

110. 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*. sept 2005;41(14):2040-59.
111. Astner S, Rox Anderson R. Skin Phototypes 2003. *J Invest Dermatol*. févr 2004;122(2):xxx-xxxi.
112. Halk AB, Potjer TP, Kukutsch NA, Vasen HFA, Hes FJ, van Doorn R. Surveillance for familial melanoma: recommendations from a national centre of expertise. *Br J Dermatol*. 11 févr 2019;
113. Tucker MA. Melanoma Epidemiology. *Hematol Oncol Clin North Am*. juin 2009;23(3):383-vii.
114. Kubo JT, Henderson MT, Desai M, Wactawski-Wende J, Stefanick ML, Tang JY. Alcohol consumption and risk of melanoma and non-melanoma skin cancer in the Women's Health Initiative. *Cancer Causes Control CCC*. janv 2014;25(1):1-10.
115. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 août 2015;33(23):2500-8.
116. Wu S, Han J, Song F, Cho E, Gao X, Hunter DJ, et al. Caffeine Intake, Coffee Consumption, and Risk of Cutaneous Malignant Melanoma. *Epidemiol Camb Mass*. nov 2015;26(6):898-908.
117. Caini S, Masala G, Saieva C, Kvaskoff M, Savoye I, Sacerdote C, et al. Coffee, tea and melanoma risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 15 mai 2017;140(10):2246-55.
118. Yen H, Li W-Q, Dhana A, Li T, Qureshi A, Cho E. Red meat and processed meat intake and risk for cutaneous melanoma in white women and men: Two prospective cohort studies. *J Am Acad Dermatol*. août 2018;79(2):252-257.e6.
119. Zhang Y-P, Chu R-X, Liu H. Vitamin A Intake and Risk of Melanoma: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 21 juill 2014 [cité 18 janv 2016];9(7). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4105469/>
120. Savoye I. Exposition solaire, compléments alimentaires en antioxydants et risque de cancers cutanés dans la cohorte de femmes E3N [Internet]. Paris Saclay; 2017 [cité 3 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/226745473>
121. Gandini S, Raimondi S, Gnagnarella P, Doré J-F, Maisonneuve P, Testori A. Vitamin D and skin cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mars 2009;45(4):634-41.
122. Gandini S, Palli D, Spadola G, Bendinelli B, Coccorocchio E, Stanganelli I, et al. Anti-hypertensive drugs and skin cancer risk: a review of the literature and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. févr 2018;122:1-9.
123. Tang H, Fu S, Zhai S, Song Y, Han J. Use of Antihypertensive Drugs and Risk of Malignant Melanoma: A Meta-analysis of Observational Studies. *Drug Saf*. févr 2018;41(2):161-9.

RÉFÉRENCES

124. Collins L, Quinn A, Stasko T. Skin Cancer and Immunosuppression. *Dermatol Clin.* janv 2019;37(1):83-94.
125. Li X, Wu XB, Chen Q. Statin use is not associated with reduced risk of skin cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 4 févr 2014;110(3):802-7.
126. Hu H, Xie Y, Yang G, Jian C, Deng Y. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of melanoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* janv 2014;23(1):62-8.
127. Dalvin LA, Damento GM, Yawn BP, Abbott BA, Hodge DO, Pulido JS. Parkinson Disease and Melanoma: Confirming and Reexamining an Association. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(7):1070-9.
128. Lens MB, Newton-Bishop JA. An association between cutaneous melanoma and non-Hodgkin's lymphoma: pooled analysis of published data with a review. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mars 2005;16(3):460-5.
129. Olsen CM, Lane SW, Green AC. Increased risk of melanoma in patients with chronic lymphocytic leukaemia: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Melanoma Res.* avr 2016;26(2):188-94.
130. Olsen CM, Green AC. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: an updated meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 1 août 2018;77(8):e49-e49.
131. Qi L, Qi X, Xiong H, Liu Q, Li J, Zhang Y, et al. Type 2 diabetes mellitus and risk of malignant melanoma: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Iran J Public Health.* juill 2014;43(7):857-66.
132. Sergentanis TN, Antoniadis AG, Gogas HJ, Antonopoulos CN, Adami H-O, Ekbom A, et al. Obesity and risk of malignant melanoma: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* févr 2013;49(3):642-57.
133. Singh S, Nagpal SJS, Murad MH, Yadav S, Kane SV, Pardi DS, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* févr 2014;12(2):210-8.
134. Zhang M, Qureshi AA, Fortner RT, Hankinson SE, Wei Q, Wang L-E, et al. Teenage acne and cancer risk in US women: A prospective cohort study. *Cancer.* 15 mai 2015;121(10):1681-7.
135. Pouplard C, Brenaut E, Horreau C, Barnette T, Misery L, Richard M-A, et al. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* août 2013;27 Suppl 3:36-46.
136. Yang TO, Reeves GK, Green J, Beral V, Cairns BJ, Million Women Study Collaborators, et al. Birth weight and adult cancer incidence: large prospective study and meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* sept 2014;25(9):1836-43.
137. Idorn LW, Wulf HC. Socioeconomic status and cutaneous malignant melanoma in Northern Europe. *Br J Dermatol.* avr 2014;170(4):787-93.

138. Sanlorenzo M, Vujic I, Posch C, Cleaver JE, Quaglino P, Ortiz-Urda S. The Risk of Melanoma in Pilots and Cabin Crew: UV Measurements in Flying Airplanes. *JAMA Dermatol.* avr 2015;151(4):450-2.
139. Li Z, Wang Z, Yu Y, Zhang H, Chen L. Smoking is inversely related to cutaneous malignant melanoma: results of a meta-analysis. *Br J Dermatol.* déc 2015;173(6):1540-3.
140. Song F, Qureshi AA, Gao X, Li T, Han J. Smoking and risk of skin cancer: a prospective analysis and a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* déc 2012;41(6):1694-705.
141. Thompson CA, Zhang Z-F, Arah OA. Competing risk bias to explain the inverse relationship between smoking and malignant melanoma. *Eur J Epidemiol.* juill 2013;28(7):557-67.
142. Whiteman DC. Testing the divergent pathway hypothesis for melanoma: recent findings and future challenges. *Expert Rev Anticancer Ther.* 1 mai 2010;10(5):615-8.
143. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic Nevi, Solar Keratoses, and Divergent Pathways to Cutaneous Melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 4 juin 2003;95(11):806-12.
144. Kvaskoff M, Siskind V, Green AC. Risk factors for lentigo maligna melanoma compared with superficial spreading melanoma: a case-control study in Australia. *Arch Dermatol.* févr 2012;148(2):164-70.
145. 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.* 1 déc 2013;22(12):2222-31.
146. Dobbins SJ, Volkov A, Wakefield MA. Continued Impact of SunSmart Advertising on Youth and Adults' Behaviors. *Am J Prev Med.* 1 juill 2015;49(1):20-8.
147. Køster B, Meyer MK, Andersson TM-L, Engholm G, Dalum P. Sunbed use 2007–2015 and skin cancer projections of campaign results 2007–2040 in the Danish population: repeated cross-sectional surveys. *BMJ Open.* 1 août 2018;8(8):e022094.
148. Les appareils de bronzage et la nouvelle réglementation [Internet]. Le portail des ministères économiques et financiers. [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/appareils-bronzage-et-nouvelle-reglementation-0>
149. La Semaine de prévention et de dépistage des cancers de la peau - Détection précoce des cancers de la peau [Internet]. 2019 [cité 11 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Journee-du-SNDV>
150. Sinding C. Le sexe des hormones : l'ambivalence fondatrice des hormones sexuelles. *Cah Genre.* 2003;n° 34(1):39-56.
151. Häggström, M, Stannered, Hoffmeier, Settersr, Richfield. Diagram of the pathways of human steroidogenesis. *WikiJournal of Medicine* 1. 2014;

RÉFÉRENCES

152. Watson CS. Signaling Themes Shared Between Peptide and Steroid Hormones at the Plasma Membrane. *Sci STKE Signal Transduct Knowl Environ*. 14 déc 1999;1999(12):PE1.
153. Simpson ER, Davis SR. Minireview: Aromatase and the Regulation of Estrogen Biosynthesis—Some New Perspectives. *Endocrinology*. 1 nov 2001;142(11):4589-94.
154. Cui J, Shen Y, Li R. Estrogen synthesis and signaling pathways during ageing: from periphery to brain. *Trends Mol Med*. mars 2013;19(3):197-209.
155. Chuffa LG de A, Lupi-Júnior LA, Costa AB, Amorim JP de A, Seiva FRF. The role of sex hormones and steroid receptors on female reproductive cancers. *Steroids*. 1 févr 2017;118:93-108.
156. Yasui T, Matsui S, Tani A, Kunimi K, Yamamoto S, Irahara M. Androgen in postmenopausal women. *J Med Investig JMI*. 2012;59(1-2):12-27.
157. Architect system. Estradiol [Internet]. 2009. Disponible sur: http://www.ilxmedical.com/files/PDF/Estradiol_ARC.pdf
158. Hall JM, McDonnell DP. The estrogen receptor beta-isoform (ERbeta) of the human estrogen receptor modulates ERalpha transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and antiestrogens. *Endocrinology*. déc 1999;140(12):5566-78.
159. Hammond GL. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. *J Endocrinol*. 1 juill 2016;230(1):R13-25.
160. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*. 1 août 2005;8(sup1):3-63.
161. Hammond GL. Diverse Roles for Sex Hormone-Binding Globulin in Reproduction. *Biol Reprod*. sept 2011;85(3):431-41.
162. Melamed M, Castaño E, Notides AC, Sasson S. Molecular and Kinetic Basis for the Mixed Agonist/Antagonist Activity of Estriol. *Mol Endocrinol*. 1 nov 1997;11(12):1868-78.
163. Tsuchiya Y, Nakajima M, Yokoi T. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogens and its regulation in human. *Cancer Lett*. 28 sept 2005;227(2):115-24.
164. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand*. nov 2015;94 Suppl 161:8-16.
165. Graham JD, Clarke CL. Physiological Action of Progesterone in Target Tissues. *Endocr Rev*. 1 août 1997;18(4):502-19.
166. Hodgson TK, Braunstein GD. Physiological Effects of Androgens in Women. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D, éditeurs. *Androgen Excess Disorders in Women: Polycystic Ovary Syndrome and Other Disorders* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2007 [cité 28 févr 2019]. p. 49-62. (Contemporary Endocrinology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-179-6_4

167. Snyder PJ. Editorial: The Role of Androgens in Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 mars 2001;86(3):1006-7.
168. Netgen. Déficit en androgènes chez la femme : indications et risques d'un traitement par la testostérone ou la DHEA [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 11 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-104/32157>
169. Hyperandrogénie et fertilité. /data/revues/00034266/00590004/311/ [Internet]. 16 févr 2008 [cité 11 juill 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/74948>
170. CNRS Images - Les Sciences de la Vie au Lycée [Internet]. [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: https://www.cnrs.fr/cnrs-images/sciencesdelavieaulycee/regul_physio/repro.htm
171. Reed BG, Carr BR. The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., éditeurs. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cité 11 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279054/>
172. Kumar P, Magon N. Hormones in pregnancy. *Niger Med J J Niger Med Assoc.* 2012;53(4):179-83.
173. Ribot C, Trémollières F. Déterminants de l'activité estrogénique après la ménopause. *Médecine Thérapeutique Endocrinol.* 1 mars 2004;6(2):75-82.
174. Johnson SR. MENOPAUSE AND HORMONE REPLACEMENT THERAPY. *Med Clin North Am.* 1 mars 1998;82(2):297-320.
175. NIH State-of-the-Science Panel*. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Management of Menopause-Related Symptoms. *Ann Intern Med.* 21 juin 2005;142(12_Part_1):1003.
176. Sabia S, Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F. Risk factors for onset of menopausal symptoms: results from a large cohort study. *Maturitas.* 20 juin 2008;60(2):108-21.
177. Hickey M, Davis SR, Sturdee DW. Treatment of menopausal symptoms: what shall we do now? *The Lancet.* 30 juill 2005;366(9483):409-21.
178. Sabia S, Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F. Risk of onset of menopausal symptoms in periods surrounding menopause. *Maturitas.* 20 déc 2007;58(4):340-7.
179. CIRC. Hormonal Contraception and Post-Menopausal Hormonal Therapy [Internet]. OMS; 1999 [cité 21 janv 2019]. (Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans). Report No.: 72. Disponible sur: <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?sesslan=1&codlan=1&codcol=72&codcch=72>
180. Stanczyk FZ. Pharmacokinetics and potency of progestins used for hormone replacement therapy and contraception. *Rev Endocr Metab Disord.* sept 2002;3(3):211-24.
181. Le Guen M, Roux A. Cinquante ans de contraception légale en France : diffusion, médicalisation, féminisation. *Population & Sociétés* [Internet]. nov 2017;549. Disponible sur:

RÉFÉRENCES

- https://www.ined.fr/fichier/s_rubrique/27050/549_ang_population.societes.novembre2017.contraception.fr.pdf
182. Hormonal contraception and post-menopausal hormonal therapy [Internet]. CIRC; 1999. (IARC monographs of the evaluation of carcinogenic risks to humans). Report No.: 72. Disponible sur: <https://monographs.iarc.fr/iarc-monographs-on-the-evaluation-of-carcinogenic-risks-to-humans-49/>
183. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLOS Med.* déc 2012;9(12):e1001356.
184. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* déc 2018;62:2-10.
185. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod Oxf Engl.* juill 1991;6(6):811-6.
186. Moreau C, Bouyer J, Ducot B, Spira A, Slama R. When do involuntarily infertile couples choose to seek medical help? *Fertil Steril.* 1 févr 2010;93(3):737-44.
187. Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R, Kleinhaus K, Perrin MC, Manor O, et al. Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction. *Am J Epidemiol.* 1 févr 2009;169(3):365-75.
188. Apgar BS, Greenberg GM. Using Progestins in Clinical Practice. *Am Fam Physician.* 15 oct 2000;62(8):1839-46.
189. Lopès P, Schatz B. [Propause survey: profile of patients treated with progestins in perimenopause]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* mai 2005;34(3 Pt 1):232-40.
190. Ahmed Alzahrani D. Progesterone uses in obstetrics and gynecology. *MOJ Womens Health.* 14 oct 2016;2(5):1-0.
191. Löwy I, Weisz G. French hormones: progestins and therapeutic variation in France. *Soc Sci Med.* juin 2005;60(11):2609-22.
192. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 17 juill 2002;288(3):321-33.
193. Ribot C, Trémollières F. Traitement hormonal chez les femmes ménopausées : tous les traitements sont-ils équivalents ? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* mai 2007;35(5):388-97.
194. Löwy I, Gaudillière J-P. Médicalisation de la ménopause, mouvements pour la santé des femmes et controverses sur les thérapies hormonales. *Nouv Quest Féministes.* 2006;25(2):48-65.
195. Patisaul HB, Jefferson W. The pros and cons of phytoestrogens. *Front Neuroendocrinol.* oct 2010;31(4):400-19.

196. IARC Monographs - Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy [Internet]. CIRC; 2007 [cité 5 déc 2017]. (Monograph). Report No.: vol 91. Disponible sur: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol91/index.php>
197. IARC Monographs - estrogen-only menopausal therapy [Internet]. CIRC; 2012 [cité 25 avr 2019]. (Monograph). Report No.: vol 100A. Disponible sur: <https://monographs.iarc.fr/iarc-monographs-on-the-evaluation-of-carcinogenic-risks-to-humans-21/>
198. Hormonothérapie - Cancer du sein [Internet]. [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie>
199. Brown SB, Hankinson SE. Endogenous estrogens and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancers. *Steroids*. juill 2015;99(Pt A):8-10.
200. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 1 nov 2012;13(11):1141-51.
201. Del Pup L, Codacci-Pisanelli G, Peccatori F. Breast cancer risk of hormonal contraception: Counselling considering new evidence. *Crit Rev Oncol Hematol*. mai 2019;137:123-30.
202. Santen RJ. Menopausal hormone therapy and breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. juill 2014;142:52-61.
203. Wang K, Li F, Chen L, Lai Y-M, Zhang X, Li H-Y. Change in risk of breast cancer after receiving hormone replacement therapy by considering effect-modifiers: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Oncotarget*. 11 août 2017;8(46):81109-24.
204. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang Y-B, et al. Type I and II Endometrial Cancers: Have They Different Risk Factors? *J Clin Oncol*. 10 juill 2013;31(20):2607-18.
205. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. nov 2013;22(11):1931-43.
206. Vecchia CL. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev*. 1 janv 2017;26(1):55-62.
207. Cancer CG on ES of O. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *The Lancet*. 9 mai 2015;385(9980):1835-42.
208. Sadoff L, Winkley J, Tyson S. Is malignant melanoma an endocrine-dependent tumor? The possible adverse effect of estrogen. *Oncology*. 1973;27(3):244-57.
209. Mitkov M, Joseph R, Copland J. Steroid hormone influence on melanomagenesis. *Mol Cell Endocrinol*. 5 déc 2015;417:94-102.

RÉFÉRENCES

210. Motosko CC, Bieber AK, Pomeranz MK, Stein JA, Martires KJ. Physiologic changes of pregnancy: A review of the literature. *Int J Womens Dermatol*. 21 oct 2017;3(4):219-24.
211. Hassan I, Kaur I, Sialy R, Dash RJ. Hormonal milieu in the maintenance of melasma in fertile women. *J Dermatol*. août 1998;25(8):510-2.
212. Bieber AK, Martires KJ, Stein JA, Grant-Kels JM, Driscoll MS, Pomeranz MK. Pigmentation and Pregnancy: Knowing What Is Normal. *Obstet Gynecol*. 2017;129(1):168-73.
213. Kyrgidis A, Lallas A, Moscarella E, Longo C, Alfano R, Argenziano G. Does pregnancy influence melanoma prognosis? A meta-analysis. *Melanoma Res*. août 2017;27(4):289-99.
214. Johansson ALV, Andersson TM-L, Plym A, Ullenhag GJ, Møller H, Lambe M. Mortality in women with pregnancy-associated malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*. déc 2014;71(6):1093-101.
215. Byrom L, Olsen C, Knight L, Khosrotehrani K, Green AC. Increased mortality for pregnancy-associated melanoma: systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. août 2015;29(8):1457-66.
216. Wielowieyska-Szybińska DK, Spałkowska M, Wojas-Pelc A. Melanoma in pregnancy: a case report and review of the literature. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol*. déc 2015;32(6):483-7.
217. Bieber AK, Martires KJ, Driscoll MS, Grant-Kels JM, Pomeranz MK, Stein JA. Nevi and pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. oct 2016;75(4):661-6.
218. Walker JL, Wang AR, Kroumpouzou G, Weinstock MA. Cutaneous tumors in pregnancy. *Clin Dermatol*. juin 2016;34(3):359-67.
219. Todd SP, Driscoll MS. Prognosis for women diagnosed with melanoma during, before, or after pregnancy: Weighing the evidence. *Int J Womens Dermatol*. mars 2017;3(1):26-9.
220. Jones MS, Lee J, Stern SL, Faries MB. Is Pregnancy-Associated Melanoma Associated with Adverse Outcomes? *J Am Coll Surg*. juill 2017;225(1):149-58.
221. Gandini S, Iodice S, Koomen E, Di Pietro A, Sera F, Caini S. Hormonal and reproductive factors in relation to melanoma in women: current review and meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. nov 2011;47(17):2607-17.
222. Kvaskoff M, Bijon A, Mesrine S, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F. Cutaneous melanoma and endogenous hormonal factors: a large French prospective study. *Am J Epidemiol*. 15 mai 2011;173(10):1192-202.
223. Donley GM, Liu WT, Pfeiffer RM, McDonald EC, Peters KO, Tucker MA, et al. Reproductive factors, exogenous hormone use and incidence of melanoma among women in the United States. *Br J Cancer*. 28 févr 2019;
224. Støer NC, Botteri E, Ghiasvand R, Busund M, Vangen S, Lund E, et al. Reproductive factors and risk of melanoma: a population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 12 févr 2019;

225. Kvaskoff M, Mesrine S, Fournier A, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F. Personal history of endometriosis and risk of cutaneous melanoma in a large prospective cohort of French women. *Arch Intern Med*. 22 oct 2007;167(19):2061-5.
226. Farland LV, Lorrain S, Missmer SA, Dartois L, Cervenka I, Savoye I, et al. Endometriosis and the risk of skin cancer: a prospective cohort study. *Cancer Causes Control CCC*. oct 2017;28(10):1011-9.
227. Gemmill JAL, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Cancers, infections, and endocrine diseases in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 1 oct 2010;94(5):1627-31.
228. Brinton LA, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Althuis MD, Mabie JE, et al. Causes of infertility as predictors of subsequent cancer risk. *Epidemiol Camb Mass*. juill 2005;16(4):500-7.
229. Gandini S, Lazzeroni M, Peccatori FA, Bendinelli B, Saieva C, Palli D, et al. The risk of extra-ovarian malignancies among women with endometriosis: A systematic literature review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1 févr 2019;134:72-81.
230. Beguerie JR, Xingzhong J, Valdez RP. Tamoxifen vs. non-tamoxifen treatment for advanced melanoma: a meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2010;49(10):1194-202.
231. Kaae J, Andersen A, Boyd HA, Wohlfahrt J, Melbye M. Reproductive history and cutaneous malignant melanoma: a comparison between women and men. *Am J Epidemiol*. 1 juin 2007;165(11):1265-70.
232. Kravdal O. Is the relationship between childbearing and cancer incidence due to biology or lifestyle? Examples of the importance of using data on men. *Int J Epidemiol*. juin 1995;24(3):477-84.
233. Erickson LR, Peterka ES. Sunlight Sensitivity From Oral Contraceptives. *JAMA*. 11 mars 1968;203(11):980-1.
234. Cooper SM, George S. Photosensitivity reaction associated with use of the combined oral contraceptive. *Br J Dermatol*. 2001;144(3):641-2.
235. Morison WL. Solar urticaria due to progesterone compounds in oral contraceptives. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2003;19(3):155-6.
236. Gómez-Bernal S, Loureiro M, Rodríguez-Granados MT, Toribio J. Systemic photosensitivity due to a contraceptive patch. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2010;26(4):213-5.
237. Richarz NA, Aguilera J, Castillo G, Fuente MJ, Ferrándiz C, Carrascosa JM. Phototoxic reaction to a combined oral contraceptive (levonorgestrel/ethinylestradiol). *Photochem Photobiol Sci*. 13 sept 2017;16(9):1381-3.
238. Siiskonen SJ, Koomen ER, Visser LE, Herings RMC, Guchelaar H-J, Stricker BHC, et al. Exposure to phototoxic NSAIDs and quinolones is associated with an increased risk of melanoma. *Eur J Clin Pharmacol*. juill 2013;69(7):1437-44.

RÉFÉRENCES

239. Ramcharan S, Pellegrin FA, Ray RM, Hsu JP. The Walnut Creek Contraceptive Drug Study. A prospective study of the side effects of oral contraceptives. Volume III, an interim report: A comparison of disease occurrence leading to hospitalization or death in users and nonusers of oral contraceptives. *J Reprod Med.* déc 1980;25(6 Suppl):345-72.
240. Feskanich D, Hunter DJ, Willett WC, Spiegelman D, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. Oral contraceptive use and risk of melanoma in premenopausal women. *Br J Cancer.* nov 1999;81(5):918-23.
241. Palmer JR, Rosenberg L, Strom BL, Harlap S, Zauber AG, Warshauer ME, et al. Oral contraceptive use and risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Causes Control CCC.* nov 1992;3(6):547-54.
242. Koomen ER, Joesse A, Herings RMC, Casparie MK, Guchelaar HJ, Nijsten T. Estrogens, oral contraceptives and hormonal replacement therapy increase the incidence of cutaneous melanoma: a population-based case-control study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* févr 2009;20(2):358-64.
243. Hannaford PC, Villard-Mackintosh L, Vessey MP, Kay CR. Oral contraceptives and malignant melanoma. *Br J Cancer.* mars 1991;63(3):430-3.
244. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br J Cancer.* 7 août 2006;95(3):385-9.
245. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ.* 29 sept 2007;335(7621):651.
246. Bain C, Hennekens CH, Speizer FE, Rosner B, Willett W, Belanger C. Oral contraceptive use and malignant melanoma. *J Natl Cancer Inst.* avr 1982;68(4):537-9.
247. Holly EA, Weiss NS, Liff JM. Cutaneous melanoma in relation to exogenous hormones and reproductive factors. *J Natl Cancer Inst.* mai 1983;70(5):827-31.
248. Beral V, Evans S, Shaw H, Milton G. Oral contraceptive use and malignant melanoma in Australia. *Br J Cancer.* nov 1984;50(5):681-5.
249. Helmrich SP, Rosenberg L, Kaufman DW, Miller DR, Schottenfeld D, Stolley PD, et al. Lack of an elevated risk of malignant melanoma in relation to oral contraceptive use. *J Natl Cancer Inst.* mars 1984;72(3):617-20.
250. Holman CD, Armstrong BK, Heenan PJ. Cutaneous malignant melanoma in women: exogenous sex hormones and reproductive factors. *Br J Cancer.* nov 1984;50(5):673-80.
251. Gallagher RP, Elwood JM, Hill GB, Coldman AJ, Threlfall WJ, Spinelli JJ. Reproductive factors, oral contraceptives and risk of malignant melanoma: Western Canada Melanoma Study. *Br J Cancer.* déc 1985;52(6):901-7.
252. Green A, Bain C. Hormonal factors and melanoma in women. *Med J Aust.* 15 avr 1985;142(8):446-8.

-
253. Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ, Jensen OM. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. III. Hormonal and reproductive factors in women. *Int J Cancer*. 15 déc 1988;42(6):821-4.
254. Zanetti R, Franceschi S, Rosso S, Bidoli E, Colonna S. Cutaneous malignant melanoma in females: the role of hormonal and reproductive factors. *Int J Epidemiol*. sept 1990;19(3):522-6.
255. Smith MA, Fine JA, Barnhill RL, Berwick M. Hormonal and reproductive influences and risk of melanoma in women. *Int J Epidemiol*. oct 1998;27(5):751-7.
256. Young P, Purdie D, Jackman L, Molloy D, Green A. A study of infertility treatment and melanoma. *Melanoma Res*. oct 2001;11(5):535-41.
257. Naldi L, Altieri A, Imberti GL, Giordano L, Gallus S, La Vecchia C, et al. Cutaneous malignant melanoma in women. Phenotypic characteristics, sun exposure, and hormonal factors: a case-control study from Italy. *Ann Epidemiol*. août 2005;15(7):545-50.
258. Zaridze DG, Mukerii AF, Basieva TK, Shlenskaia IN, Bukin IV. [The role of endogenous and exogenous factors in the etiology of skin melanoma]. *Vopr Onkol*. 1992;38(2):141-7.
259. Holly EA, Cress RD, Ahn DK. Cutaneous melanoma in women: ovulatory life, menopause, and use of exogenous estrogens. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. déc 1994;3(8):661-8.
260. Gefeller O, Hassan K, Wille L. Cutaneous malignant melanoma in women and the role of oral contraceptives. *Br J Dermatol*. janv 1998;138(1):122-4.
261. Pfahlberg A, Hassan K, Wille L, Lausen B, Gefeller O. Systematic review of case-control studies: oral contraceptives show no effect on melanoma risk. *Public Health Rev*. 1997;25(3-4):309-15.
262. Karagas MR, Stukel TA, Dykes J, Miglionico J, Greene MA, Carey M, et al. A pooled analysis of 10 case-control studies of melanoma and oral contraceptive use. *Br J Cancer*. 8 avr 2002;86(7):1085-92.
263. Botteri E, Støer NC, Sakshaug S, Graff-Iversen S, Vangen S, Hofvind S, et al. Menopausal hormone therapy and risk of melanoma: Do estrogens and progestins have a different role? *Int J Cancer*. 7 juill 2017;141(9):1763-70.
264. Simin J, Tamimi R, Lagergren J, Adami H-O, Brusselaers N. Menopausal hormone therapy and cancer risk: An overestimated risk? *Eur J Cancer*. 4 août 2017;84:60-8.
265. Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C, Bergkvist L. Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. *Int J Cancer*. 15 nov 1989;44(5):833-9.
266. Corrao G, Zambon A, Conti V, Nicotra F, La Vecchia C, Fornari C, et al. Menopause hormone replacement therapy and cancer risk: an Italian record linkage investigation. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. janv 2008;19(1):150-5.

RÉFÉRENCES

267. Freedman DM, Sigurdson A, Doody MM, Rao RS, Linet MS. Risk of melanoma in relation to smoking, alcohol intake, and other factors in a large occupational cohort. *Cancer Causes Control CCC*. nov 2003;14(9):847-57.
268. Persson I, Yuen J, Bergkvist L, Schairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy--long-term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer*. 29 juill 1996;67(3):327-32.
269. Lea CS, Holly EA, Hartge P, Lee JS, Guerry D, Elder DE, et al. Reproductive risk factors for cutaneous melanoma in women: a case-control study. *Am J Epidemiol*. 1 mars 2007;165(5):505-13.
270. Westerdahl J, Olsson H, Måsbäck A, Ingvar C, Jonsson N. Risk of malignant melanoma in relation to drug intake, alcohol, smoking and hormonal factors. *Br J Cancer*. mai 1996;73(9):1126-31.
271. Tang JY, Spaulding KM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Keiser E, Thomas F, et al. Menopausal Hormone Therapy and Risks of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancers: Women's Health Initiative Randomized Trials. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 5 oct 2011;103(19):1469-75.
272. Ron E, Lunenfeld B, Menczer J, Blumstein T, Katz L, Oelsner G, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol*. mai 1987;125(5):780-90.
273. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Risk of cutaneous melanoma in a cohort of infertile women. *Melanoma Res*. avr 1995;5(2):123-7.
274. Althuis MD, Scoccia B, Lamb EJ, Moghissi KS, Westhoff CL, Mabie JE, et al. Melanoma, thyroid, cervical, and colon cancer risk after use of fertility drugs. *Am J Obstet Gynecol*. sept 2005;193(3):668-74.
275. Brinton LA, Melton LJ, Malkasian GD, Bond A, Hoover R. Cancer risk after evaluation for infertility. *Am J Epidemiol*. avr 1989;129(4):712-22.
276. Holly EA, Cress RD, Ahn DK. Cutaneous melanoma in women. III. Reproductive factors and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol*. 15 mai 1995;141(10):943-50.
277. Venn A, Watson L, Lumley J, Giles G, King C, Healy D. Breast and ovarian cancer incidence after infertility and in vitro fertilisation. *Lancet Lond Engl*. 14 oct 1995;346(8981):995-1000.
278. Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, Blumstein T, Menczer J, Rabinovici J, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol*. 1 juin 1998;147(11):1038-42.
279. dos Santos Silva I, Wark PA, McCormack VA, Mayer D, Overton C, Little V, et al. Ovulation-stimulation drugs and cancer risks: a long-term follow-up of a British cohort. *Br J Cancer*. 2 juin 2009;100(11):1824-31.
280. Yli-Kuha A-N, Gissler M, Klemetti R, Luoto R, Hemminki E. Cancer morbidity in a cohort of 9175 Finnish women treated for infertility. *Hum Reprod*. 1 avr 2012;27(4):1149-55.

-
281. Spaan M, van den Belt-Dusebout AW, Schaapveld M, Mooij TM, Burger CW, van Leeuwen FE, et al. Melanoma risk after ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1 mai 2015;30(5):1216-28.
282. Luke B, Brown MB, Spector LG, Missmer SA, Leach RE, Williams M, et al. Cancer in Women after Assisted Reproductive Technology. *Fertil Steril.* nov 2015;104(5):1218-26.
283. Reigstad MM, Storeng R, Myklebust TÅ, Oldereid NB, Omland AK, Robsahm TE, et al. Cancer Risk in Women Treated with Fertility Drugs According to Parity status - A Registry-based Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* juin 2017;26(6):953-62.
284. Hannibal CG, Jensen A, Sharif H, Kjaer SK. Malignant melanoma risk after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study. *Cancer Causes Control CCC.* sept 2008;19(7):759-65.
285. Stewart LM, Holman CDJ, Finn JC, Preen DB, Hart R. Association between in-vitro fertilization, birth and melanoma. *Melanoma Res.* déc 2013;23(6):489-95.
286. Berk-Krauss J, Bieber AK, Criscito MC, Grant-Kels JM, Driscoll MS, Keltz M, et al. Melanoma risk after in vitro fertilization: A review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 25 juill 2018;
287. Kay CR. Malignant melanoma and oral contraceptives. *Br J Cancer.* sept 1981;44(3):479.
288. Brinton LA, Moghissi KS, Scoccia B, Lamb EJ, Trabert B, Niwa S, et al. Effects of fertility drugs on cancers other than breast and gynecologic malignancies. *Fertil Steril.* oct 2015;104(4):980-8.
289. Young P, Purdie D, Jackman L, Molloy D, Green A. A study of infertility treatment and melanoma. *Melanoma Res.* oct 2001;11(5):535-41.
290. Adam SA, Sheaves JK, Wright NH, Mosser G, Harris RW, Vessey MP. A case-control study of the possible association between oral contraceptives and malignant melanoma. *Br J Cancer.* juill 1981;44(1):45-50.
291. Lê MG, Cabanes PA, Desvignes V, Chanteau MF, Mlika N, Avril MF. Oral contraceptive use and risk of cutaneous malignant melanoma in a case-control study of French women. *Cancer Causes Control CCC.* mai 1992;3(3):199-205.
292. Clavel-Chapelon F, E3N Study Group. Cohort Profile: The French E3N Cohort Study. *Int J Epidemiol.* juin 2015;44(3):801-9.
293. Verdebout J. A European satellite-derived UV climatology available for impact studies. *Radiat Prot Dosimetry.* 2004;111(4):407-11.
294. Cust AE, Pickles KM, Goumas C, Vu T, Schmid H, Nagore E, et al. Accuracy of self-reported nevus and pigmentation phenotype compared with clinical assessment in a population-based study of young Australian adults. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* avr 2015;24(4):736-43.

RÉFÉRENCES

295. Affret A. Évaluation de l'alimentation en épidémiologie et étude de l'évolution de l'alimentation selon l'environnement socio-économique et la survenue de cancer. [Internet] [thesis]. Paris Saclay; 2017 [cité 18 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2017SACLS414>
296. Kvaskoff M, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C. Endometriosis risk in relation to naevi, freckles and skin sensitivity to sun exposure: the French E3N cohort. *Int J Epidemiol*. 1 août 2009;38(4):1143-53.
297. Clavel-Chapelon F, Dormoy-Mortier N. A validation study on status and age of natural menopause reported in the E3N cohort. *Maturitas*. juin 1998;29(2):99-103.
298. WHO Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990s (1994 : Geneva S, Organization WH. Recherche sur la ménopause : bilan de la décennie 90 : rapport d' un groupe scientifique de l' OMS [Internet]. Genève : Organisation mondiale de la Santé; 1996 [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42021>
299. Savoye I, Olsen CM, Whiteman DC, Bijon A, Wald L, Dartois L, et al. Patterns of ultraviolet radiation exposure and skin cancer risk: the E3N-SunExp study. *J Epidemiol*. 2017;
300. Kift R, Webb AR, Page J, Rimmer J, Janjai S. A Web-based Tool for UV Irradiance Data: Predictions for European and Southeast Asian Sites. *Photochem Photobiol*. 1 mars 2006;82(2):579-86.
301. Gschwind B, Ménard L, Albuissou M, Wald L. Converting a successful research project into a sustainable service: The case of the SoDa Web service. *Environ Model Softw*. 1 nov 2006;1555-61.
302. 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*. déc 2002;5(6B):1113-24.
303. Bakken K, Fournier A, Lund E, Waaseth M, Dumeaux V, Clavel-Chapelon F, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: Impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 1 janv 2011;128(1):144-56.
304. Farland LV, Correia KF, Wise LA, Williams PL, Ginsburg ES, Missmer SA. P-values and reproductive health: what can clinical researchers learn from the American Statistical Association? *Hum Reprod Oxf Engl*. 2016;31(11):2406-10.
305. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Ser B Methodol*. 1972;34(2):187-220.
306. Berchtold A. Données longitudinales et modèles de survie [Internet]. Cours de master présenté à; 2014; Université de Genève. Disponible sur: <https://andreberchtold.com/teaching.html>
307. Thiébaud ACM, Bénichou J. Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. *Stat Med*. 2004;23(24):3803-20.
308. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 15 juin 2002;21(11):1539-58.

309. Allison PD. *Survival Analysis Using the SAS System: A Practical Guide*. SAS Institute; 1995. 308 p.
310. Latouche A. Modèles de regression en présence de compétition. 20 déc 2004 [cité 17 mai 2019]; Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00129238>
311. Guo C, Ying S. Cause-Specific Analysis of Competing Risks Using the PHREG Procedure [Internet]. Paper SAS2159-2018 SAS Institute Inc. 2018. Disponible sur: <https://www.sas.com/content/dam/SAS/support/en/sas-global-forum-proceedings/2018/2159-2018.pdf>
312. Lau B, Cole SR, Gange SJ. Competing risk regression models for epidemiologic data. *Am J Epidemiol*. 15 juill 2009;170(2):244-56.
313. Bouyer J. Régression logistique - modélisation des variables quantitatives [Internet]. UPEC; 2012. Disponible sur: <https://cel.archives-ouvertes.fr/cel-00794996/document>
314. 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*. 1 janv 1997;145(1):72-80.
315. Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B, et al. *Epidémiologie. Principes et méthodes quantitatives*. Lavoisier; 2009.
316. Falissard B. *Comprendre et utiliser les statistiques dans les sciences de la vie*. 3e édition. Elsevier Masson; 2005. 384 p. (Abrégés de médecine).
317. Garcia-Acosta S, Clavel-Chapelon F. [Dealing with missing, abnormal and incoherent data in E3N cohort study]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. déc 1999;47(6):515-23.
318. Haute Autorité de Santé - Méthodes contraceptives : Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles [Internet]. [cité 1 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1369314/fr/methodes-contraceptives-focus-sur-les-methodes-les-plus-efficaces-disponibles
319. Chauveau S. Les espoirs déçus de la loi Neuwirth. *Clio Femmes Genre Hist*. 1 nov 2003;(18):223-39.
320. Guibert-Lantoine CD, Leridon H. La contraception en France : un bilan après 30 ans de libéralisation. *Population*. 1998;53(4):785-811.
321. Löwy I. Le féminisme a-t-il changé la recherche biomédicale ? *Trav Genre Sociétés*. 2 déc 2008;N° 14(2):89-108.
322. Löwy I, Gaudillère J-P. Controverses sur le traitement hormonal de la ménopause. *Mouvements*. 2004;(32):32-9.
323. Avon B. *Contraception 40 ans de pratique questions pour aujourd'hui*. Laennec. 2007;Tome 55(2):31-42.

RÉFÉRENCES

324. Brody SA, Turkes A, Goldzieher JW. Pharmacokinetics of three bioequivalent norethindrone/mestranol-50 micrograms and three norethindrone/ethinyl estradiol-35 micrograms OC formulations: are « low-dose » pills really lower? *Contraception*. sept 1989;40(3):269-84.
325. Bajos N, Oustry P, Leridon H, Bouyer J, Job-Spira N, Hassoun D, et al. Les inégalités sociales d'accès à la contraception en France, Abstract, Resumen. *Population*. Vol. 59(3):479-502.
326. Lovett JL, Chima MA, Wexler JK, Arslanian KJ, Friedman AB, Yousif CB, et al. Oral contraceptives cause evolutionarily novel increases in hormone exposure: A risk factor for breast cancer. *Evol Med Public Health*. 2017;2017(1):97-108.
327. Jensen JT, Speroff L. HEALTH BENEFITS OF ORAL CONTRACEPTIVES. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1 déc 2000;27(4):705-21.
328. Liu H, Yao J, Wang W, Zhang D. Association between duration of oral contraceptive use and risk of hypertension: A meta-analysis. *J Clin Hypertens*. 2017;19(10):1032-41.
329. Urrutia RP, Coeytaux R, McBroom A, Gierisch J, Havrilesky L, Moorman P, et al. Risk of Acute Thromboembolic Events With Oral Contraceptive Use. *Obstet Gynecol*. 1 août 2013;122(2):380-9.
330. Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. févr 2013;27(1):25-34.
331. Shufelt CL, Noel Bairey Merz C. Contraceptive Hormone Use and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 20 janv 2009;53(3):221-31.
332. Haute Autorité de Santé. Contraception: prescriptions et conseils aux femmes [Internet]. HAS; 2015. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/1e_maj_contraception_prescription-conseil-femmes-060215.pdf
333. Roux A, Ventola C, Bajos N. Des experts aux logiques profanes : les prescripteurs de contraception en France. *Sci Soc Sante*. 22 sept 2017;Vol. 35(3):41-70.
334. Freedman DM, Sigurdson A, Doody MM, Rao RS, Linet MS. Risk of melanoma in relation to smoking, alcohol intake, and other factors in a large occupational cohort. *Cancer Causes Control CCC*. nov 2003;14(9):847-57.
335. Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med*. 30 avr 2010;29(9):1037-57.
336. Goydos JS, Shoen SL. Acral Lentiginous Melanoma. *Cancer Treat Res*. 2016;167:321-9.
337. Bajos N, Moreau C, Bohet A. La contraception en France : nouveau contexte, nouvelles pratiques ? *Population et Sociétés* [Internet]. sept 2012;492. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/publications/editions/population-et-societes/contraception-france-nouveau-contexte-nouvelles-pratiques/>

338. Liu-Smith F, Ziogas A. An age-dependent interaction between sex and geographical UV index in melanoma risk. *J Am Acad Dermatol*. 1 déc 2017;
339. Juul S, Karmaus W, Olsen J. Regional differences in waiting time to pregnancy: pregnancy-based surveys from Denmark, France, Germany, Italy and Sweden. The European Infertility and Subfecundity Study Group. *Hum Reprod Oxf Engl*. mai 1999;14(5):1250-4.
340. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*. 2017;108(3):393-406.
341. Hart RJ. Physiological Aspects of Female Fertility: Role of the Environment, Modern Lifestyle, and Genetics. *Physiol Rev*. 2016;96(3):873-909.
342. Buck Louis GM, Hediger ML, Peterson CM, Croughan M, Sundaram R, Stanford J, et al. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO Study. *Fertil Steril*. août 2011;96(2):360-5.
343. Cahen F. Éléments pour une histoire de la lutte contre la stérilité involontaire (France, 1920-1982). *Ann Demogr Hist*. 2013;n° 126(2):209-28.
344. Chandra A, Martinez GM, Mosher WD, Abma JC, Jones J. Fertility, family planning, and reproductive health of U.S. women: data from the 2002 National Survey of Family Growth. *Vital Health Stat* 23. déc 2005;(25):1-160.
345. Henne MB, Bundorf MK. Insurance mandates and trends in infertility treatments. *Fertil Steril*. janv 2008;89(1):66-73.
346. Progestogen for treating threatened miscarriage [Internet]. [cité 27 mai 2019]. Disponible sur: /CD005943/PREG_progestogen-treating-threatened-miscarriage
347. Fournier A, Kernaleguen C, Panjo H, Clavel-Chapelon F, Ringa V. Postmenopausal hormone therapy initiation before and after the Women's Health Initiative in two French cohorts. *Menopause N Y N*. févr 2011;18(2):219-23.
348. Sonigo C, Dray G, Chabbert-Buffet N. Le traitement hormonal de la ménopause : aspects pratiques. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. nov 2012;41(7, Supplement):F3-12.
349. Busund M, Bugge NS, Braaten T, Waaseth M, Rylander C, Lund E. Progestin-only and combined oral contraceptives and receptor-defined premenopausal breast cancer risk: The Norwegian Women and Cancer Study. *Int J Cancer*. 2018;n/a-n/a.
350. Fabre A, Fournier A, Mesrine S, Gompel A, Desreux J, Berrino F, et al. Progestagens Use Before Menopause and Breast Cancer Risk According to Histology and Hormone Receptors. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 1 oct 2008;17(10):2723-8.
351. Fournier A. Relation entre prise de traitements hormonaux substitutifs de la ménopause et risque de cancer du sein dans la cohorte E3N [Internet] [thesis]. Paris 11; 2007 [cité 13 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2007PA11T076>

RÉFÉRENCES

352. Fang X, Zhang X, Zhou M, Li J. Effects of progesterone on the growth regulation in classical progesterone receptor-negative malignant melanoma cells. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci Hua Zhong Ke Ji Xue Xue Bao Yi Xue Ying Wen Ban Huazhong Keji Daxue Xuebao Yixue Yingdewen Ban.* avr 2010;30(2):231-4.
353. Mordoh J, Tapia IJ, Barrio MM. A word of caution: do not wake sleeping dogs; micrometastases of melanoma suddenly grew after progesterone treatment. *BMC Cancer.* 20 mars 2013;13:132.
354. Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB, Manson JE. Exogenous Hormone Use: Oral Contraceptives, Postmenopausal Hormone Therapy, and Health Outcomes in the Nurses' Health Study. *Am J Public Health.* sept 2016;106(9):1631-7.
355. Cervenka I, Mahamat-Saleh Y, Savoye I, Dartois L, Boutron Ruault M-C, Fournier A, et al. Oral contraceptive use and cutaneous melanoma risk : a French prospective cohort study. *Int J Cancer.* 2018;
356. Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 4 juin 2003;95(11):806-12.
357. Banks E. From dogs' testicles to mares' urine: the origins and contemporary use of hormonal therapy for the menopause. *Fem Rev.* oct 2002;72(1):2-25.
358. Oudshoorn N. United We Stand: The Pharmaceutical Industry, Laboratory, and Clinic in the Development of Sex Hormones into Scientific Drugs, 1920-1940. *Sci Technol Hum Values.* 1 janv 1993;18(1):5-24.
359. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: A meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1 févr 1995;85(2):304-13.
360. Gompel A. Progesterone, progestins and the endometrium in perimenopause and in menopausal hormone therapy. *Climacteric.* 4 juill 2018;21(4):321-5.
361. Costagliola D. Rapport Afssaps / Costagliola - Traitement hormonal substitutif de la ménopause : Caractéristiques de l'utilisation en France – Effets sur la survenue de cancers du sein et d'événements cardiovasculaires en France – Propositions d'études complémentaires [Internet]. Afssaps; 2005 [cité 3 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/content/download/6354/61439/version/4/file/th1005.pdf>
362. Gayet-Ageron A, Amamra N, Ringa V, Tainturier V, Berr C, Clavel-Chapelon F, et al. Estimated numbers of postmenopausal women treated by hormone therapy in France. *Maturitas.* 2005;52(3-4):296-305.
363. Lasserre A, Fournier A. Traitements hormonaux de la ménopause et risques de cancers. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* juillet 2016;44(7-8):424-7.
364. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National Use of Postmenopausal Hormone Therapy: Annual Trends and Response to Recent Evidence. *JAMA.* 7 janv 2004;291(1):47-53.

365. de Jong-van den Berg LTW, Faber A, van den Berg PB. HRT use in 2001 and 2004 in The Netherlands--a world of difference. *Maturitas*. 20 mai 2006;54(2):193-7.
366. Ghazal S, Pal L. Perspective on hormone therapy 10 years after the WHI. *Maturitas*. nov 2013;76(3):208-12.
367. Fournier A, Fritel X, Panjo H, Zins M, Ringa V. Health characteristics of women beginning postmenopausal hormone therapy: have they changed since the publication of the Women's Health Initiative? *Menopause N Y N*. juill 2014;21(7):687-93.
368. Lobo RA. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nat Rev Endocrinol*. 7 oct 2016;
369. Suckling JA, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2006 [cité 28 mai 2019];(4). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001500.pub2/full>
370. Albertazzi P, Di Micco R, Zanardi E. Tibolone: a review. *Maturitas*. 16 nov 1998;30(3):295-305.
371. Rosenberg LU, Magnusson C, Lindström E, Wedrén S, Hall P, Dickman PW. Menopausal hormone therapy and other breast cancer risk factors in relation to the risk of different histological subtypes of breast cancer: a case-control study. *Breast Cancer Res*. 2006;8(1):R11.
372. Stahlberg C, Pedersen AT, Lynge E, Andersen ZJ, Keiding N, Hundrup YA, et al. Increased risk of breast cancer following different regimens of hormone replacement therapy frequently used in Europe. *Int J Cancer*. 2004;109(5):721-7.
373. Bakken K, Eggen AE, Lund E. Hormone replacement therapy in Norwegian women, 1996–1997. *Maturitas*. 30 nov 2001;40(2):131-41.
374. Bromley SE, Vries CS de, Farmer RDT. Utilisation of hormone replacement therapy in the United Kingdom. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2004;111(4):369-76.
375. Lepoutre B, Amrani KE, Aubin I. Ménopause, ménopauses... Données sociales, culturelles et économiques sous-jacentes. *Médecine*. 1 févr 2009;5(2):85-9.
376. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) - results from an international survey. *Climacteric J Int Menopause Soc*. févr 2012;15(1):36-44.
377. Shifren JL, Crandall CJ, Manson JE. Menopausal Hormone Therapy. *JAMA* [Internet]. 30 mai 2019 [cité 25 juin 2019]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2735323>
378. Lindsay R. THE ROLE OF ESTROGEN IN THE PREVENTION OF OSTEOPOROSIS. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1 juin 1998;27(2):399-409.
379. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al. V. Meta-Analysis of the Efficacy of Hormone Replacement Therapy in Treating and Preventing Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Endocr Rev*. 1 août 2002;23(4):529-39.

RÉFÉRENCES

380. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy: Scientific Review. *JAMA*. 21 août 2002;288(7):872-81.
381. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SAA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 14 avr 2004;291(14):1701-12.
382. Christiansen C, Sanvig Christensen M, Transbøl I. BONE MASS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN AFTER WITHDRAWAL OF OESTROGEN/GESTAGEN REPLACEMENT THERAPY. *The Lancet*. 28 févr 1981;317(8218):459-61.
383. Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB, Manson JE. Exogenous Hormone Use: Oral Contraceptives, Postmenopausal Hormone Therapy, and Health Outcomes in the Nurses' Health Study. *Am J Public Health*. sept 2016;106(9):1631-7.
384. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Maturitas*. sept 2016;91:25-35.
385. Tang JY, Spauldine KM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Keiser E, Thomas F, et al. Menopausal hormone therapy and risks of melanoma and nonmelanoma skin cancers: women's health initiative randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 5 oct 2011;103(19):1469-75.
386. Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, Manson JE, Pettinger M, Hendrix SL, et al. Estrogen Plus Progestin Therapy and Breast Cancer in Recently Postmenopausal Women. *Am J Epidemiol*. 15 mai 2008;167(10):1207-16.
387. Jordan VC, Ford LG. Paradoxical Clinical Effect of Estrogen on Breast Cancer Risk: A "New" Biology of Estrogen-induced Apoptosis. *Cancer Prev Res Phila Pa*. mai 2011;4(5):633-7.
388. Cervenka I, Al Rahmoun M, Mahamat-Saleh Y, Savoye I, Boutron Ruault M-C, Fournier A, et al. Postmenopausal hormone use and cutaneous melanoma risk: A French prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2019;
389. Ameye L, Antoine C, Paesmans M, de Azambuja E, Rozenberg S. Menopausal hormone therapy use in 17 European countries during the last decade. *Maturitas*. 1 nov 2014;79(3):287-91.
390. Caini S, Gandini S, Sera F, Raimondi S, Fagnoli MC, Boniol M, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. nov 2009;45(17):3054-63.
391. Kuklinski LF, Zens MS, Perry AE, Gossai A, Nelson HH, Karagas MR. Sex hormones and the risk of keratinocyte cancers among women in the United States: A population-based case-control study. *Int J Cancer*. 15 2016;139(2):300-9.
392. Joosse A, de Vries E, Eckel R, Nijsten T, Eggermont AMM, Hölzel D, et al. Gender differences in melanoma survival: female patients have a decreased risk of metastasis. *J Invest Dermatol*. mars 2011;131(3):719-26.

393. Farahi JM, Fazzari M, Braunberger T, Caravaglio JV, Kretowicz A, Wells K, et al. Gender differences in melanoma prognostic factors. *Dermatol Online J.* 15 avr 2018;24(4).
394. Nosrati A, Wei ML. Sex disparities in melanoma outcomes: the role of biology. *Arch Biochem Biophys.* 1 déc 2014;563:42-50.
395. Kemeny MM, Busch E, Stewart AK, Menck HR. Superior survival of young women with malignant melanoma. *Am J Surg.* juin 1998;175(6):437-444; discussion 444-445.
396. Beattie CW, Ronan SG, Amoss MS. Estrogens influence the natural history of Sinclair swine cutaneous melanoma. *Cancer Res.* 15 avr 1991;51(8):2025-8.
397. Dobos J, Tímár J, Bocsi J, Burián Z, Nagy K, Barna G, et al. In vitro and in vivo antitumor effect of 2-methoxyestradiol on human melanoma. *Int J Cancer.* 10 déc 2004;112(5):771-6.
398. Massaro RR, Faião-Flores F, Rebecca VW, Sandri S, Alves-Fernandes DK, Pennacchi PC, et al. Inhibition of proliferation and invasion in 2D and 3D models by 2-methoxyestradiol in human melanoma cells. *Pharmacol Res.* mai 2017;119:242-50.
399. Ramaraj P. Is Melanoma a Hormone-Dependent Cancer or a Hormone-Responsive Cancer? *Cancer Progn* [Internet]. 5 nov 2018 [cité 25 avr 2019]; Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/cancer-prognosis/is-melanoma-a-hormone-dependent-cancer-or-a-hormone-responsive-cancer->
400. Schmidt AN, Nanney LB, Boyd AS, King LE, Ellis DL. Oestrogen receptor-beta expression in melanocytic lesions. *Exp Dermatol.* déc 2006;15(12):971-80.
401. de Giorgi V, Mavilia C, Massi D, Gozzini A, Aragona P, Tanini A, et al. Estrogen receptor expression in cutaneous melanoma: a real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction and immunohistochemical study. *Arch Dermatol.* janv 2009;145(1):30-6.
402. Spyropoulos C, Melachrinou M, Vasilakos P, Tzorakoleftherakis E. Expression of estrogen receptors in melanoma and sentinel lymph nodes; a « female » clinical entity or a possible treatment modality? *Eur J Gynaecol Oncol.* 2015;36(2):123-30.
403. Roh MR, Eliades P, Gupta S, Grant-Kels JM, Tsao H. Cutaneous melanoma in women. *Int J Womens Dermatol.* mars 2017;3(1 Suppl):S11-5.
404. MacKie RM, Bray CA. Hormone replacement therapy after surgery for stage 1 or 2 cutaneous melanoma. *Br J Cancer.* févr 2004;90(4):770.
405. Koomen ER, Joosse A, Herings RMC, Casparie MK, Guchelaar HJ, Nijsten T. Does use of estrogens decrease the Breslow thickness of melanoma of the skin? Oral contraceptives and hormonal replacement therapy. *Melanoma Res.* oct 2009;19(5):327-32.
406. Ju Q, Tao T, Hu T, Karadağ AS, Al-Khuzaei S, Chen W. Sex hormones and acne. *Clin Dermatol.* avr 2017;35(2):130-7.

RÉFÉRENCES

407. Zhang X, Lin Y, Xie X, Shen M, Huang G, Yang Y. Is acne in adolescence associated with prostate cancer risk? Evidence from a meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(11):e0206249.
408. Li W-Q, Qureshi AA, Ma J, Goldstein AM, Giovannucci EL, Stampfer MJ, et al. Personal history of prostate cancer and increased risk of incident melanoma in the United States. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 déc 2013;31(35):4394-9.
409. Kaaks R, Berrino F, Key T, Rinaldi S, Dossus L, Biessy C, et al. Serum Sex Steroids in Premenopausal Women and Breast Cancer Risk Within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst*. 18 mai 2005;97(10):755-65.
410. Keski-Rahkonen P, Desai R, Jimenez M, Harwood DT, Handelsman DJ. Measurement of Estradiol in Human Serum by LC-MS/MS Using a Novel Estrogen-Specific Derivatization Reagent. *Anal Chem*. 21 juill 2015;87(14):7180-6.
411. Rinaldi S, Geay A, Déchaud H, Biessy C, Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, et al. Validity of free testosterone and free estradiol determinations in serum samples from postmenopausal women by theoretical calculations. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. oct 2002;11(10 Pt 1):1065-71.
412. Kaaks R, Tikk K, Sookthai D, Schock H, Johnson T, Tjønneland A, et al. Premenopausal serum sex hormone levels in relation to breast cancer risk, overall and by hormone receptor status—Results from the EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2014;134(8):1947-57.
413. Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, Berrino F, Peeters PHM, Biessy C, et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr Relat Cancer*. déc 2005;12(4):1071-82.
414. James RE, Lukanova A, Dossus L, Becker S, Rinaldi S, Tjønneland A, et al. Postmenopausal serum sex steroids and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a nested case-control study. *Cancer Prev Res Phila Pa*. oct 2011;4(10):1626-35.
415. Allen NE, Key TJ, Dossus L, Rinaldi S, Cust A, Lukanova A, et al. Endogenous sex hormones and endometrial cancer risk in women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer*. juin 2008;15(2):485-97.
416. Rinaldi S, Dossus L, Lukanova A, Peeters PHM, Allen NE, Key T, et al. Endogenous Androgens and Risk of Epithelial Ovarian Cancer: Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 1 janv 2007;16(1):23-9.
417. Travis RC, Key TJ, Allen NE, Appleby PN, Roddam AW, Rinaldi S, et al. Serum androgens and prostate cancer among 643 cases and 643 controls in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2007;121(6):1331-8.
418. Rinaldi S, Plummer M, Biessy C, Castellsagué X, Overvad K, Kjær SK, et al. Endogenous Sex Steroids and Risk of Cervical Carcinoma: Results from the EPIC Study. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 1 déc 2011;20(12):2532-40.

419. Micheli A, Muti P, Pisani P, Secreto G, Recchione C, Totis A, et al. Repeated serum and urinary androgen measurements in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Epidemiol.* 1 janv 1991;44(10):1055-61.
420. Muti P, Trevisan M, Micheli A, Krogh V, Bolelli G, Sciajno R, et al. Reliability of serum hormones in premenopausal and postmenopausal women over a one-year period. *Cancer Epidemiol Prev Biomark.* 1 nov 1996;5(11):917-22.
421. Green A, Swerdlow AJ. Epidemiology of melanocytic nevi. *Epidemiol Rev.* 1989;11:204-21.
422. Driscoll MS, Grant-Kels JM. Hormones, nevi, and melanoma: an approach to the patient. *J Am Acad Dermatol.* déc 2007;57(6):919-931; quiz 932-936.
423. Qiu M, Shields CL. Relationship Between Female Reproductive Factors and Choroidal Nevus in US Women: Analysis of Data From the 2005-2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA Ophthalmol.* nov 2015;133(11):1287-94.
424. Zhang M, Zhang X, Qureshi AA, Eliassen AH, Hankinson SE, Han J. Association between cutaneous nevi and breast cancer in the Nurses' Health Study: a prospective cohort study. *PLoS Med.* juin 2014;11(6):e1001659.
425. Kvaskoff M, Bijon A, Mesrine S, Vilier A, Baglietto L, Fournier A, et al. Association between melanocytic nevi and risk of breast diseases: The French E3N prospective cohort. *PLoS Med.* juin 2014;11(6):e1001660.
426. Number of moles could predict breast cancer risk | The BMJ [Internet]. [cité 14 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g3739.long>
427. Mesrine S, Kvaskoff M, Bah T, Wald L, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C. Nevi, Ambient Ultraviolet Radiation, and Thyroid Cancer Risk: A French Prospective Study. *Epidemiol Camb Mass.* sept 2017;28(5):694-702.
428. Kvaskoff M, Bijon A, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Pigmentary traits and risk of endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl.* déc 2010;25(12):3157-3158; author reply 3158-3159.
429. Kvaskoff M, Han J, Qureshi AA, Missmer SA. Pigmentary traits, family history of melanoma and the risk of endometriosis: a cohort study of US women. *Int J Epidemiol.* févr 2014;43(1):255-63.
430. Dai H, Sun Q, Zhang C, Zhang X, Li W-Q, Manson JE, et al. Associations between benign cutaneous nevi and risk of Type 2 diabetes mellitus in men and women: results from two prospective cohort studies. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* juill 2017;34(7):925-33.
431. English JS, Swerdlow AJ, MacKie RM, O'Doherty CJ, Hunter JA, Clark J, et al. Relation between phenotype and banal melanocytic naevi. *Br Med J Clin Res Ed.* 17 janv 1987;294(6565):152-4.
432. MacKie RM, English J, Aitchison TC, Fitzsimons CP, Wilson P. The number and distribution of benign pigmented moles (melanocytic naevi) in a healthy British population. *Br J Dermatol.* août 1985;113(2):167-74.

RÉFÉRENCES

433. Zani C, Ceretti E, Covolo L, Donato F. Do polychlorinated biphenyls cause cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies on risk of cutaneous melanoma and non-Hodgkin lymphoma. *Chemosphere*. 1 sept 2017;183:97-106.
434. Gallagher RP, Macarthur AC, Lee TK, Weber J-P, Leblanc A, Mark Elwood J, et al. Plasma levels of polychlorinated biphenyls and risk of cutaneous malignant melanoma: a preliminary study. *Int J Cancer*. 15 avr 2011;128(8):1872-80.
435. Fortes C, Mastroeni S, Segatto M M, Hohmann C, Miligi L, Bakos L, et al. Occupational Exposure to Pesticides With Occupational Sun Exposure Increases the Risk for Cutaneous Melanoma. *J Occup Environ Med*. avr 2016;58(4):370-5.
436. Fortes C, Mastroeni S, Melchi F, Pilla MA, Alotto M, Antonelli G, et al. The association between residential pesticide use and cutaneous melanoma. *Eur J Cancer*. 1 avr 2007;43(6):1066-75.
437. Al-Dujaili Z, Henry M, Dorizas AS, Sadick NS. Skin cancer concerns particular to women. *Int J Womens Dermatol*. mars 2017;3(1 Suppl):S49-51.
438. Krause M, Klit A, Blomberg Jensen M, Søbørg T, Frederiksen H, Schlumpf M, et al. Sunscreens: are they beneficial for health? An overview of endocrine disrupting properties of UV-filters. *Int J Androl*. juin 2012;35(3):424-36.
439. Olsen CM, Green AC, Neale RE, Webb PM, Cicero RA, Jackman LM, et al. Cohort profile: The QSkin Sun and Health Study. *Int J Epidemiol*. 1 août 2012;41(4):929-929i.
440. Li W-Q, Cho E, Weinstock MA, Mashfiq H, Qureshi AA. Epidemiological Assessments of Skin Outcomes in the Nurses' Health Studies. *Am J Public Health*. 26 juill 2016;106(9):1677-83.
441. Lund E, Dumeaux V, Braaten T, Hjartåker A, Engeset D, Skeie G, et al. Cohort Profile: The Norwegian Women and Cancer Study—NOWAC—Kvinner og kreft. *Int J Epidemiol*. 1 févr 2008;37(1):36-41.
442. Roswall N, Sandin S, Adami H-O, Weiderpass E. Cohort Profile: The Swedish Women's Lifestyle and Health cohort. *Int J Epidemiol*. 1 avr 2017;46(2):e8-e8.
443. Lukic M, Jareid M, Weiderpass E, Braaten T. Coffee consumption and the risk of malignant melanoma in the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) Study. *BMC Cancer*. 29 juill 2016;16:562.
444. Karagas MR, Zens MS, Stukel TA, Swerdlow AJ, Rosso S, Osterlind A, et al. Pregnancy History and Incidence of Melanoma in Women: A Pooled Analysis. *Cancer Causes Control*. 1 févr 2006;17(1):11-9.

Titre : Prise de traitements hormonaux et risque de mélanome cutané dans les cohortes prospectives E3N et EPIC

Mots clés : cohorte prospective, contraceptifs oraux, hormones, mélanome, progestatifs, traitements de l'infertilité, traitements de la ménopause

L'hypothèse de l'hormono-dépendance du mélanome cutané est en débat dans la littérature depuis de nombreuses années. Dans ce contexte, il est essentiel de mieux connaître l'influence potentielle de la prise de traitements hormonaux sur le risque de ce cancer. L'objectif de ce projet de thèse était d'étudier l'influence de la prise de traitements hormonaux (contraceptifs oraux, traitements de l'infertilité, progestatifs pris seuls avant la ménopause et traitements hormonaux de la ménopause) sur le risque de mélanome cutané chez les femmes.

Le projet a été conduit principalement à partir de la cohorte prospective E3N (Étude épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation nationale) portant sur environ 100 000 femmes âgées de 40 à 65 ans à l'inclusion en 1990. L'étude E3N inclut des données détaillées sur le profil pigmentaire, l'exposition solaire et la prise de traitements hormonaux des participantes, ainsi que sur la survenue éventuelle de mélanome cutané, dont les cas ont été confirmés par histologie (761 cas confirmés entre 1990 et 2011). Des données complémentaires sur l'exposition solaire, disponibles pour une fraction de la cohorte E3N, ont également été utilisées. Ces données détaillées sont issues de l'enquête cas-témoin nichée E3N-SunExp menée en 2008.

Les analyses ont ensuite été étendues au consortium de cohortes européennes prospectives EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*), sur près de 334 500 femmes parmi lesquelles 1 734 cas de mélanomes incidents ont été diagnostiqués.

Les résultats mettent en évidence des associations modestes entre la prise de traitements hormonaux et le risque de mélanome et ne soutiennent pas l'hypothèse de l'hormono-dépendance de ce cancer. Cependant, ils suggèrent un comportement d'exposition intentionnelle aux UV chez leurs utilisatrices, ce qui ouvre une nouvelle perspective pour les recherches futures dans ce domaine.

Title : Exogenous hormone use and cutaneous melanoma risk in the E3N and EPIC prospective cohorts

Keywords : fertility drugs, hormones, melanoma, menopausal hormone therapy, oral contraceptives, progestogens, prospective cohort

The hypothesis of a hormonal dependence of cutaneous melanoma has been debated in the literature over past decades. Within this context, it is critical to increase our knowledge on the influence of exogenous hormone use on the risk of this cancer. The aim of this project was to explore the influence of hormonal treatments (oral contraceptives, fertility drugs, premenopausal use of progestogens, and menopause hormone therapy) on the risk of cutaneous melanoma in women.

The project was mainly based on the large E3N (Étude épidémiologique auprès de femmes de l'Éducation Nationale) prospective cohort, which included about 100,000 women aged 40-65 years at inclusion in 1990. The cohort collected data on pigmentary phenotype, sun exposure, hormonal treatment use, and medical data including cutaneous melanomas, which were ascertained through pathology reports (761 incident cases between 1990 and 2011). Additional information on sun exposure, available for a portion of the E3N cohort, was used. These detailed data were collected as part of the E3N-SunExp case-control study launched in 2008.

Analyses were extended to the EPIC consortium (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), which includes about 334 500 women and 1,734 incident melanoma cases.

The results arising from this project show modest associations between exogenous hormone use and melanoma risk and suggest no strong direct influence of hormones on melanoma development. However, results suggest intentional UV exposure behaviors in exogenous hormone users, which opens new perspectives for future investigations in this field.

